

Δείκτες φλεγμονής για την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης στο άσθμα και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Μ. Γκάγκα¹,
Ε. Ζέρβας¹,
Σ. Λουκίδης²

¹Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ν.Ν.Θ.Α "Σωτηρία", ²Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.

Λέξεις κλειδιά: Άσθμα, ΧΑΠ, δείκτες φλεγμονής, θεραπεία, παρόξυνση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης ασθενών με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) βασίζεται κυρίως στα συμπτώματα, τη χρήση ανακουφιστικής αγωγής και τη μέτρηση λειτουργικών παραμέτρων της αναπνοής. Όμως τόσο το άσθμα όσο και η ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη εκτίμησης και παρακολούθησης της φλεγμονής αυτής. Πολλοί είναι οι επεμβατικοί (βρογχοσκόπηση, βιοψίες ρινοκικού βλεννογόνου και δέρματος) και μη επεμβατικοί (βρογχική υπεραντιδραστικότητα, αίμα, ούρα, προκλητή απόχρεμψη, εκπνεόμενος αέρας) δείκτες φλεγμονής που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης στο άσθμα και τη ΧΑΠ, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά των οποίων αναλύονται στην παρούσα ανασκόπηση. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (BHR) και των προκλητών πτυέλων ως τους καλύτερους δείκτες εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος στην πλειονότητα των ασθματικών ασθενών ενώ στη ΧΑΠ κανένας δείκτης έως τώρα δεν έχει κερδίσει την ευρεία εμπιστοσύνη των ερευνητών. Μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες οι οποίες θα επικεντρωθούν στον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ διαφόρων δεικτών φλεγμονής και διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων πρέπει να σχεδιαστούν, έτσι ώστε να βρεθεί ο καταλληλότερος δείκτης για κάθε θεραπεία. *Πνεύμων 2004, 17(3):232-241.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην καθημερινή κλινική πρακτική η παρακολούθηση των ασθενών με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) βασίζεται κυρίως στα συμπτώματα, τη χρήση ανακουφιστικής αγωγής και τη μέτρηση λειτουργικών παραμέτρων της αναπνοής (FEV₁ και διακύμανση της

Αλληλογραφία:

Μίνα Γκάγκα,

Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Γ.Ν.Α. "ΣΩΤΗΡΙΑ", Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα,
Τηλ.: 210 7774163, fax: 210 7770423,
e-mail: mgaga@uoa.gr

PEFR στο άσθμα, FEV₁ και IC στη ΧΑΠ). Όμως, τόσο το άσθμα όσο και η ΧΑΠ, αποτελούν χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους των αεραγωγών^{1,2} και για το λόγο αυτό είναι επιτακτική η ανάγκη εκτίμησης και παρακολούθησης της φλεγμονής αυτής μέσω δεικτών – π.χ. κύτταρα και μεσολαβητές – που εμπλέκονται σε αυτή τη φλεγμονώδη διεργασία. Οι δείκτες αυτοί πρέπει να είναι μη επεμβατικοί, αναπαραγώγιμοι, εύκολο να μετρηθούν διαδοχικά και χαμηλού κόστους. Επιπλέον, πρέπει να αντανακλούν με ακρίβεια τον βαθμό της υποκείμενης φλεγμονής και να είναι ευαίσθητοι στην επίδραση της θεραπευτικής αγωγής και την έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες, να ακολουθούν δε τις παροξύνσεις της νόσου.

Η άμεση εκτίμηση και παρακολούθηση της φλεγμονώδους αυτής διεργασίας που υπάρχει στους βρόγχους και το πνευμονικό παρέγχυμα στο άσθμα και τη ΧΑΠ μπορεί να γίνει με μέτρηση κυττάρων και μεσολαβητών σε βιοψίες πνευμονικού παρεγχύματος ή/και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL). Τόσο λοιπόν για ερευνητικούς σκοπούς όσο και για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται σε αυτή την παθολογική φλεγμονώδη απάντηση που χαρακτηρίζει και τις δυο νόσους, η βρογχοσκόπηση για λήψη βιοψιών και BAL αποτελεί ένα ανεκτίμητο εργαλείο. Η μελέτη από τις βιοψίες και το BAL έχει δείξει ότι το άσθμα χαρακτηρίζεται από CD4-λεμφοκυτταρική και ηωσινοφιλική φλεγμονή, καταστροφή του βλεννογόνου, υποβλεννογόνια πάχυνση και αλλοιώσεις αναδιαμόρφωσης³, ενώ αντίθετα, στη ΧΑΠ κυριαρχεί η διήθηση του παρεγχύματος από CD8-λεμφοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνα, με καταστροφή της αρχιτεκτονικής των κυψελιδικών χώρων, πάχυνση των υποβλεννογόνιων αδένων αλλά διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου^{4,5}, αν και στις παροξύνσεις της νόσου η ηωσινοφιλική φλεγμονή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο⁶. Η αγωγή με κορτικοστεροειδή φαίνεται να καταστέλλει αυτή τη φλεγμονώδη αντίδραση, κύρια στο άσθμα^{3,7} αλλά αναφορές υπάρχουν για μερική ανταπόκριση και στη ΧΑΠ^{8,9}. Ειδικά στο άσθμα και για την εκτίμηση συστηματικά χορηγούμενης αγωγής, όπως από του στόματος στεροειδή ή ανοσοθεραπεία, λιγότερο επεμβατικές τεχνικές έχουν εφαρμοστεί, όπως βιοψία ρινικού βλεννογόνου ή δέρματος. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στις βιοψίες αυτές φαίνεται να αντανακλούν τη φλεγμονή των κατωτέρων αεραγωγών¹⁰, ενώ έχουν καταδείξει τη δράση των στεροει-

δών¹¹ και της ανοσοθεραπείας¹² στους ασθματικούς ασθενείς. Παρ' όλα όμως τα πολύτιμα στοιχεία που μας παρέχουν, οι επεμβατικές αυτές τεχνικές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθ' ημέρα πράξη. Στην κλινική πρακτική λοιπόν η χρήση δειγμάτων από πιο εύκολα προσπελάσιμες οδούς όπως το αίμα, τα ούρα, τα πτύελα και ο εκπνεόμενος αέρας χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικές μέθοδοι μη επεμβατικής εκτίμησης της φλεγμονής, μέσω κατάλληλων δεικτών. Επίσης, η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (BHR) αποτελεί ένα ακόμα μη επεμβατικό δείκτη της υποκείμενης φλεγμονής, ιδίως στους ασθενείς με άσθμα.

Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα (BHR), σε ένα μεγάλο εύρος βρογχοσπαστικών ουσιών, είναι ένα από τα βασικά στοιχεία του άσθματος. Έχει δείχθει ότι είναι ένας καλός δείκτης της φλεγμονής που σχετίζεται αρκετά καλά με τη βαρύτητα του άσθματος¹³. Η μεταχολίνη, μια άμεσα βρογχοσπαστική ουσία που δρα πάνω στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων, αποτελεί σήμερα τη μέθοδο αναφοράς για τη μέτρηση της BHR^{13,14}, καθώς είναι πιο ευαίσθητη από την άσκηση ή την πρόκληση με ψυχρό αέρα, ενώ έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με την ισταμίνη. Επιπλέον μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε σύγκριση με την παρακολούθηση των συμπτωμάτων, της FEV₁ και της διακύμανσης της PEF, η BHR στη μεταχολίνη ήταν ο πιο ευαίσθητος προγνωστικός δείκτης επικείμενου ασθματικού παροξυσμού και ο καλύτερος δείκτης για την προσαρμογή της αντιφλεγμονώδους θεραπείας¹⁵. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι τα εισπνεόμενα στεροειδή^{14,15} και η ανοσοθεραπεία^{16,17} ελαττώνουν την BHR σε ασθενείς με άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα. Νεώτερα δεδομένα προτείνουν τη χρήση του AMP, μιας μη ειδικής βρογχοσπαστικής ουσίας που ασκεί τη δράση της μέσω αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων, ως πιο ειδικό δείκτη στο αποπικό άσθμα^{18,19}, ο οποίος σχετίζεται καλύτερα με την υποκείμενη φλεγμονή²⁰ και ανταποκρίνεται ταχύτερα στη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή²¹.

Η BHR όμως δεν είναι χαρακτηριστική μόνο του άσθματος αλλά αποτελεί ένα σημαντικό εύρημα σε μια μεγάλη υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ, όπως έδειξε η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη Lung Health Study²². Στη μελέτη αυτή πήραν μέρος 5877 ασθενείς με ΧΑΠ, από τους οποίους 12-13% είχαν θετικό test μεταχολίνης (PC20 < 1mg/ml) ενώ ακόμα ένα 34-37% αμφίβολο test

μεταχολίνης. Η ύπαρξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ φαίνεται να σχετίζεται με ταχύτερη πτώση της FEV₁²³ και μεγαλύτερη θνητότητα²⁴. Η θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή αν και φαίνεται να βελτιώνει την BHR²⁵, δεν είναι όμως γνωστό ακόμα πόσο αυτό μπορεί να επηρεάσει την πορεία της νόσου.

Η μέτρηση δεικτών φλεγμονής στο αίμα προσφέρει ένα εναλλακτικό τρόπο εκτίμησης του είδους και του μεγέθους της φλεγμονής των αεραγωγών καθώς και του αποτελέσματος των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι ασθενείς με άσθμα εμφανίζουν αυξημένο ηωσινοφίλων στο αίμα τα οποία ελαττώνονται μετά θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή²⁶ ή ανοσοθεραπεία²⁷. Επιπλέον, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), ένας δείκτης ενεργότητας των ηωσινοφίλων, φαίνεται να σχετίζεται αρκετά καλά με την κλινική συμπτωματολογία και τις πνευμονικές λειτουργικές παραμέτρους σε ασθενείς με άσθμα, ενώ τα επίπεδά της ελαττώνονται σημαντικά μετά τη χορήγηση αντιφλεγμονώδους θεραπείας²⁸. Ο μόνος δείκτης στο αίμα που έχει συσχετιστεί επαρκώς με τη ΧΑΠ (ειδικότερα το εμφύσημα) σε μια υποομάδα ασθενών, είναι η έλλειψη της α1-αντιθρυσίνης (α1-AT)²⁹. Η θεραπεία υποκατάστασης φαίνεται να αποκαθιστά τα ελαττωμένα αυτά επίπεδα της α1-AT καθώς και τη συνυπάρχουσα φλεγμονή³⁰. Η μυελοπεροξειδάση (MPO), ένας δείκτης ενεργότητας των πολυμορφοπύρηνων, έχει επίσης βρεθεί αυξημένη στον ορό ασθενών με ΧΑΠ, χωρίς όμως τα επίπεδά της να ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αντιφλεγμονώδη³¹. Πολλοί ακόμα δείκτες φλεγμονής στον ορό έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με άσθμα (sIL-2r, sICAM1, sVCAM1, κυτταροκίνες IL-4 και IL-5 κ.λπ.) και ΧΑΠ (TNFα, sVCAM1, κυτταροκίνες IL-1β, IL-8 κ.λπ.), χωρίς όμως κανένας να έχει γίνει ευρέως αποδεκτός και να έχει επαρκώς τεκμηριωθεί ως δείκτης εκτίμησης της θεραπείας.

Η μέτρηση δεικτών φλεγμονής στα ούρα αποτελεί μια άλλη εναλλακτική λύση για την εκτίμηση της φλεγμονής και έχει χρησιμοποιηθεί τόσο στην κλινική πράξη όσο και για ερευνητικούς σκοπούς. Σε ασθενείς με άσθμα, η μέτρηση της ηωσινοφιλικής περοξειδάσης (EPX) στα ούρα προσφέρει ένα λιγότερο επεμβατικό τρόπο, σε σχέση με την ECP του ορού, για την εκτίμηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής. Αυξημένα επίπεδα EPX έχουν βρεθεί σε συμπτωματικούς αποπικούς ασθενείς,

τα οποία ελαττώνονται μετά τη χρήση αντιφλεγμονώδους αγωγής³². Ιδιαίτερα χρήσιμη φαίνεται να είναι η μέτρηση της EPX στην παρακολούθηση των παιδιών με άσθμα³³. Άλλοι μεσολαβητές που μπορούν να μετρηθούν στα ούρα ασθενών με άσθμα είναι οι μεταβολίτες των εικοσανοειδών, όπως το λευκοτριένιο LTE₄ και η προσταγλανδίνη PGF₂. Η μέτρηση του LTE₄ στα ούρα είναι ένας τρόπος για να εκτιμηθεί η δραστηριότητα της οδού της 5-λιποξυγενάσης, καθώς και το θεραπευτικό αποτέλεσμα των αναστολέων της 5-λιποξυγενάσης³⁴. Η επίδραση όμως των εισπνεόμενων στεροειδών στα επίπεδα του LTE₄ στα ούρα δεν φαίνεται να είναι σημαντική³⁵. Τα επίπεδα, τόσο του LTE₄ όσο και της PGF₂ στα ούρα έχει βρεθεί ότι αυξάνουν σημαντικά κατά την όψιμη φάση της αντίδρασης μετά από πρόκληση σε αλλεργιογόνο, ενώ πέφτουν σημαντικά μετά την αποφυγή έκθεσης σε αυτό³⁶. Στη ΧΑΠ, ο μόνος δείκτης που έχει μελετηθεί επαρκώς στα ούρα είναι η δεσμοσίνη, ένα προϊόν αποδόμησης της ελαστίνης. Αυξημένα επίπεδα δεσμοσίνης έχουν αναφερθεί στα ούρα ασθενών με ΧΑΠ³⁷, τα οποία αυξάνονται περαιτέρω κατά την παροξύνση της νόσου³⁸. Η επίδραση όμως της φαρμακευτικής αγωγής πάνω στα αυξημένα αυτά επίπεδα δεσμοσίνης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Η προκλητή απόχρεμψη αποτελεί ένα άλλο τρόπο μη επεμβατικής εκτίμησης της φλεγμονής στο άσθμα και τη ΧΑΠ. Αντανακλά τη φλεγμονή των κατωτέρων αεραγωγών καλύτερα από οποιοδήποτε άλλο υγρό του σώματος και θεωρείται καλή εναλλακτική λύση της βρογχοσκόπησης. Η μέτρηση κυττάρων, όπως είναι τα ηωσινόφιλα, είναι άμεση στα πτύελα και συσχετίζονται καλά με δεδομένα από βρογχικές βιοψίες και BAL³⁹. Μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο και κατά την εποχή αυξημένων ποσοτήτων γύρης στην ατμόσφαιρα, έχει βρεθεί αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων, ECP και IL-5 στα προκλητά πτύελα ασθματικών ασθενών^{39,40}, αντανακλώντας την όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης. Τόσο τα εισπνεόμενα, όσο και τα από του στόματος στεροειδή καταστέλλουν την ηωσινοφιλική αυτή φλεγμονή των πτυέλων καθώς και τους μεσολαβητές που εκκρίνονται από αυτά⁴¹, και το αποτέλεσμα αυτό δείχνει να είναι δόσοεξαρτώμενο. Ο συνδυασμός δε εισπνεόμενου στεροειδούς και β₂-διεγέρτη μακράς δράσης ελαττώνει τα ηωσινόφιλα των πτυέλων περισσότερο από ότι η θεραπεία μόνο με στεροειδή⁴². Μείωση των ηωσινοφίλων

στα πτύελα έχει επίσης παρατηρηθεί και με άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η θεοφυλλίνη και τα αντιλευκοτριένια, αλλά η δράση τους δεν φαίνεται να είναι τόσο ισχυρή όσο των στεροειδών⁴².

Η προκλητή απόχρεμψη αποτελεί επίσης ένα σημαντικό βοήθημα στη αξιολόγηση της φλεγμονής στη ΧΑΠ. Τα ευρήματά της όμως φαίνεται να έχουν διαφορετική προέλευση από αντίστοιχα ευρήματα που προέρχονται από βρογχοσκοπικές τεχνικές⁴³. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν υπερχρή των ουδετεροφύλων στην προκλητή απόχρεμψη και αρνητική συσχέτιση τους με την τιμή της FEV₁ αλλά και με το ετήσιο ρυθμό απώλειάς της⁴⁴. Παρουσία ηωσινοφύλων υπάρχει σε αρκετό ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ, φαίνεται όμως ότι όταν ξεπερνά το 5% συνοδεύεται από σπιρομετρική αναστρεψιμότητα στη βρογχοδιαστολή και ανταπόκριση στα στεροειδή⁴⁵. Η προκλητή απόχρεμψη έχει βοηθήσει επίσης σημαντικά στη κατανόηση υποκείμενων παθοφυσιολογικών μεταβολών κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Εκεί φαίνεται ότι ο αριθμός των ουδετεροφύλων και οι ουδετεροφιλικόι μεσολαβητές (MPO, IL-8) αυξάνουν σημαντικά και επανέρχονται σε χαμηλότερα επίπεδα με την αποδρομή της νόσου ανεξάρτητα από αν η παρόξυνση οφείλεται σε ιογενή ή μικροβιακή λοίμωξη⁴⁶. Μία άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι τα επίπεδα κυτταροκινών (IL-8, IL-6) στο υπερκείμενο των πτυέλων ασθενών με νόσο χωρίς παρόξυνση μπορεί να θεωρούνται προγνωστικοί δείκτες για τον αριθμό και τη βαρύτητα των παροξύνσεων⁴⁷. Τα εισπνεόμενα στεροειδή αν και θεωρούνται φάρμακα που μειώνουν τις παροξύνσεις της νόσου δεν φαίνεται να επηρεάζουν ένα σημαντικό αριθμό μεσολαβητών που αντιπροσωπεύουν σημαντικό μέρος της φλεγμονώδους διαδικασίας. Σε διπλή τυφλή μελέτη με εικονικό φάρμακο δεν παρουσιάστηκαν αλλαγές στην ποσοστιαία αναλογία των ουδετεροφύλων, στα επίπεδα της ουδετεροφιλικής ελαστάσης, καθώς και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών⁴⁸. Αντίθετα, η θεοφυλλίνη φαίνεται να έχει μια μικρή αντιφλεγμονώδη επίδραση σε ουδετεροφιλικές κυτταροκίνες, όπως η IL-8 και η MPO, αλλά και να μειώνει τον αριθμό των ουδετεροφύλων⁴⁹. Θεραπευτικές παρεμβάσεις και προκλητή απόχρεμψη έχουν χρησιμοποιηθεί και για διαφοροδιαγνωστικούς σκοπούς μεταξύ άσθματος και ΧΑΠ. Η από του στόματος χορήγηση στεροειδών φαίνεται να μειώνει τη φλεγμονή του άσθματος όπως αυτή εκφράζεται στο υπερ-

κείμενο των πτυέλων με επίπεδα μεσολαβητών όπως η ECP, και η ηωσινοφιλική περοξειδάση (EPO). Αντίθετα, η χορήγηση στεροειδών στη ΧΑΠ δεν προκαλεί μεταβολές στην MPO και στην ανθρώπινη ουδετεροφιλική λιποκαλίνη (HNL), ουδετεροφιλικούς μεσολαβητές της φλεγμονής στη ΧΑΠ³¹. Η παρουσία όμως ηωσινοφιλίας στα προκλητά πτύελα ασθενών με ΧΑΠ αποτελεί ευνοϊκό δείκτη ανταπόκρισης στα στεροειδή⁵⁰.

Νεώτερα δεδομένα έχουν δείξει ότι στον εκπνεόμενο αέρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν δείκτες για την εκτίμηση και παρακολούθηση της φλεγμονής στο άσθμα και τη ΧΑΠ. Στο άσθμα, ο καλύτερα μελετημένος δείκτης είναι το μονοξειδίο του αζώτου (NO) το οποίο εμφανίζεται αυξημένο στους ασθματικούς ασθενείς⁵¹, η αξία του όμως περιορίζεται μόνο στους ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν αγωγή με εισπνεόμενα στεροειδή. Τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO αυξάνουν σημαντικά κατά την όψιμη φάση αντίδρασης μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο, μόνο όμως στους ατοπικούς και όχι στους μη ατοπικούς ασθενείς, η δε αύξηση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με την ευαισθητοποίηση σε εποχικά αλλεργιογόνα^{52,53}. Επιπλέον, τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO μπορούν να θεωρηθούν ως ένας πρώιμος μη επεμβατικός δείκτης εκτίμησης πιθανής φλεγμονής στους αεραγωγούς σε ατοπικούς ασυμπτωματικούς ασθενείς⁵⁴. Οι β₂-διεγέρτες βραχείας δράσης δεν έχουν καμία επίδραση στο εκπνεόμενο NO⁵⁵, σε αντίθεση με την αγωγή με εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή που καταστέλλουν τα αυξημένα αυτά επίπεδα⁵¹. Χαμηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών φαίνεται να είναι επαρκείς για να ελέγξουν τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO σε ασθενείς με ήπιο και μέτριο άσθμα, σε αντίθεση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα στους οποίους, ακόμα και υψηλές δόσεις εισπνεόμενων ή και από του στόματος στεροειδών, δεν φαίνεται να έχουν καμία επίδραση στα επίπεδα αυτά⁵⁶. Αγωγή με ανταγωνιστές λευκοτριενίων έχει δειχθεί επίσης ότι μειώνει τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO, αν και όχι τόσο αποτελεσματικά όσο τα στεροειδή, ενώ εμποδίζει την αύξηση των επιπέδων του NO κατά τη διαδικασία προοδευτικής ελάττωσης της δόσης των στεροειδών⁵⁷.

Η αξιολόγηση της ΧΑΠ με το εκπνεόμενο NO δεν είναι ανάλογη εκείνης του άσθματος. Τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO στη σταθερή ΧΑΠ -ανεξάρτητα της καπνιστικής συνήθειας- είναι χαμηλότερα συγκρινόμε-

να με αυτά των καπνιζόντων και μη ασθματικών ατόμων⁵¹. Αυτή η πτώση στα επίπεδα του NO πιθανώς οφείλεται στην καταστολή των eNOS από τον καπνό ή και στο αυξημένο οξειδωτικό stress που οδηγεί στη κατανόηση NO μέσω παραγωγής περοξυνιτρικών. Η παρουσία αυξημένου NO σε ασταθή νόσο ή σε παρόξυνση αυτής ουσιαστικά καταγράφει τον υποκειμένο παράγοντα της λοίμωξης, την πιθανή ύπαρξη ηωσινοφιλικής φλεγμονής ή και την οξείωση που παρατηρείται σε μερικές περιπτώσεις και οδηγεί στην αύξηση απελευθέρωσης NO⁵⁸. Μια σημαντική παρατήρηση όσο αφορά την αξία του NO στη ΧΑΠ αφορά στα αυξημένα επίπεδα που παρατηρούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σπυρομετρική αναστρεψιμότητα ανάλογη του άσθματος μετά τη χορήγηση βρογχοδιαστολής. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν ηωσινόφιλα στην προκλητή απόχρεμψη και ανταποκρίνονται στη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή. Μελέτες λοιπόν προτείνουν ότι στη σταθερή ΧΑΠ που παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα NO υπάρχει ανταπόκριση στα εισπνεόμενα στεροειδή⁵⁹.

Άλλοι δείκτες στον εκπνεόμενο αέρα που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της φλεγμονής στο άσθμα και τη ΧΑΠ είναι το μονοξειδίο του άνθρακα (CO) και το πεντάνιο με το εθάνιο (pentane and ethane), πηκτικά μόρια που αντανακλούν υποκειμένη λιποειδή υπεροξείδωση. Αυξημένα επίπεδα CO, pentane and ethane έχουν βρεθεί στον εκπνεόμενο αέρα ασθματικών ασθενών που δεν ελάμβαναν στεροειδή⁶⁰. Αυξημένα επίπεδα του εκπνεόμενου CO έχουν αναφερθεί τόσο κατά την πρώιμη όσο και κατά την όψιμη φάση της ασθματικής αντίδρασης, με τα επίπεδα του ρινικού CO να ακολουθούν παράλληλη πορεία⁶⁰. Άλλες ωστόσο μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει τα παραπάνω αποτελέσματα και αναφέρουν ότι τα επίπεδα του εκπνεόμενου CO δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθματικών και υγιών ατόμων⁶¹. Τα επίπεδα του εκπνεόμενου CO δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθούν στη ΧΑΠ λόγω της συνυπάρχουσας καπνιστικής συνήθειας που τα επηρεάζει⁶². Αντίθετα, σε πρώην καπνιστές με ΧΑΠ, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του CO, συγκρινόμενα με ομάδα ελέγχου φυσιολογικών ατόμων, πιστοποιώντας τη θεωρία της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress σε εγκατεστημένη νόσο⁶⁰. Ανάλογα ευρήματα αύξησης επιπέδων CO παρατηρούνται και στην παρόξυνση της νόσου. Επίσης, στη ΧΑΠ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων pentane και ethane

με τα επίπεδα του δεύτερου να συσχετίζονται με το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών και την κατανάλωση καπνού⁶³. Η εκπνεόμενη θερμοκρασία είναι άλλος ένας μη επεμβατικός δείκτης αξιολόγησης της ΧΑΠ στον εκπνεόμενο αέρα. Παρουσιάζει χαμηλή τιμή που αναστρέφεται με τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών, οδηγώντας στη θεωρία ότι εκφράζει αλλαγές σε επίπεδο βρογχικής αιματικής ροής⁶⁴.

Μια πρόσφατη εναλλακτική μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της φλεγμονής των αεραγωγών είναι το συμπυκνώμα του εκπνεόμενου αέρα (exhaled breath condensate EBC), στο οποίο μπορούν να μετρηθούν διάφορα πηκτικά και μη στοιχεία. Το EBC ασθματικών ασθενών χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση δεικτών οξειδωτικής φλεγμονής, λευκοτριερίων, προϊόντων του μεταβολισμού του NO και κυτταροκινών⁶⁰. Η ατοπία δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα των δεικτών αυτών στο EBC, πράγμα το οποίο δείχνει ότι, πιθανώς, η ατοπία δεν είναι σημαντικός παράγοντας στη διαδικασία της οξειδωτικής φλεγμονής που παρατηρείται στους ασθματικούς ασθενείς⁶⁵. Αντίθετα, η αγωγή με αντιφλεγμονώδη, ειδικά εισπνεόμενα στεροειδή, φαίνεται να επιδρά σε όλους σχεδόν τους δείκτες φλεγμονής του άσθματος στο EBC⁶⁰. Επειδή η μέτρηση των παραπάνω δεικτών είναι αρκετά δύσκολη και χρονοβόρα, μια πρόσφατη μελέτη έρχεται να προτείνει το pH του EBC ως ένα εύκολο και γρήγορο δείκτη εκτίμησης της υποκειμένης ασθματικής φλεγμονής, ο οποίος συσχετίζεται πολύ καλά με τα ευρήματα των προκλητών πτυέλων⁶⁶.

Η μελέτη του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (EBC) στη ΧΑΠ δεν παρουσιάζει το εύρος εργασιών που υπάρχουν στο άσθμα. Έχει επικεντρωθεί κυρίως στον τομέα της οξειδωτικής φλεγμονής που αποτελεί όμως ένα από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂), βασικός δείκτης της οξειδωτικής φλεγμονής, αυξάνεται στη σταθερή ΧΑΠ, ενώ περαιτέρω αύξηση παρατηρείται στις παροξύνσεις της νόσου⁶⁷. Η χορήγηση επί μακρόν ακετυλοκυστεΐνης μειώνει τα επίπεδα του H₂O₂ σε σταθερή νόσο, οδηγώντας στη θεωρία ότι το συγκεκριμένο φάρμακο ελέγχει την οξειδωτική φλεγμονή⁶⁸, εύρημα που δεν φαίνεται να ισχύει για τη χορήγηση εισπνεομένων στεροειδών⁶⁹. Το 8-ισοπροστάδιο, ένας άλλος αξιόπιστος δείκτης λιποειδούς υπεροξειδω-

σης, αυξάνεται στο EBC σε ασθενείς με ΧΑΠ ανεξάρτητα της καπνιστικής συνήθειας⁷⁰. Η τελευταία παρατήρηση οδήγησε στη διατύπωση θεωρίας ότι η υποκείμενη φλεγμονή και όχι το κάπνισμα είναι ο κύριος παράγοντας της οξειδωτικής φλεγμονής στη ΧΑΠ. Σε πρόσφατη υπό δημοσίευση μελέτη φαίνεται ότι η αξιολόγηση του H₂O₂ στο EBC ασθενών με ΧΑΠ είναι περισσότερο χρήσιμη από το 8-ισοπροστανίο μιας και είναι σταθερότερη στις μετρήσεις, συσχετίζεται καλύτερα με τη σταδιοποίηση της νόσου κατά GOLD και παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την υποκείμενη ουδετεροφιλία στην προκλητή απόχρεμψη⁷¹. Πρόσφατα μελετήθηκαν και τα επίπεδα του LTB₄, λευκοτριενίου με ισχυρή χημειοταξία για τα ουδετερόφιλα, τα οποία βρέθηκαν αυξημένα στις παροξύνσεις της νόσου. Στην ίδια μελέτη αυξημένα βρέθηκαν και τα επίπεδα του 8-ισοπροστανίου. Και οι δύο αυτοί δείκτες παρουσίασαν πτώση μετά την αποδρομή της παροξύνσης χωρίς όμως τα επίπεδα τους να φτάσουν αυτά των φυσιολογικών⁷². Όμως, από όλους τους δείκτες που μελετήθηκαν έως τώρα στο EBC των ασθενών με ΧΑΠ φαίνεται ότι, όπως και στο άσθμα, το pH αποτελεί το πιο αξιόπιστο και γρήγορο δείκτη μιας και εκφράζοντας την ενδογενή οξίνιση των αεραγωγών, φαίνεται να συσχετίζεται πολύ καλά με την υποκείμενη ουδετεροφιλική φλεγμονή στην προκλητή απόχρεμψη και κατ' επέκταση με το οξειδωτικό stress, όπως αυτό εκφράζεται με το H₂O₂ και το 8-ισοπροστανίο⁷¹.

Ως συμπέρασμα, πολλοί είναι οι επεμβατικοί και μη επεμβατικοί δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών τόσο στο άσθμα όσο και τη ΧΑΠ. Παρ' όλα αυτά, δεν είναι ξεκάθαρο

μέχρι σήμερα ποιός τρόπος εκτίμησης του αποτελέσματος (φλεγμονώδεις δείκτες, λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής, συμπτώματα, κ.λπ.) είναι ο καλύτερος για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αντιφλεγμονώδη αγωγή. Αυτή η δυσκολία πηγάζει από το γεγονός ότι οι διάφοροι αυτοί τρόποι εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος πολλές φορές δεν συσχετίζονται μεταξύ τους και αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο και σε διαφορετικό χρόνο στη θεραπευτική μας παρέμβαση. Για τον λόγο αυτό χρειάζεται να σχεδιαστούν μεγάλες, μακρού χρονικού ορίζοντα κλινικές μελέτες, οι οποίες να επικεντρωθούν στον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ διαφόρων δεικτών φλεγμονής και διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων, έτσι ώστε να βρεθεί ο καταλληλότερος δείκτης για κάθε θεραπεία. Επιπλέον, πρέπει να αναπτύξουμε γρήγορους και χαμηλού κόστους τρόπους μέτρησης των δεικτών αυτών. Για την ώρα, τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποστηρίζουν, στην πλειονότητα των ασθματικών ασθενών, τη χρήση της BHR και των προκλητών πτυέλων ως τους καλύτερους δείκτες εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Στη ΧΑΠ τα πράγματα δεν είναι ξεκάθαρα και κανένας δείκτης δεν έχει κερδίσει την ευρεία εμπιστοσύνη των ερευνητών έως τώρα, αν και η προκλητή απόχρεμψη δείχνει να κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Παρόλα αυτά όμως, τόσο η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας όσο και η προκλητή απόχρεμψη απαιτούν χρόνο και γνώση του ιατρικού προσωπικού αλλά και άριστη συνεργασία του ασθενούς, με αποτέλεσμα, αν και η χρήση τους στην έρευνα είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, η χρήση τους στην κλινική πράξη δεν φαίνεται να είναι ακόμα εφικτή.

SUMMARY

Inflammatory markers in monitoring response to treatment for asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Gaga M., Zervas E., Loukides S.

¹*Pulmonary Medicine Department, "Sotiria" Hospital For Chest Diseases, University of Athens,*

²*Pulmonary Medicine Department, Army Hospital "NIMTS"*

Monitoring of asthma and COPD patients is usually based on symptom scores, use of rescue medication and measurement of lung function. However, both asthma and COPD are chronic inflammatory diseases of the airways and there is a need to assess and monitor inflammation using markers directly implicated in the inflammatory process. Several invasive (bronchoscopy, nasal and skin biopsies) and non-invasive (bronchial hyperresponsiveness, blood, urine, induced sputum, exhaled air) biomarkers

have been examined as potential markers of airway inflammation for the diagnosis and follow-up of asthma and COPD patients. The advantages and disadvantages of each one of them are discussed in this review. Presently, available data support the use of bronchial hyperresponsiveness (BHR) and sputum induction as the best available biomarkers to guide treatment in the majority of asthmatic patients, whereas in COPD patients none of the available inflammatory markers has gained wide acceptance among investigators till now. Larger and longer-term population-based studies focused on the relationship between markers of inflammation and treatment regimens are needed to determine the optimum biomarker for any given treatment. *Pneumon* 2004, 17(3):232-241.

Key-words: asthma, COPD, inflammation markers, treatment, exacerbation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- NHLBI/WHO Workshop report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2002; NIH Publication 02-3659.
- GOLD: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2001; NIH Publication 01-2701.
- Djukanovic R. Bronchoscopy as a research tool for the study of asthma pathogenesis and effects of antiasthma drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:S41-5; discussion S64-6.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:822-6.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(3):852-7.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Calcagni P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1646-52.
- Lim S, Jatakanon A, John M, Gilbey T, O'Connor BJ, Chung KF, Barnes PJ. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:22-30.
- Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(12):1592-6.
- Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qui Y, Zhu J, Parker D, Vignola AM, Kroegel C, Morell F, Hansel TT, Rennard SI, Compton C, Ohad A, Tri T, Edelson J, Pavord ID, Rabe KF, Barnes NC, Jeffery PK. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase 4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 [Epub ahead of print].
- Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris N, Kosmas N, Fragakis N, Sofios C, Jordanoglou J. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30, 663-9.
- Varney V, Gaga M, Frew AJ, De Vos C, Kay AB. The effect of a single oral dose of prednisolone or cetirizine on inflammatory cells infiltrating allergen-induced cutaneous late-phase reactions in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:43-9.
- Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, Kay AB, Durham SR. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993; 92:644-51.
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16(Suppl):53-83.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29.
- Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopatho-

- logic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043-51.
16. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2048-52.
 17. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:87-93.
 18. Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16:514-33.
 19. Ludviksdottir D, Janson C, Bjornsson E, Stalenheim G, Boman G, Hedenstrom H, Venge P, Gudbjornsson B, Valtysdottir S. Different airway responsiveness profiles in atopic asthma, nonatopic asthma, and Sjogren's syndrome. BHR Study Group. *Bronchial hyperresponsiveness. Allergy* 2000; 55:259-65.
 20. Van den Berg, Meijer R, Kerstjens H, DeReus D, Kolter G, Kaufman H, Postma D. Pc(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than pc(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1545-1550.
 21. Prosperini G, Rajakulasingam K, Cacciola RR, Spicuzza L, Rorke S, Holgate ST, Di Maria GU, Polosa R. J Changes in sputum counts and airway hyperresponsiveness after budesonide: monitoring anti-inflammatory response on the basis of surrogate markers of airway inflammation. *Allergy Clin Immunol* 2002; 110:855-61.
 22. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise R. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:301-10.
 23. Rijcken B, Schouten JP, Xu X, Rosner B, Weiss ST. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5):1377-82.
 24. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356(9238):1313-7.
 25. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343(26):1902-9.
 26. Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koster GH, Kerstjens HA. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1096-103.
 27. Rak S, Heinrich C, Jacobsen L, Scheynius A, Venge P. A double-blinded, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:921-8.
 28. Aziz I, Wilson AM, Lipworth BJ. Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. *Chest* 2000; 118:1049-58.
 29. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 1(8421):152-4.
 30. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(11):1494-8.
 31. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(2):542-8.
 32. Kristjansson S, Strannegard IL, Strannegard O, Peterson C, Enander I, Wennergren G. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of anti-inflammatory treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1179-87.
 33. Labbe A, Aublet-Cuvelier B, Jouaville L, Beaugeon G, Fiani L, Petit I, Ouchchane L, Doly M. Prospective longitudinal study of urinary eosinophil protein X in children with asthma and chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:354-62.
 34. B Dahlen, M Kumlin, E Ihre, O Zetterstrom, and SE Dahlen. Inhibition of allergen-induced airway obstruction and leukotriene generation in atopic asthmatic subjects by the leukotriene biosynthesis inhibitor BAYx 1005. *Thorax* 1997; 52: 342-347.
 35. O'Shaughnessy KM, Wellings R, Gillies B, Fuller RW. Differential effects of fluticasone propionate on allergen-evoked bronchoconstriction and increased urinary leukotriene E4 excretion. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1472-6.
 36. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlen B, Dahlen S, Kumlin M. Urinary excretion of inflammatory mediators during allergen-induced early and late phase asthmatic reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:1332-9.

37. Gottlieb DJ, Stone PJ, Sparrow D, Gale ME, Weiss ST, Snider GL, O'Connor GT. Urinary desmosine excretion in smokers with and without rapid decline of lung function: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(5):1290-5.
38. Fiorenza D, Viglio S, Lupi A, Baccheschi J, Tinelli C, Trisolini R, Iadarola R, Luisetti M, Snider GL. Urinary desmosine excretion in acute exacerbations of COPD: a preliminary report. *Respir Med* 2002; 96(2):110-4.
39. Kips JC, Kharitonov SA, Barnes PJ. Non invasive assessment of airway inflammation in asthma. *Eur Respir Mon* 2003; 23:164-79.
40. Keatings VM, O' Connor BJ, Wright LG, Huston D, Corrigan C, Barnes PJ. Late response to allergen is associated with increased concentrations of TNF- α and interleukin 5 in induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 99:693-98.
41. Kips JC, Inman MD, Jayaram L, Bel EH, Parameswaran K, Pizzichini MM, Pavord ID, Djukanovic R, Hargreave FE, Sterk PJ. The use of induced sputum in clinical trials. *Eur Respir J* 2002; 37(Suppl):47s-50s.
42. Djukanovic R. Airway inflammation in asthma and its consequences: implications for treatment in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:S539-48.
43. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000; 15:109-15.
44. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, Maestrelli P. Airways obstruction, chronic expectoration and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51:267-71.
45. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1511-7.
46. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, Dales RE. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:349-55.
47. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55:114-20.
48. Culpitt SV, Maziak W, Loukides S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1635-39.
49. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1371-6.
50. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1480-5.
51. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000; 16:781-92.
52. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1894-99.
53. Gratziau C, Lignos M, Dassiou M, Roussos C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14:897-901.
54. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1276-80.
55. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short and long acting beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10:1483-1488.
56. Ricciardolo FLM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003; 58:175-82.
57. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1227-31.
58. Maziak W, Loukides S, Culpitt SV, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:998-1002.
59. Silkoff PE, Martin D, Pak J, Westcott JY, Martin RJ. Exhaled nitric oxide correlated with induced sputum findings in COPD. *Chest* 2001; 119:1049-55.
60. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled Markers of Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1693-22.
61. Khatri SB, Ozkan M, McCarthy K, Laskowski D, Hamel J, Dweik RA, Erzurum SC. Alterations in exhaled gas profile during allergen-induced asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1844-8.
62. Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 2001; 120:496-501.

63. Paredi P, Kharitonov SA, Leak D, Ward S, Cramer D, Barnes PJ. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:369-73.
64. Paredi P, Caramori G, Cramer D, Ward S, Ciaccia A, Papi A, Kharitonov SA, Barnes PJ. Slower rise of exhaled breath temperature in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:439-43.
65. Loukides S, Bouros D, Patheodorou G, Panagou P, Siafakas NM. The Relationships Among Hydrogen Peroxide in Expired Breath Condensate, Airway Inflammation, and Asthma Severity. *Chest* 2002; 121:338-46.
66. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in Expired Breath Condensate of Patients with Inflammatory Airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1364-70.
67. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, Bast A. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:813-6.
68. Kasielski M, Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001; 95:448-56.
69. Ferreira IM, Hazari MS, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1012-5.
70. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1175-77.
71. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD: Relationships with airway inflammation, and disease severity. *Chest* 2003; 124: 1373-80.
72. Nowak D, Kasielski M, Antczak A, Pietras T, Bialasiewicz P. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med* 1999; 93:389-96.

Αντιμετώπιση του παιδικού βρογχικού άσθματος Πού γέρνει η πλάστιγγα;

Φ.Β. Κυρβασίλης,
Ι.Ν. Τσανάκας

Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Γ΄ Πανεπιστημιακή
Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης.

Λέξεις κλειδιά: παιδικό άσθμα, εισπνεόμενα στε-
ροειδή, αντιλευκοτριένια, β2-διεγέρτες μακράς
δράσης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Τα τελευταία χρόνια, έχουν διαμορφωθεί νέες थे-
ραπευτικές τάσεις στην αντιμετώπιση του παιδικού βρογχικού
άσθματος, ιδιαίτερα μετά την καθιέρωση των εισπνεομένων φαρ-
μάκων. Οι εισπνεόμενοι β2-διεγέρτες και το βρομοιούχο ιπρατρό-
πιο, έχουν καταργήσει στην πράξη τη θεοφυλλίνη, για τη λύση
του οξέως βρογχόσπασμου. Από τα προφυλακτικά αντιασθματι-
κά φάρμακα, η αποτελεσματικότητα της χρήσης των εισπνεομέ-
νων στεροειδών, παράλληλα με τη διαρκώς επιβεβαιούμενη από
μακροχρόνιες μελέτες, ασφάλειά τους στα παιδιά, έχει παραγκω-
νίσει την έως τώρα ευρύτατη χρήση των χρωμονών. Τα εισπνεό-
μενα στεροειδή κατέχουν σήμερα τον κεντρικό και κυρίαρχο ρόλο
στην προφυλακτική αντιασθματική αγωγή. Οι ανταγωνιστές των
λευκοτριενίων και οι μακράς δράσης β2-διεγέρτες χρησιμοποιού-
νται κυρίως ως “φάρμακα προσθήκης” στα εισπνεόμενα στεροει-
δή, για παιδιά με επίμονο άσθμα. Η συμμόρφωση στη θεραπεία
καθώς και ο έλεγχος της τεχνικής λήψης των εισπνεομένων φαρ-
μάκων πρέπει πάντοτε να ελέγχονται πριν τη μετάβαση σε ισχυ-
ρότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις. *Πνεύμων 2004, 17(3):251-257.*

Είναι γνωστό και κοινά παραδεκτό ότι η συχνότητα του παιδικού
άσθματος αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο^{1,2}. Για το λόγο αυτό η αντιμε-
τώπισή του απασχολεί καθημερινά όσους ασχολούνται με τα ασθματικά
παιδιά. Στη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 έγινε η μετάβαση από τη
θεραπεία με σιρόπια και υπόθετα στα εισπνεόμενα φάρμακα τα οποία
κυριαρχούν πλέον στο χώρο της αντιασθματικής αγωγής. Η αντιασθματι-
κή αγωγή, από την αρχή της τελευταίας δεκαετίας, δείχνει να επικεντρώ-
νεται σε συνδυασμούς γνωστών φαρμακευτικών ουσιών αφού δεν υπάρ-
χει ουσιαστικά πρόοδος στον τομέα ανακάλυψης νέων αντιασθματικών
φαρμάκων. Ορισμένα σημεία που σχετίζονται με την ασφάλεια και την
αποτελεσματικότητα των εισπνεομένων φαρμάκων, εξακολουθούν ακό-
μη και σήμερα να αποτελούν αντικείμενο μελέτης.

Προς το παρόν παραμένει σε ισχύ η βήμα προς βήμα θεραπευτική
προσέγγιση του άσθματος όπως έχει προταθεί στη Διεθνή ομοφωνία του

Αλληλογραφία:
Φ.Β. Κυρβασίλης,
Γ΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Ιππο-
κράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

1995 και αναθεωρήθηκε το 1998 και το 2002³. Νεώτερα όμως βιβλιογραφικά δεδομένα δίνουν το περιθώριο για τροποποίηση των οδηγιών αντιασθματικής αγωγής στα παιδιά^{4,5}.

Ιδιαιτερότητα στην αντιμετώπιση του παιδικού βρογχικού άσθματος παρουσιάζει η ποικιλία στη φαινοτυπική του έκφραση, ιδίως στη βρεφική και προσχολική ηλικία. Πρόκειται για την κατηγορία των παιδιών που τα συμπτώματά τους υποχωρούν ή εξαφανίζονται στην ηλικία των 6-7 ετών⁶. Παλαιότερα οι κλινικές αυτές εκδηλώσεις χαρακτηρίζονταν ως “ασθματική βρογχίτιδα”, ενώ σήμερα προτιμούμε τον όρο “ιογενής βρογχόσπασμος”. Η πιθανότητα τα παιδιά αυτά να είναι ασθματικά και να αντιμετωπίζονται με μακροχρόνια αντιασθματική αγωγή, σύμφωνα με τις οδηγίες τις οδηγίες της GINA και της ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του άσθματος των ΗΠΑ⁷, βασίζεται κυρίως σε κλινικά κριτήρια. Ως τέτοια έχουν καταγραφεί η συνύπαρξη είτε ενός μείζονος κριτηρίου, που είναι άσθμα διαγνωσμένο από γιατρό στον ένα από τους δύο γονείς ή σοβαρό έκζεμα στο παιδί είτε δύο ελασσόνων κριτηρίων που είναι η εωσινοφιλία, ο συριγμός, εκτός των ιογενών λοιμώξεων και η αλλεργική ρινίτιδα⁸.

ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Τα βρογχοδιασταλτικά εξακολουθούν να αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της οξείας ασθματικής κρίσης και την ανακούφιση από τα καθημερινά συμπτώματα.

Οι β-2 διεγέρτες βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη και τερβουταλίνη) παραμένουν οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι σε όλες τις μορφές χορήγησής τους (αεροζόλη, σκόνη, νεφέλιο ή σιρόπι). Τα φάρμακα αυτά είναι ισχυρά βρογχοδιασταλτικά, φαίνεται όμως ότι δεν παρεμβαίνουν στη διαδικασία της φλεγμονής⁹, ενώ αντίθετα προκαλούν, με τη συνεχή χρήση τους, αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας¹⁰. Από την άλλη πλευρά, οι β2-διεγέρτες, δημιουργούν στους ασθενείς ένα αίσθημα ασφάλειας λόγω της άμεσης ανακούφισης από τα συμπτώματα, το οποίο έχει ως συνέπεια την κατάχρησή τους και την καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας με δυσάρεστες συνέπειες¹¹.

Οι μακράς δράσης β2-διεγέρτες (φορμοτερόλη, σαλμετερόλη) κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος στην

αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του παιδικού άσθματος. Συνδέονται με τους β2-υποδοχείς για διάρκεια περισσότερο από 12 ώρες, δράση η οποία τους δίνει τη δυνατότητα προστασίας από τον βρογχόσπασμο και τα μετά από κόπωση ασθματικά συμπτώματα, για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η έναρξη της δράσης της φορμοτερόλης φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με εκείνη της σαλβουταμόλης, ενώ της σαλμετερόλης κάπως βραδύτερη¹². Και οι δύο φαρμακευτικές ουσίες είναι ασφαλείς, χωρίς να έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά. Όμως η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικότητας μετά από παρατεταμένη και μακροχρόνια χορήγησή τους είναι ένα θέμα που ερευνάται ακόμη^{12,13}.

Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο, μόνο του ή κυρίως σε συνδυασμό με τους β-2 διεγέρτες, έχει επίσης καθιερωθεί στην κατηγορία των ανακουφιστικών αντιασθματικών φαρμάκων. Η δράση του σε συνδυασμό με τους β2-διεγέρτες στην αντιμετώπιση της οξείας ασθματικής κρίσης, είναι περισσότερο εμφανής στα παιδιά από ότι στους ενήλικες και γι' αυτό η χρήση τους συνιστάται ανεπιφύλακτα, ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες^{14,15}.

Η χρήση των ξανθινών για τη αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου στα παιδιά δεν εφαρμόζεται στην πράξη λόγω της ύπαρξης πολλών εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών. Παραμένει όμως ακόμη σε ισχύ η χρήση της ενδοφλέβιας αμινοφυλλίνης για την αντιμετώπιση βαριάς ασθματικής κρίσης, η οποία δεν ανταποκρίνεται στη λοιπή αγωγή¹⁶.

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ

Αν και η λύση του βρογχόσπασμου είναι κεφαλαϊώδους σημασίας στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος, η ουσιαστική παρέμβαση γίνεται με φάρμακα που παρεμβαίνουν στη διαδικασία της φλεγμονής.

Σύμφωνα με τις ισχύουσες αρχές ομοφωνίας, οι χρωμόνες (χρωμογλυκικό νάτριο και νεδοχρωμίλη) παραμένουν μεταξύ των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για το ήπιο επίμονο άσθμα^{3,5}. Παρά όμως την ευρεία χρήση τους για περισσότερο από τριάντα χρόνια, η κλινική εμπειρία έθεσε πρόσφατα την αναγκαιότητά τους σε αμφισβήτηση. Μία μεγάλη μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του χρωμογλυκικού νατρίου χορηγούμενου τέσσερις φορές την ημέρα, με πολύ μικρές δόσεις φλουτικαζόνης 50μg μία φορά την ημέρα, σε παιδιά με

ήπιο άσθμα. Όλοι οι αναπνευστικοί δείκτες που μετρήθηκαν απέδειξαν σαφή υπεροχή της φλουτικαζόνης¹⁷. Ιδιαίτερα φτωχά αποτελέσματα επίσης είχε η χρήση του χρωμογλυκικού νατρίου για την προφύλαξη βρεφών με ασθματικά συμπτώματα¹⁸. Επιπλέον, σε πρόσφατη μετανάλυση όλων των μελετών που υπάρχουν για την αποτελεσματικότητα του χρωμογλυκικού νατρίου στο παιδικό άσθμα, τα αποτελέσματα αποδίδουν πολύ χαμηλή δραστηριότητα στο φάρμακο¹⁹. Επίσης, στη μεγάλη πολυεθνική μελέτη με την επωνυμία CAMP (Childhood Asthma Management Program Research Group), διαπιστώθηκε ότι η μακροχρόνια χρήση βουδεσονίδης βελτιώνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και εξασφαλίζει καλύτερο έλεγχο του άσθματος από το χρωμογλυκικό νάτριο²⁰. Συνυπολογίζοντας την αποδεδειγμένη ασφάλεια των εισπνεομένων στεροειδών σε χαμηλές δόσεις, καθώς και το απλούστερο δοσολογικό τους σχήμα, η χρήση του χρωμογλυκικού νατρίου στην καθημερινή πράξη έχει, τα τελευταία χρόνια, περιοριστεί σημαντικά. Έτσι δεν είναι λίγοι εκείνοι που υποστηρίζουν ότι η εποχή για τις χρωμόνες έχει περάσει πλέον και τα φάρμακα αυτά πρέπει να εγκαταλειφθούν^{19,21}.

Τα εισπνεόμενα στεροειδή αποτελούν σήμερα τα σημαντικότερα και ίσως τα μοναδικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα στο παιδικό άσθμα. Σύμφωνα με τις τροποποιημένες αρχές της διεθνούς ομοφωνίας³ μπορούμε να τα χρησιμοποιήσουμε με ασφάλεια σε χαμηλές δόσεις (200-400μg/ημέρα) προκειμένου για τη μπεκλομεθαζόνη ή βουδεσονίδη, και στη μισή δόση (100-200μg/ημέρα), προκειμένου για τη φλουτικαζόνη. Όπως έχει αποδειχθεί από τη μελέτη START και άλλες συναφείς μελέτες, σε κλινικό επίπεδο, η θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή επιφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων, μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας²²⁻²⁵. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι μειώνουν τη φλεγμονή στους βρόγχους και υπάρχουν ενδείξεις ότι περιορίζουν την πάχυνση της βασικής μεμβράνης²⁶.

Το πρόβλημα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μακροχρόνια χρήση μεγάλων δόσεων εισπνεομένων στεροειδών, βρίσκεται ακόμη στην επικαιρότητα. Ως συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια θεωρείται η αναστολή στην ανάπτυξη. Η μακροχρόνια χορήγηση μπεκλομεθαζόνης και βουδεσονίδης, σε μέτριες δόσεις, προκαλεί καθυστέρηση στην ανάπτυξη παιδιών προεφηβι-

κής ηλικίας της τάξεως των 0,5-1,5 εκατοστών²⁷⁻²⁹. Σε πρόσφατη όμως παιδιατρική μελέτη, το τελικό ύψος μετά από 9,2 έτη θεραπείας με βουδεσονίδη και με μέση δόση 412 μg/ημέρα, ήταν φυσιολογικό³⁰. Η ελάττωση του ρυθμού ανάπτυξης που παρατηρήθηκε στα αρχικά στάδια της θεραπείας, φαίνεται πως ήταν παροδική. Στα παιδιά προσχολικής ηλικίας επίσης δεν παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης από τη χρήση φλουτικαζόνης σε δόση 200μg/ημέρα³¹.

Από πρόσφατες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η οστική πυκνότητα δεν επηρεάζεται από τη μακροχρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων εισπνεομένων στεροειδών³²⁻³⁴. Αλλά και οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (οστεοκαλσίνη, 1-καρβοξυταλικό τελοπεπτίδιο, υδροξυπρολίνη) φαίνεται να μην επηρεάζονται από τη χρήση των εισπνεομένων στεροειδών τουλάχιστον σε μικρές δόσεις, ενώ και για μεγαλύτερες ακόμη δόσεις, φαίνεται ότι η φλουτικαζόνη και η βουδεσονίδη είναι ασφαλείς^{34,35}.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν περιστατικά επινεφριδιακής κρίσης σε παιδιά ηλικίας 7-9 ετών που λάμβαναν υψηλές δόσεις φλουτικαζόνης (500-2000 μg/ημέρα) για διάστημα από πέντε μήνες έως πέντε έτη³⁶. Η κλινική αυτή παρατήρηση επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά και στο 17% παιδιών και εφήβων που λάμβαναν >1000μg/ημέρα φλουτικαζόνης για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών³⁷. Τα δεδομένα αυτά μας επιβάλλουν να είμαστε προσεκτικοί σε παιδιά που παίρνουν υψηλές δόσεις εισπνεομένων στεροειδών για μεγάλο διάστημα, τα οποία θα πρέπει να βρίσκονται σε στενότερη παρακολούθηση και στην οποία συνιστάται σταδιακή διακοπή των εισπνεομένων κορτικοειδών.

Από τα παραπάνω ενισχύεται η άποψη της καθιέρωσης των στεροειδών ως πρώτης γραμμής αντιφλεγμονώδη φάρμακα για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος στα παιδιά σε μικρές δόσεις (ως 400μg/ημέρα)⁵. Τι γίνεται όμως όταν τα συμπτώματα επιμένουν; Στην περίπτωση αυτή σήμερα έχουν διαμορφωθεί τρεις επιλογές: Είτε η προσθήκη ενός β2-διεγέρτη μακράς δράσης, είτε η προσθήκη ενός ανταγωνιστή των λευκοτριενίων, είτε η αύξηση της δόσης του εισπνεομένου στεροειδούς.

Υπάρχουν αναφορές, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, σύμφωνα με τις οποίες η προσθήκη στη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή ενός β2-διεγέρτη μακράς δράσης βελτιώνει περισσότερο την FEV₁ από ό,τι η αύ-

ξηση της δόσης του στεροειδούς³⁸, και συμβάλλει σε καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων³⁹⁻⁴¹.

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα του συνδυασμού των δύο φαρμάκων σε μία συσκευή είναι η καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία. Υποστηρίζεται επίσης ότι η προσθήκη ενός μακράς δράσης β2-διεγέρτη πιθανόν να ενισχύει την τοπική αντιφλεγμονώδη δράση του εισπνεομένου στεροειδούς με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος του άσθματος με μικρότερες δόσεις⁴². Ως μειονέκτημα των συνδυασμών αυτών, αναφέρεται η “ανθεκτικότητα” στους β2-διεγέρτες μακράς δράσης που προκαλείται από παρατεταμένη χρήση τους. Αυτό οδηγεί συχνά στη χρήση μεγαλύτερων δόσεων βρογχοδιασταλτικών σε περίπτωση έξαρσης των συμπτωμάτων^{43,44}.

Τα κυστεΐνυλ-λευκοτριένια αποτελούν προφλεγμονώδεις διαβιβαστές που φαίνεται ότι κατέχουν κεντρικό ρόλο τόσο στο βρογχόσπασμο όσο και στη φλεγμονώδη διαδικασία του άσθματος⁴⁵. Οι ανταγωνιστές των λευκοτριενίων ήρθαν πρόσφατα να προστεθούν στην κατηγορία των προφυλακτικών αντιασθματικών φαρμάκων για ενήλικες και παιδιά ηλικίας δύο ετών και άνω⁴⁶⁻⁴⁸. Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν την προστατευτική δράση των ανταγωνιστών των λευκοτριενίων τόσο στα καθημερινά συμπτώματα όσο και στο άσθμα μετά από κόπωση^{49,50}. Από τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής εκείνο που περισσότερο έχει δοκιμαστεί επιτυχώς στα παιδιά είναι η μοντελουκάστη. Σημαντικό πλεονέκτημα θεωρείται η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου σε μία δόση την ημέρα και οι ασήμαντες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ της χρήσης των αντιλευκοτριενίων για την προφύλαξη από το άσθμα και στα παιδιά, σε συνδυασμό με τα στεροειδή πριν την αύξηση της δόσης των τελευταίων ή για συγχορήγηση με σκοπό την ελάττωση της δόσης των στεροειδών^{46,51}. Η άποψη για μονοθεραπεία με αντιλευκοτριένια στο ήπιο επίμονο άσθμα δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί^{46,52}.

Οι ξανθίνες, στη μακρά ιστορική τους διαδρομή, διέρχονται περιόδους αποδοχής και απόρριψης. Τελευταία συζητείται η μακροχρόνια χρήση μικρών δόσεων θεοφυλλίνης λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους, σε συνδυασμό με τα εισπνεόμενα στεροειδή^{3,16}. Φαίνεται ότι ο συνδυασμός θεοφυλλίνης και εισπνεομένων στεροειδών έχει συνεργική δράση στην έκφραση των γο-

νιδίων που ρυθμίζουν τους μηχανισμούς της φλεγμονής, ενώ οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των ξανθινών δεν παρατηρούνται με τη μακροχρόνια χρήση χαμηλών δόσεων¹⁶.

Τελευταία η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της IgE αποτελεί θεραπευτική παρέμβαση που έχει δοκιμαστεί σε ενήλικες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε δηλαδή σημαντική μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο, της χρήσης των από του στόματος στεροειδών, βελτίωση των συμπτωμάτων, της FEV₁, και της ποιότητας ζωής των ασθενών με βαρύ άσθμα^{53,54}. Στα ίδια ενθαρρυντικά συμπεράσματα κατέληξαν ερευνητές σε μελέτη κατά την οποία χορήγησαν μονοκλωνικά αντί-IgE αντισώματα σε παιδιά 6-12 ετών με αλλεργικό άσθμα, τα οποία βρίσκονταν σε σταθερή θεραπεία με μπεκλομεθαζόνη⁵⁵. Στις παραπάνω μελέτες δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όμως, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι το φάρμακο αυτό χορηγείται σε υποδόριες ενέσεις που γίνονται κάθε μήνα και με το δεδομένο ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθματικών παιδιών αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με τα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα, η χρήση των μονοκλωνικών αντί-IgE θα πρέπει να περιορίζεται σε παιδιά με βαρύ αλλεργικό άσθμα, στα οποία η υπόλοιπη αγωγή έχει αποτύχει.

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΙΣΠΝΟΩΝ

Η τεχνική λήψης των εισπνεομένων φαρμάκων αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αποτελεσματικότητα της αντιασθματικής αγωγής. Έχει διαπιστωθεί ότι, παρά τις ορθές οδηγίες για τη λήψη των εισπνεομένων φαρμάκων, το 35% των παιδιών δεν χρησιμοποιούν σωστά τις συσκευές των εισπνοών^{56,57}. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητος ο έλεγχος του τρόπου λήψης του φαρμάκου, πριν ληφθεί απόφαση για αλλαγή της χορηγούμενης αγωγής.

Η χρήση των νεφελοποιητών στο παιδικό άσθμα δεν αποτελεί ποτέ την πρώτη επιλογή⁵⁸. Αυτό διότι λιγότερο από το 10% του φαρμάκου εναποτίθεται στον πνεύμονα μέσω του νεφελοποιητή, ενώ με τους αεροθαλάμους, η εναπόθεση του φαρμάκου στον πνεύμονα είναι περίπου τριπλάσια⁵⁹. Επίσης, η θεραπεία με το νεφελοποιητή είναι χρονοβόρα και ως εκ τούτου δεν είναι καθόλου δημοφιλής⁶⁰. Οι ενδείξεις συνεπώς για τη χρήση

νεφελοποιητή περιορίζονται στην περίπτωση που είναι αδύνατο να συνεργαστεί ο μικρός ασθενής στη λήψη του φαρμάκου με αεροθάλαμους.

Κατά την τελευταία δεκαετία έχει παγιωθεί η πεποίθηση ότι τα εισπνεόμενα φάρμακα αποτελούν τη βάση στη θεραπεία του παιδικού βρογχικού άσθματος. Τα στεροειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της προφυ-

λακτικής αγωγής αλλά παραμένει η επιφύλαξη ως προς την ασφάλειά τους στις μεγάλες δόσεις. Πρόσφατα οι συνδυασμοί β₂-διεγέρτη μακράς δράσης ή αντιλευκοτριενίων μαζί με στεροειδές σε χαμηλή δόση έρχονται να αντικαταστήσουν τις μεγάλες δόσεις των στεροειδών στις περιπτώσεις που τα συμπτώματα επιμένουν.

SUMMARY

Treatment of childhood asthma: weighing available modalities

Kirvassilis F.V., Tsanakas J.N.

Paediatric Pulmonary Medicine Unit, 3rd Paediatric Medical Department, Hippokratio Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki

*New treatment modalities have emerged since the introduction of inhaled drugs for the treatment of childhood asthma. Theophylline preparations are practically no longer used for asthma exacerbations, as inhaled β₂-agonists and ipratropium bromide are sufficient for bronchospasm relief. Many long-term studies have established the effectiveness and safety of inhaled steroids, which henceforth replaced sodium chromoglycate, a widely used prophylactic drug. Leukotriene receptor antagonists and long acting β₂-agonists are appropriate add-on treatment for those children not responding to steroid monotherapy. Patient compliance, as well as inhalation technique should always be checked before stepping up to more intensive treatment. **Pneumon 2004, 17(3):251-257.***

Key words: *childhood asthma, inhaled steroids, leukotriene receptor antagonists, long-acting β₂-agonists.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315-335.
- Anthracopoulos M, Karatza A, Liolios E, Triga M, Triantou K, Priftis K. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: Three surveys over 20 years. *Thorax* 2001; 56(7):569-71.
- Global initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO workshop report; 2002. National Institute of Health Publication 02-3659.
- Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ασθματικού παροξυσμού. Ελληνικές ομοφωνίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση Ασθματικού παροξυσμού, Οξείας Βρογχολίτιδας, Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία 2003; 21-48.
- The BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(suppl 1):i7-28.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics—2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(Suppl 5):S141-219.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1402-1406
- Weisberg SC. Pharmacotherapy of Asthma in children, With special Reference to Leukotriene receptor antagonists; *Ped Pulmonology* 2000; 29:46-61.
- Van Schayck CP, Graafsma SJ, Visch MB, Dompeling E, Van Weel C, Van Herwaarden CL. Increased bronchi-

- al responsiveness after inhaling salbutamol during 1 year is not caused by sub sensitization to salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:793-800.
11. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, Yates DM, Lukas MK, Herbison GP. Regular inhaled b2-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336:1391-1396.
 12. Bisgaard H. Long-acting b2-agonists in the management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29:221-234.
 13. Bone RC. A word of caution regarding a new long-acting bronchodilator. *JAMA* 1994; 271:1447-1448.
 14. Fitzgerald JM, Grumfeld A, Pare PD. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. *Chest* 1997; 111: 311-315.
 15. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CA, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma; A pooled analysis of three trials. *Chest* 1998; 114: 365-372.
 16. Barnes PJ. Theophylline. *New Perspectives for an Old Drug*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 69:813-81.
 17. Price JF, Russell G, Hindmarsh CP, Weller P, Heaf PD, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:178-86.
 18. Carlsen K-H, Larsson K. The efficacy of inhaled disodium cromoglycate and glucocorticosteroids. *Clinical and Experimental Allergy*, 1996; 26(Suppl 4):8-17.
 19. Tasche MJA, Uijen JHJM, Bernsen RMD, et al. Inhaled sodium cromoglycate as maintenance therapy in children with asthma. *Thorax* 2000; 55:913-20.
 20. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-63.
 21. Helms PJ. Inhaled disodium cromoglycate as maintenance therapy for childhood asthma: time to consign to history? *Thorax* 2000; 55:886.
 22. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88:373-381.
 23. Blais LS, Boivin J-F, Ernst P. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998; 53:1025-1029.
 24. Bisgaard H, Gillies J, Growenwald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. A dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:126-131.
 25. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361(9363):1071-6.
 26. Laitinen L, Laitinen A. Remodeling of asthmatic airways by glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:153-8.
 27. Saha M-T, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Acta Paediatr* 1997; 86:138-42.
 28. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, van der Lang H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Crit Care Med* 1997; 156:688-95.
 29. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106(1):E8.
 30. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-Term Treatment with Inhaled Budesonide on Adult Height in Children with Asthma. *NEJM* 2000; 343:1064-1069.
 31. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Davies P, Willits L. Evaluation of long-term, safety, growth and efficacy of fluticasone propionate 100mcg bd compared with sodium cromoglycate 4mg qds in asthmatic children aged 12-47 months. *Europ Respir J* 2002; 20(suppl 38):219s.
 32. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:178-83.
 33. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Micelli S, Boner A. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:232-236.
 34. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J* 1999; 13:87-94.
 35. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:521-535.
 36. Todd GRG, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT, McCance DR. Acute adrenal cri-

- sis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J* 2002; 19:1207-1209.
37. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J* 2003; 21:633-636.
 38. Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, et al. Inhaled salmeterol and fluticasone: a study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:257-265.
 39. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344:219-224.
 40. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1481-1488.
 41. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:97-105.
 42. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19:182-191.
 43. Lipworth BJ, Tan KS, Devlin M, Aiken T, Baker R, Hendrick D. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against metacholine. *Am J Med* 1998; 104:431-438.
 44. Fuglsang G, Virke-Jorgensen J, Agertoft L, Pedersen S. Effect of salmeterol treatment on nitric oxide level in exhaled air and dose-response to terbutaline in children with mild asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:314-321.
 45. Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy* 2001; 56(Suppl. 66): 7-11.
 46. Weisberg SC. Pharmacotherapy of asthma in children, with special reference to Leukotriene Receptor Antagonists. *Pediatric Pulmonol* 2000; 29:46-61.
 47. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108(3):E48.
 48. Kaditis AG, Gourgoulis K, Winnie G. Anti-Inflammatory Treatment for Recurrent Wheezing in the First Five Years of Life. *Pediatric Pulmonol* 2003; 35:241-252.
 49. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
 50. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reis TF, Becker A. Pediatric Montelukast Study Group. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year old children: a randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998; 279:1181-1186.
 51. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, Evans R, Gleich GJ, Cohn J. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am J Respir Care Med* 1998; 157:1381-1389.
 52. Warner JO. The role of leukotriene receptor antagonists in the treatment of chronic asthma in childhood. *Allergy* 2001, 56(Suppl 66):22-29.
 53. Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18:254-261.
 54. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:184-190.
 55. Milgrom H. Is there a role for treatment of asthma with omalizumab? *Arch Dis Child* 2003; 88:71-74.
 56. Kamps A, Ewijk B, Roorda RJ, et al. Poor inhalation technique even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:39-42.
 57. Child F, Davies S, Clayton S, Fryer AA, Lenney W. Inhaler devices for asthma: do we follow the guidelines? *Arch Dis Child* 2002; 86:176-179.
 58. O'Callaghan C, Barry P. Asthma drug delivery devices for children. *BMJ* 2000; 320:664.
 59. Janssens HM, Devadason SG, Hop WCJ, LeSouef PN, De Jongste JC, Tiddens HAWM. Variability of aerosol delivery devices in young asthmatic children in daily life. *Eur Resp J* 1999; 13:787-791.
 60. O'Reilly JF, Weir DC, Banham S, Basran GS, Boyd G, Patel KR. Is high-dose fluticasone propionate via a metered-dose inhaler and Volumatic as efficacious as nebulized budesonide in adult asthmatics? *Resp Med* 1998; 92(1):111-7.

Alveolar-Arterial Oxygen Difference Increase during Exercise

S.S. Spanoudaki^{1,2},
P.M. Myrianthefs^{2,3}

¹Division of Sports Medicine and Biology of Exercise, Laboratory of Functional Anatomy, TEFAA University of Athens, 41 Ethnikis Antistasis, Dafni 17237, ²Athens University School of Nursing, Pulmonary Function Testing Laboratory at KAT Hospital, ³School of Nursing University of Athens, Intensive Care Unit at "KAT" Hospital, 2 Nikis, 14561 Kifissia, Athens, Greece.

Key words: shunts, hypoxemia, V/Q mismatch, exercise, diffusion limitation

ABSTRACT. The difference between the alveolar and arterial oxygen pressure is known as alveolar – arterial difference (P_A-aO_2) or efficiency for gas exchange. Gas exchange within the lung is not perfect even at rest. During exercise, the gas exchange progressively worsens. The mechanisms that contribute to A-a DO_2 are not well known. Ventilation-perfusion mismatch (VA/Q) is considered to be the main reason for A-a DO_2 widening. VA/Q mismatch is due to the effect of gravity - structural differences in airways – blood vessels, bronchoconstriction, secretions from airways irritated by high flows or dry-cold air and mild interstitial edema. Diffusion limitation is a second contributing factor to A-a DO_2 widening. It can be attributed to several reasons, such as: the surface area for diffusion, the distance required for diffusion from the alveolar membrane to the red blood cell, the transit time and the rate of equilibration of mixed venous blood with alveolar gas. Diffusion limitation may occur to well-trained athletes at high exercise intensity, while it is unlikely to occur in untrained subjects during low and moderate exercise. The last contributing factor to A-a DO_2 widening is considered to be the mixing of shunted blood (intra-extrapulmonary shunt) with arterial blood. Even though there is not enough published data to support the previous statement, it seems that not only the A-a DO_2 is negatively affected but simultaneously may play a positive role by protecting the alveolar – capillary membrane from liquid accumulation and disruption in athletes. *Pneumon 2004, 17(3):265-271.*

INTRODUCTION

The efficiency of pulmonary gas exchange for O_2 is defined and quantified as the difference between the alveolar (P_AO_2) and the arterial (PaO_2) oxygen pressure and referred to as alveolar – arterial difference (P_A-aO_2). Gas exchange within the lung is not perfect even at rest ($A-aDO_2= 5-10\text{mmHg}$). During exercise, the gas exchange efficiency progressively wors-

Corresponding Author:
Sofia S. Spanoudaki
Iokastis 1-5, Byron 16231, Athens Greece,
Tel: 210-7657791, Fax: 210-9708367
Email: sspanoud@phed.uoa.gr

ens in an intensity dependent manner. Therefore, at maximal exercise A-aDO₂ can reach values of 35-50 Torr in elite athletes. A-aDO₂ starts widening at moderate exercise and continues to increase further at maximal exercise. According to Wetter et al.¹ endurance exercise does not result in a time dependent decline of gas exchange. This means that the magnitude of A-aDO₂ is determined by the metabolic rate, rather than the duration of exercise.

MECHANISMS INVOLVED IN A-ADO₂ WIDENING

The mechanisms that contribute to A-aDO₂ widening during exercise are complex and not well known. It seems that during exercise, gas exchange worsening is due to exaggeration of mechanisms present at rest.

1. Ventilation – Perfusion mismatch

Ventilation – perfusion mismatch (V_A/Q) is considered to be the major contributor to A-aDO₂. In a normal upright position lung inspired ventilation is distributed more toward the lung bases rather than the lung apex, since prior to the start of inspiration, the alveoli are more expanded at the top than at the bottom. We also know that in larger lung volumes, the lung is becoming stiffer. Therefore, the alveoli at the bottom can expand more than those at the apex during inspiration, since they do not have their largest volume. Furthermore, gravity contributes to interregional differences. Approximately, twice as much of the inspired ventilation is delivered to the bottom versus top regions of the upright lung. In addition, there are differences in ventilation in isogravitational regions of the lung, due to variations in their mechanical characteristics. Furthermore, it is also known that there is heterogeneity in pulmonary flow. The blood flow distribution in the normal upright lung is five times greater at the bottom than at the apex, due to effect of gravity. Also, there are differences in blood flow distribution within a given horizontal plane of the lung. Within – region non-uniformities of perfusion are due to structural differences in the diameter length and branching angles of the vessels. So, the (V_A/Q) ratio is also non – uniform at rest. At rest V_A/Q mismatching could explain 50% of the observed A-aDO₂².

During exercise interregional V_A/Q uniformity im-

proves up to oxygen consumption (VO₂) values of 1-2 L/min. This occurs due to the incremental rise in pulmonary artery pressure, which causes distention and recruitment of the pulmonary vascular bed³. Even if the ratio becomes more uniform during moderate exercise increases, it still cannot be completely uniform, due to intraregional differences. During high exercise intensity the ratio V_A/Q becomes more non – uniform due to intraregional differences and also due to disproportional increase of V_A compared to Q . Even if the distribution for V_A/Q becomes more non – uniform, the higher overall V_A/Q assures that a small portion, if any, of the lung will be considerably under ventilated. The V_A/Q abnormality generally disappears within twenty minutes after completion of the exercise⁴. It should be noted that the increase in V_A/Q non – uniformity during exercise could not explain the dramatic widening of A-aDO₂.

The mechanisms underlying the greater V_A/Q mismatch during exercise are not well established. However, certain speculations can be made regarding the factors contributing to V_A/Q mismatch: 1. The effect of gravity -structural differences in airways- blood vessels, 2. bronchoconstriction may alter ventilation distribution, 3. secretions from airways irritated by high flows or dry / cold air -resulting in alterations in ventilation distribution, and 4. mild interstitial edema leading to changes in compliance or resistance, affecting ventilation and blood flow⁵.

2. Diffusion limitation

A second contributing factor to the A-aDO₂ is diffusion limitation. Diffusion through tissues is proportional to the tissue area and the difference in gas partial pressure between two sides and inversely related to tissue thickness. The major determinants of alveolar – capillary diffusion are: 1. Surface area for diffusion, 2. distance required for diffusion from alveolar membrane to red blood cells (RBC), 3. transit time and 4. rate of equilibration of mixed venous blood with alveolar gas⁶.

During exercise, hydrostatic pressures increase in the pulmonary artery and this sometimes may cause low grade edema, which would result in increment in diffusion distance from the alveolar membrane to RBC⁷.

Piiper et al⁸ explain the degree of diffusion limitation in terms of their compound variable $D/\beta Q$, where D

($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{Torr}^{-1}$) is lung diffusing capacity and β ($\text{ml O}_2 \cdot \text{l blood}^{-1} \cdot \text{Torr}^{-1}$) is the mean slope of the conceptually linear O_2 – Hb dissociation curve in the physiological range. With exercise, as D , β , and Q increase, the ratio $D/\beta Q$ falls. This fall may be explained from the fact that β and Q increase more proportionally to D . As we mentioned earlier, athletes show high cardiac output (Q) and high oxygen extraction from blood perfusing muscles. This results in a higher increase of the β component, causing greater reduction in $D/\beta Q$ in athletes than in inactive subjects.

Furthermore, the increase in cardiac output with increasing exercise intensity causes a reduction in the RBC transit time. At rest, the mean time is 0.75 seconds, which will decrease with exercise, as pulmonary blood flow increases. As we know, with exercise pulmonary vascular and left atrium pressures cause an expansion and recruitment of pulmonary capillary surface area, which minimizes any reduction in RBC transit time. Even if we do not know the distribution of transit times through the lungs, in highly trained athletes during high intensity exercise, RBC mean transit time does not decrease by more than 0.45 seconds⁹. Diffusion limitation could occur if pulmonary blood flow continues to rise after pulmonary capillary blood volume has reached its maximal morphologic limit (220~ml). That would probably occur in elite athletes with high oxygen consumption and pulmonary blood flow (>35 L/min). Hammond et al¹⁰, examined gas exchange during exercise in healthy subjects at sea level. They noticed that steady – state exercise increases V_A/Q inequality, which was not reversible with breathing one hundred percent (100%) oxygen and also persisted transiently after exercise. Additionally, they mentioned that there was evidence of alveolar – end capillary diffusion limitation in normal individuals at high $\text{VO}_2 > 3 \text{ L/min}$. The previous study was in agreement with the study of Wagner et al³. Both studies used the Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET). MIGET estimates the amount of V_A/Q inequality and assumes complete alveolar – end capillary diffusion equilibration and negligible postpulmonary shunts. According to the previous assumptions, any difference between the actual $A\text{-aDO}_2$ and that predicted from the measured amount of V_A/Q inequality by MIGET can be attributed to diffusion limitation. Up to two-thirds (2/3) of the total $A\text{-aDO}_2$ can

be explained with diffusion limitation. On the other hand, it should be noted that MIGET does not directly measure diffusion limitation and also uses assumptions that may not be correct.

In conclusion, diffusion limitation may contribute significantly to $A\text{-aDO}_2$ in healthy trained athletes at high exercise intensity, where is unlikely to occur in untrained subjects during low or moderate exercise.

EXERCISE – INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE IN ATHLETES

Hopkins et al¹¹, examined the integrity of pulmonary blood gas – barrier in elite athletes after intense exercise. They found that the number of RBC and proteins in the BAL fluid of exercising athletes were higher compared with the sedentary subjects, supporting the hypothesis that the integrity of the blood – gas barrier in athletes is impaired by high intensity and short duration exercise. They attributed the blood – gas barrier impairment to mechanical stress rather than to an inflammatory mechanism since they found no significant elevation in cytokines. In addition, West et al¹² suggested that some elite athletes during heavy exercise reach capillary transmural pressures >40mmHg and capillary wedge pressures of 25 mmHg. This would result in “stress failure”, meaning that a primary hydrostatic edema could lead to permeability edema. On the contrary, Croix et al¹³, reported that repeated maximum exercise reduces the $A\text{-aDO}_2$.

3. Shunt

The third contributing factor to the $A\text{-aDO}_2$ is the mixing of shunted blood with arterial blood. Shunt can be **intracardiac** (between atria-ventricles), **postpulmonary** (consists of Thebesian venous drainage from the coronary circulation, which goes directly into the left ventricle)¹⁴, as well as anastomoses between the bronchial veins and pulmonary veins¹⁵ and **intrapulmonary** (anatomic connections between arterial and venous vessels). Intracardiac and postpulmonary shunts are also called **extrapulmonary shunt** and account for half of the increase in $A\text{-aDO}_2$ from rest to moderate exercise (1%-2% of cardiac output)¹⁶. Bjork et al¹⁷, showed that postpulmonary shunting would influence the decrease

of oxygen tension in arterial blood in resting subjects.

Furthermore, bronchial circulation may contribute to postpulmonary shunting. Contrary to the previous studies, Gledhill et al.¹⁶ suggested that during exercise it is unlikely that bronchial circulation increases in proportion to cardiac output, because this requires a reduction in bronchial vessels resistance. In addition, Hammond et al.¹⁰, reported that shunt would not exceed 0,6% of the cardiac output during exercise. This study is in agreement with Dempsey et al.¹⁸. By subjecting healthy individuals to breath one hundred percent (100%) oxygen, as conducted by the previous researchers, it may underestimate the shunted blood, since significant pre-pulmonary capillary oxygen exchange occurs in the lung and pre-capillary oxygenation is dependent on the diffusion gradient. Moreover, inspiration of high FiO_2 may not be accurate to distinguish small shunt¹⁹.

Intrapulmonary shunt bypasses the pulmonary capillary bed and is not blood from low V_A/Q inequality. Tobin et al.²⁰, showed that intrapulmonary shunt exists in perfused human lungs and probably affects the PaO_2 during exercise of increasing intensity, since PvO_2 falls. Intrapulmonary shunts act like postpulmonary and are undetectable to MIGET. There are other techniques, which show and quantify arteriovenous intrapulmonary shunt such as transesophageal echocardiogram²¹, cinefluorography in the lungs of normal dogs²², casts made from post mortem human lungs²³, infusion of glass spheres (10-750 μ in diameter) into pulmonary artery²³, 100% oxygen breathing method, technetium 99m albumin microsphere method^{24,25} and saline contrast bubbles in the pulmonary vein²⁶. The methods of saline contrast bubbles, in combination with technetium 99m, are more preferable than the others, since they are more comfortable, quicker, requiring small radiation dose, less invasive and can be applied to exercising humans, depending on exercise modality. In addition, bubbles are strong reflectors of ultrasound because the gas within the bubbles has significantly different acoustic impedance in relation to that of blood. However, agitate saline solution should consist of bubbles with size larger than 20 microns, otherwise, they will rapidly collapse (<1 second), due to surface tension effects and vascular pressures²⁷. As a result, they may not enter the pulmonary microcirculation. Also, small bubbles could be also formed during agitation, but are un-

stable and dissolve rapidly by diffusion in 190ms²⁸.

Another advantage of the saline contrast technique is that it is able to make a distinction between postpulmonary and intrapulmonary shunt. Atrial septal defect with right to left shunting contrast is usually recorded in the left atrium within 1-2 cardiac cycles after its appearance in the right atrium. Late arrival of contrast in the left atrium, after peripheral injection (4-8 cardiac cycles after right atrial appearance), denotes the presence of pulmonary arteriovenous shunt, especially when the contrast is seen entering from the pulmonary veins. This delay in arrival to the left atrium shows the time required for passage through the pulmonary circulation²⁶.

In conclusion, shunt may contribute significantly to the $A\text{-aDO}_2$ during exercise while further investigations are needed to show and quantify the total shunt fraction during exercise and its contribution to $A\text{-aDO}_2$.

SPECULATIONS ABOUT THE ROLE OF THE SHUNT

Dr Eldridge et al (2003), (unpublished data) using the bubble technique showed that in most subjects intrapulmonary shunt exists during exercise. While it was not seen at rest, this may be explained by the fact that shunt is a small percentage of cardiac output and with this technique is not easy to be visualized. Probably a quantification technique may elucidate this problem. Also, shunt size is very small at rest and bubbles >20 microns can not pass through the shunt vessels, entering directly to the circulation and getting trapped in the lung²⁹. On the contrary, shunt can be seen during incremental exercise. This can be explained by the increase in pulmonary artery pressure due to the increase in cardiac output. When pulmonary artery pressure reaches a critical point, shunt may open and this "critical pressure" may differ between subjects. The distention of pulmonary capillaries may also cause distention of shunt vessels. If this speculation is correct, shunts contribute to the increase in $A\text{-aDO}_2$ during exercise (reduce PaO_2 and CaO_2) and influence the performance negatively. In order to understand the physiological meaning of shunt, we may use a hypothetical example. A young athlete exercises on a cycle ergometer at 280 W. His $Q=20$ L/min, $C_V\text{O}_2= 6,73$ ml/100ml, $\text{VO}_2= 3$ L/min, $C_C\times\text{O}_2= 20,61$ ml/100ml blood. We calculate PaO_2 under different shunt percentages (1%, 5%

and 10%) by using the following equation:

$$Q_T \times CaO_2 = (Q_s \times C_vO_2) + (Q_t - Q_s) \times C_c \times O_2$$

Solving for CaO_2 and using the data from Table 1, located in the appendix, we calculate PaO_2

Shunt 1% → $CaO_2 = 20.6$ ml/100ml blood → $PaO_2 =$ normal

Shunt 5% → $CaO_2 = 19.91$ ml/100ml blood → $PaO_2 = 70$ mmHg.

Shunt 10% → $CaO_2 = 19.22$ ml/100ml blood → $PaO_2 = \sim 60$ mmHg.

The results from the previous example indicate that shunt percentages of 5% and 10% contribute significantly to PaO_2 reduction. In this hypothetical example we did not take into consideration pH and the shift in the Hb- O_2 - dissociation curve, which may alter the results.

The appearance of shunt during exercise may also play a positive role, since shunted blood may cause a reduction in pulmonary pressure (Ppa). According to the following equations and the assumption that blood flow stays constant (ex. 20 l/min).

$R = \text{pressure/flow (1)}$, $Ppa = ax + b (2)^{30}$ upright position, $a = 1.01$ and $b = 6.7$

Shunt 1% → $Ppa = 26.67$ mmHg → $R = 1.33$ mmHg/l/min.

Shunt 5% → $Ppa = 25.89$ mmHg → $R = 1.29$ mmHg/l/min.

Shunt 10% → $Ppa = 24.88$ mmHg → $R = 1.24$ mmHg/l/min.

The above example shows that an increase of shunted blood percentage will cause reduction in Ppa and in pulmonary resistance, since less blood will pass through the pulmonary capillary bed. As a result alveolar capillary membrane may be protected from liquid accumulation and disruption in elite athletes. This speculation is in agreement with the study of Croix et al¹³ where no structural damage after exercise is reported. It is also speculated that there is a connection between cardiac output and shunted blood. As it has been already mentioned, exercise will increase cardiac output, which leads to an increase in Ppa and as a result shunt will open.

Table2. Abbreviations

Symbol	Explanation
A-aDO ₂	Alveolar-arterial oxygen pressure difference
P _A O ₂	Alveolar oxygen pressure
PaO ₂	Arterial oxygen pressure
CaO ₂	Oxygen content in arterial blood
V _A /Q	Ventilation – perfusion ratio
VO ₂	Oxygen consumption
Q	Cardiac output
RBC	Red blood cells
D	Diffusing capacity
B	mean slope of the conceptually linear O ₂ – Hb dissociation curve
MIGET	Multiple inert gas elimination technique
BAL	Bronchoalveolar lavage
PvO ₂	Mixed venous pressure
Ppa	Pulmonary artery pressure
C _v O ₂	Oxygen content in mixed venous blood
Q _s	Shunted blood
C _c 'O ₂	Blood without shunts
R	Resistance

This will cause a reduction in PaO_2 and CaO_2 but may moderate the increase in Ppa, even if cardiac output still rises (shunts reduce PaO_2 and probably increase the stimulus for ventilation – perfusion). It is not known if shunted blood is a stimulus for cardiac output to increase and further investigation is needed.

Conclusively, shunt contributes to the increase in A-aDO₂ during exercise. The shunt serving vessels open due to vasodilation of pulmonary vascular bed and the increase in Ppa. Their existence may protect the integrity of blood gas barrier and may interact with cardiac output to modify the increment of Ppa.

In summary, A-aDO₂ widens with exercise in healthy

Table 1. Different forms in which O₂ is carried in the blood (assuming Hb = 15gm/100ml).

Blood PO ₂ mmHg	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	650
Total O ₂ mlO ₂ /100ml	2,12	6,73	12,2	15,76	17,87	19,15	19,81	20,26	20,49	20,61	22,7
Dissolved O ₂ mlO ₂ /100ml	0,03	0,06	0,09	0,12	0,15	0,18	0,21	0,24	0,27	0,30	1,8
O ₂ bound to Hb mlO ₂ /100ml	2,09	6,67	12,1	15,64	17,72	18,97	19,6	20,02	20,22	20,31	20,9
% Hb O ₂ Saturation	10	32	58	75	85	91	94	96	97	97,4	100

Dissolved O₂ in plasma = 0.003 x PO₂; HbO₂ carrying capacity = Hb x 1.39 mlO₂; HbO₂ = HbO₂ carrying capacity x % HbO₂ sat; total O₂ content = dissolved O₂ + HbO₂.

subjects. This widening can be attributed to V_A/Q mismatch at low-moderate - high exercise intensity, to diffusion limitation at least at high exercise intensity and to intra -extrapulmonary shunt, which seem to play a potential role. Further research should be done to elucidate this question.

ACKNOWLEDGEMENTS

We appreciate the help of Dr Jerome Dempsey, University of Wisconsin- Madison, Department of Population Health Sciences, John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, 504 N. Walnut Street, Madison WI 53726.

REFERENCES

1. Wetter TJ, St Croix CM, Pegelow DF, et al. Effects of exhaustive endurance exercise on pulmonary gas exchange and airway function in women. *J Appl Physiol* 2001; 91:847-858.
2. Dempsey J. Pulmonary Physiology lectures, 2002.
3. Wagner P, Gales G, Moon R, et al. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1986; 61:260-270.
4. Caillaud C, Anselme F, Mercier J, et al. Pulmonary gas exchange and breathing pattern during and after exercise in highly trained athletes. *Eur J Physiol* 1993; 65: 37-42.
5. Dempsey JA, Wagner PD. Exercise - induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 1999; 87:1997-2006.
6. Powers SK, D Martin, Dodd S. Exercise - induced hypoxemia in elite endurance athletes. Incidence, causes, and impact on VO_{2max} . *Sports Medicine* 1993; 16: 14-22.
7. Wagner P. Ventilation - perfusion matching during exercise. *Chest* 1992; 101:192S-198S.
8. Piiper J, Scheid P. Model for capillary - alveolar equilibration with special reference to O_2 uptake in Hypoxia. *Respir Physiol* 1981; 46:193-208.
9. Warren GL, Cureton KJ, Middendorf WF. Red blood cell pulmonary capillary transit time during exercise in athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1991; 23:1353-1361.
10. Hammond MD, Gale GE, Kapitan KS, et al. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level. *J Appl Physiol* 1986; 60:1590-1598.
11. Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR, et al. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood - gas barrier in elite athletes. *Am Respir Crit Care Med* 1997; 155:1090-1094.
12. West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries as a limiting factor for maximal exercise. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70:99-108.
13. St Croix CM, Harms CA, McClaran SR, et al. Effects of prior exercise on exercise - induced arterial hypoxemia in young women. *J Appl Physiol* 1998; 85:1556-1563.
14. Ravin MB, Epstein RM, Malm JR. Contribution of thebesian veins to the physiologic shunts in anesthetized man. *J Appl Physiol* 1965; 20:1148-1152.
15. Agostini P, Godden DJ, Baile EM. Measurement of bronchial blood flow in humans. In Buttler J, editor. Lung biology in health and disease: the bronchial circulation. Vol 57. New York: Markel Dekker; 1992; pp.181-196.
16. Gledhill N, Frosese AB, Dempsey JA, et al. Ventilation to perfusion distribution during exercise in health. In Dempsey JA, Reed CE, editors. Muscular exercise and the lung. Wisconsin: University of Wisconsin Press; 1977, pp. 325-344.
17. Bjork VO, Malmstrom G, Uggla LG. Comparison of the oxygen tension in blood from the left atrium and systemic artery. *Am Heart J* 1954; 48:8-12.
18. Dempsey JA, Hanson PG, Henderson KS. Exercise - induced arterial hypoxemia in healthy human subjects at sea level. *Journal of Physiology* 1984; 355:161-175.
19. Conhaim RL, Staub NC. Reflection spectrophotometric measurement of O_2 uptake in pulmonary arterioles of cats. *J Appl Physiol: Respirat. Environ. Exercise Physiol* 1980; 48:848-856.
20. Tobin CE, Zariquiey M. Arteriovenous shunts in the human lung. *P.S.E.B.M.* 1950; 75:827-829.
21. Nemecek JJ, Davison MB, Marwick TH, et al. Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with "contrast Doppler" transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1991; 4:79-83.
22. Rahn H, Stroud RC, Tobin CE. Visualization of arteriovenous shunts by cinefluorography in the lungs of normal dogs. *Proc Soc Exp Biol And Med* 1952; 80:239-241.
23. Tobin C. Arteriovenous shunts in the peripheral pulmonary circulation in the human lung. *Thorax* 1966; 21:197-204.
24. Whyte MKB, Hughes JMB, Jackson JE, et al. Cardiopulmonary response to exercise in patients with intrapulmonary vascular shunts. *J Appl Physiol* 1992; 75:321-328.
25. Strauss WH, Hurley PJ, Rhodes BA, et al. Quantification to right to left transpulmonary shunts in man. *J Lab*

- Clin Med 1969; 74:597-607.
26. Anuradha G, Vijay G, Xucai C, et al. Intrapulmonary arteriovenous shunt; Diagnosis by saline contrast bubbles in the pulmonary veins. *A Soc Echocardiogr* 2002; 15:1012-1014.
 27. Meerbaum S. Principles of echo contrast. In: Nada N, Schlieff R, editors. *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. Netherlands: Kluwer 1993; 1993, p.p. 9-42.
 28. Weyman AE. *Principles and practice of echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1994; 1994:304.
 29. Buttler BD, Hills BA. The lung as a filter for microbubbles. *J Appl Physiol* 1979; 47:537-543.
 30. Reeves JT, Dempsey JA, Grover RF. Pulmonary circulation during exercise. In Weik EK, Reeves JT. (eds), *Pulmonary vascular physiology and pathophysiology*. Vol. 38. New York: Marcel Dekker; 1998, 107-133.

Θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα Παρόν και μέλλον

Φρ. Βλαστός

Πνευμονολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Νοσοκομείο "Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα-μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα-χημειοθεραπεία- μεταστάσεις-ακτινοθεραπεία-υποτροπιάζων καρκίνος πνεύμονα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα βασίζεται στη γνώση της έκτασης της νόσου αλλά και του ιστολογικού του τύπου (μικροκυτταρικός-μη μικροκυτταρικός). Η χειρουργική αντιμετώπιση για τον μικροκυτταρικό καρκίνο είναι για πολύ επιλεγμένους ασθενείς με πολύ περιορισμένη νόσο οι οποίοι απαντούν στη χημειοθεραπεία, αλλά είναι η καλύτερη επιλογή για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό σε αρχόμενο στάδιο και για εκείνους που δεν έχουν εμφανείς μεταστάσεις. Η χημειοθεραπεία είναι η αρχική θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, με την μεγαλύτερη δόση και με συνδυασμούς διαφόρων φαρμάκων. Επίσης προτείνεται για τον μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, σε μερικούς ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία, αλλά και σε κλινικές έρευνες μετά την χειρουργική επέμβαση. Επίσης χρησιμοποιείται και ως παρηγορητική θεραπεία για απαλλαγή από τα συμπτώματα όπως και η χειρουργική αντιμετώπιση άλλα όχι ως λύση εναλλακτική για τον έλεγχο της τοπικής νόσου, ενώ δίδεται και μετά το χειρουργείο για μείωση της τοπικής υποτροπής, αλλά και προεγχειρητικά μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πειραματικά. Νέα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ογκογονίδια, μονοκλωνικά αντισώματα κ.ά. χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες σε σχέση με τον καρκίνο του πνεύμονα. *Πνεύμων 2004, 17(3):272-288.*

Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα βασίζεται στη γνώση της έκτασης της νόσου αλλά και του ιστολογικού του τύπου (μικροκυτταρικός-μη μικροκυτταρικός). Η χειρουργική αντιμετώπιση για τον μικροκυτταρικό καρκίνο είναι για πολύ επιλεγμένους ασθενείς με πολύ περιορισμένη νόσο, οι οποίοι απαντούν στη χημειοθεραπεία, αλλά είναι η καλύτερη επιλογή για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό σε αρχόμενο στάδιο και για εκείνους που δεν έχουν εμφανείς μεταστάσεις. Η χημειοθεραπεία εξάλλου είναι η αρχική θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, με τη μεγαλύτερη δόση και με συνδυασμούς διαφόρων φαρμά-

Αλληλογραφία:

Φρ. Βλαστός

Αναπληρωτής Διευθυντής, Α΄ Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών (Σωτηρία), Μεσογείων 152, Αθήνα 115 27

κων. Επίσης προτείνεται για τον μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, σε μερικούς ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία, αλλά και σε κλινικές έρευνες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Επίσης χρησιμοποιείται και ως παρηγορητική θεραπεία για απαλλαγή από τα συμπτώματα όπως και η χειρουργική αντιμετώπιση άλλα όχι ως λύση εναλλακτική για τον έλεγχο της τοπικής νόσου. Δίδεται και μετά το χειρουργείο για μείωση της τοπικής υποτροπής, αλλά και προεγχειρητικά μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πειραματικά. Νέα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ογκογονίδια, μονοκλωνικά αντισώματα κ.ά. χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες σε σχέση με τον καρκίνο του πνεύμονα. Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, ενός από τους πιο δύσκολους καρκίνους στην αντιμετώπισή τους, αλλά και από τους πιο διαδεδομένους κυρίως μεταξύ των ανδρών, βασίζεται στη γνώση της έκτασης της νόσου και του ιστολογικού τύπου του. Η θεραπεία διαφέρει μεταξύ του μικροκυτταρικού (SCLC) και του μημικροκυτταρικού (NSCLC) καρκίνου του πνεύμονα. Έτσι γενικά μπορούμε να αναφέρουμε ότι ενώ η αρχική θεραπεία για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο είναι η χειρουργική, για τον μικροκυτταρικό είναι συνήθως η μεγίστη δόση συνδυασμένης χημειοθεραπείας με διάφορα φάρμακα. Η χειρουργική για τον μικροκυτταρικό καρκίνο είναι μόνο για πολύ ειδικές περιπτώσεις ασθενών των οποίων η ασθένεια δεν έχει καθόλου εξαπλωθεί και πιθανόν για εκείνους που απαντούν σε μία αρχική δόση χημειοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία εξάλλου εφαρμόζονται συχνά και για τον μικροκυτταρικό αλλά και για τον μημικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος, που αποτελεί περίπου το 20-25% του συνόλου των καρκίνων του πνεύμονος, έχει την πιο επιθετική διαδρομή όλων των άλλων πνευμονικών όγκων, με μέση επιβίωση από τη διάγνωση 2-4 μηνών χωρίς θεραπεία. Συγκρινόμενος με τους άλλους τύπους του πνευμονικού καρκίνου έχει τη μεγαλύτερη τάση για εξάπλωση, αλλά και την καλύτερη ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία γενικά. Επειδή οι ασθενείς με αυτόν τον τύπο έχουν την τάση για μακρυνές μεταστάσεις, εντοπι-

σμένη θεραπεία, χειρουργική ή ακτινοθεραπεία σπάνια έχει ως αποτέλεσμα μακρά επιβίωση. Με την τρέχουσα χημειοθεραπεία η μέση επιβίωση αυξήθηκε κατά 4-5 φορές, σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν θεραπεία. Επίσης το 10% περίπου των ασθενών παραμένει ελεύθερο νόσου μέχρι και 2 χρόνια από την αρχή της θεραπείας, με τη συνολική επιβίωση των 5 χρόνων στο 5-10%^{1,2}. Χωρίζεται σε σχέση με την έκταση των βλαβών σε περιορισμένη νόσο (που μπορεί να περιληφθεί σε ένα ακτινοθεραπευτικό πεδίο) και εκτεταμένη νόσο (πέραν αυτού), όμως κατά τη διάγνωση το 30% περίπου με μικροκυτταρικό καρκίνο έχουν περιορισμένη νόσο. Στην περιορισμένη νόσο έχουμε 50-60% πλήρη ανταπόκριση με μέση επιβίωση με χημειοθεραπεία 15-24 μήνες^{3,4}. Στην εκτεταμένη νόσο η πλήρης ανταπόκριση είναι <20% με μέση επιβίωση 6-12 μήνες με χημειοθεραπεία, αλλά η μακρά επιβίωση είναι σπάνια. Καλοί προγνωστικοί παράγοντες για μακρά επιβίωση είναι η καλή φυσική κατάσταση το θηλυκό γένος και η περιορισμένη νόσος^{1,5}.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (LIMITED DISEASE)

Σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με 2 η περισσότερα φάρμακα, όπως και οι εντατικές δόσεις έχουν καλύτερα αποτελέσματα παρά τα τοξικά επακόλουθα.

Επίσης, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία υπερτερεί με 3η επιβίωση στο 5% περίπου από εκείνους που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία^{6,7}. Εντούτοις οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι τα καλύτερα αποτελέσματα σε συνδυασμένες θεραπείες τα έχουμε όταν η ακτινοβολία στον θώρακα εφαρμόζεται νωρίς κατά την έναρξη της θεραπείας μαζί με τη χημειοθεραπεία^{8,9}. Το πιο, εν χρήσει, θεραπευτικό σχήμα είναι ο συνδυασμός ετοποσιδης με πλατίνη μαζί με ακτινοβολία κατά τον πρώτο ή δεύτερο κύκλο της χημειοθεραπείας. Η εφαρμογή ακτινοβολίας δις ημερησίως υπερτερεί ελαφρώς της μιας ημερησίως αλλά με επιδείνωση της οισοφαγίτιδας¹¹.

Επίσης, η εναλλαγή σχημάτων δεν απεδείχθη πιο δραστική από την εφαρμογή ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος μόνον^{9,10}. Η διάρκεια της χημειοθεραπείας δεν είναι καθορισμένη αλλά δεν φαίνεται να υπάρχει βελτίωση μετά χορήγηση πέραν των 3 με 6 μηνών^{8,10}. Ασθε-

νείς με σύνδρομο άνω κοίλης φλεβός λαμβάνουν συνδυασμό χημειοθεραπείας με ή χωρίς ακτινοβολία¹².

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών του σταδίου αυτού με καλή πνευμονική λειτουργία και όγκο στον ένα πνεύμονα ή και σε ομόπλευρους πυλαίους αδένες μπορούν να οφεληθούν από τη χειρουργική αφαίρεση με ή χωρίς συμπληρωματική χημειοθεραπεία¹³. Ασθενείς υπό χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοβολία θώρακος που παρουσιάζουν πλήρη ύφεση μπορούν να λάβουν προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (PCI), ενώ ο κίνδυνος να παρουσιάσουν μεταστάσεις στο ΚΝΣ, μπορεί να μειωθεί περισσότερο από 50% με αυτήν σε δόσεις 2400 cGy¹⁴. Οι ασθενείς όμως με νευροφυσιολογικές ανωμαλίες πριν την εφαρμογή της κρανιακής ακτινοβολίας, δεν εμφανίζουν εμφανή νευρολογική επιδείνωση μέχρις και 2 χρόνια μετά την εφαρμογή της¹⁵.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας θώρακος (με ή χωρίς κρανιακή ακτινοβολία)¹⁰.
- Συνδυασμός χημειοθεραπείας με ή χωρίς κρανιακή ακτινοβολία ειδικά σε ασθενείς με κακή πνευμονική λειτουργία ή κακή βιολογική κατάσταση.
- Χειρουργική αφαίρεση με χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία με ακτινοβολία θώρακος (με ή χωρίς κρανιακή ακτινοβολία), σε ασθενείς σταδίου I¹³.

ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (EXTENSIVE DISEASE)

Όπως και στην περιορισμένη νόσο, η χημειοθεραπεία πρέπει να χορηγείται και εδώ με πολλαπλά φάρμακα και σε δόσεις με τουλάχιστον μέτρια τοξικότητα, έτσι ώστε να έχουμε τα καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς αυτούς με πλήρη ανταπόκριση περίπου στο 20-30% αυτών. Τα διάφορα αυτά σχήματα των 2-4 φαρμάκων σε διάφορους συνδυασμούς ή σε εναλασσόμενο σχήμα δεν φαίνεται να έχουν βασικές διαφορές ούτε στο αποτέλεσμα ούτε και στην επιβίωση¹⁶. Η καλύτερη διάρκεια της χημειοθεραπείας δεν είναι πλήρως καθορισμένη αλλά δεν υπάρχει εμφανής βελτίωση της επιβίωσης όταν η διάρκεια χορήγησης αυτής περάσει τους 6 μήνες¹⁸. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ακτινοβολία του θώρακα δεν φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με μόνο χημειοθεραπεία σε ασθενείς του σταδίου αυτού, αν και η ακτινοθεραπεία παί-

ζει ένα μεγάλο ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων κύρια από τις μεταστάσεις. Η ακτινοβολία δίνεται συχνά για το σύνδρομο άνω κοίλης, όπου η χημειοθεραπεία αποτελεί την αρχική θεραπεία, αλλά και για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις που αντιμετωπίζονται με ακτινοβολία ολοκλήρου του εγκεφάλου, απαντούν όμως και στη χημειοθεραπεία όπως και οι μεταστάσεις σε άλλα όργανα¹⁹. Οι ασθενείς του σταδίου αυτού υπό χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοβολία, με πλήρη ύφεση της νόσου, μπορούν να λάβουν προφυλακτική ακτινοβολία εγκεφάλου (pci) διότι ο κίνδυνος για εμφάνιση μεταστάσεων στο ΚΝΣ, μπορεί να μειωθεί περισσότερο από 50% με αυτήν σε δόσεις των 2400 cGy¹⁴. Αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι οι επί μακρόν επιβιούντες (>2 χρόνων), έχουν μεγάλο ποσοστό βλάβης του ΚΝΣ, αλλά αυτοί που έλαβαν προφυλακτική ακτινοβολία του εγκεφάλου δεν έχουν διαφορά σε νευροφυσιολογικές λειτουργίες από αυτούς που δεν έλαβαν^{20,21}. Οι ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο υπό θεραπεία συνεχίζουν να έχουν επιδείνωση της νευροφυσιολογικής τους λειτουργίας μετά 2 χρόνια από την αρχή της θεραπείας και η κρανιακή ακτινοβολία δεν συμμετέχει σε αυτήν¹⁷⁻¹⁹. Πολλοί ασθενείς με εκτεταμένο στάδιο έχουν κακή βιολογική κατάσταση κατά τη διάγνωση και έτσι κακή πρόγνωση, με πτωχή ανοχή στην επιθετική χημειοθεραπεία. Αυτοί δύνανται να λάβουν από το στόμα χημειοθεραπεία με ένα μόνο φάρμακο και σε χαμηλή δοσολογία με καλή σχετική ανταπόκριση²²⁻²⁴.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Συνδυασμένη χημειοθεραπεία με τα κάτωθι σχήματα με ή χωρίς κρανιακή ακτινοβολία με παρόμοια αποτελέσματα στην επιβίωση.
- CAV: κυκλοφωσφαμίδη με δοξορουβικίνη και βινκριστίνη.
- CAE: κυκλοφωσφαμίδη με δοξορουβικίνη και ετοποσίδη.
- EP or EC: ετοποσίδη με πλατίνα ή καρβοπλατίνα²⁵.
- ICE: ιφωσφαμίδη με καρβοπλατίνα και ετοποσίδη²⁶.
- Κυκλοφωσφαμίδη με δοξορουβικίνη και ετοποσίδη με βινκριστίνη.
- CEV: κυκλοφωσφαμίδη με ετοποσίδη και βινκριστίνη.
- Ετοποσίδη μόνον.
- PET: πλατίνα με ετοποσίδη και πακλιταξέλ²⁷.
- Ακτινοθεραπεία σε μεταστατικές εστίες, ανεξάρτη-

τα αν η χημειοθεραπεία προσφέρει άμεση ανακούφιση αυτών (εγκέφαλο, οστά κ.λπ.).

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ (RECURRENT DISEASE)

Η πρόγνωση των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο που εμφάνισαν πρόοδο νόσου παρά τη χημειοθεραπεία είναι εξαιρετικά πτωχή, με αναμενόμενη μέση επιβίωση 2-3 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για ανακουφιστική θεραπεία ή για κλινικές ερευνητικές εργασίες. Οι ασθενείς όμως που ήσαν ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία σπάνια απαντούν σε πρόσθετη θεραπεία, ενώ αυτοί που ανταποκρίθηκαν και υποτροπίασαν μετά από 6 μήνες είναι πιο πιθανόν να απαντήσουν στην πρόσθετη θεραπεία. Ενώ κανένα σχήμα δεν θεωρείται καθιερωμένη θεραπεία, τα πλέον εν χρήσει είναι η ετοποσίδη-πλατίνα, κυκλοφωσφαμίδη-δοξορουβικίνη-βινκριστίνη (CAV), καθώς και τα νεότερα πακλιταξέλη, τοποτεκάνη²⁸⁻³¹. Μερικοί ασθενείς με ενδοβρογχικούς αποφρακτικούς όγκους ή εξωτερική πίεση από όγκο είχαν μεγάλη ανακούφιση από ενδοβρογχικά laser και βραχυθεραπεία³². Μεταλλικές προθέσεις (stents), μπορούν να εισαχθούν με τοπική αναισθησία με το βρογχοσκόπιο, ασφαλώς, σε ασθενείς με κακοήγη απόφραξη των αεραγωγών και να βελτιώσουν τα συμπτώματα και την πνευμονική λειτουργία των ασθενών αυτών³³. Ασθενείς με επιδεινούμενο ενδοθωρακικό όγκο, μετά από αποτυχία της αρχικής χημειοθεραπείας, μπορούν να έχουν σημαντική ανακούφιση των συμπτωμάτων τους και τοπικό έλεγχο των υποτροπών τους για μικρό χρονικό διάστημα με ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, λίγοι μόνο ασθενείς θα έχουν μακρά επιβίωση μετά από ακτινοθεραπεία διάσωσης³⁴. Ασθενείς με υποτροπές στο ΚΝΣ, μπορούν να έχουν ανακούφιση από τα συμπτώματά τους με ακτινοθεραπεία με ή πρόσθετη χημειοθεραπεία. Μετά από αυτήν, η πλειοψηφία των ασθενών αυτών που έλαβαν ακτινοθεραπεία παρουσιάζει αντικειμενική βελτίωση³⁵.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Ανακουφιστική ακτινοθεραπεία³⁴.
- Χημειοθεραπεία διάσωσης που μπορεί να έχει κάποιο ανακουφιστικό αποτέλεσμα σε ασθενείς ευαίσθητους στη βασική χημειοθεραπεία²⁸⁻³¹.
- Τοπική ανακούφιση με ενδοβρογχικά laser, ενδο-

βρογχικά ελάσματα (stents) και βραχυθεραπεία^{32,33}.
- Κλινικές ερευνητικές μελέτες φάσης I ή φάσης II.

ΝΕΑ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Την τελευταία δεκαετία διάφορα νέα φάρμακα δοκιμάζονται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε αυτά περιλαμβάνονται η τοποτεκάνη και η ιρινοτεκάνη, οι ταξάνες (δοξεταξέλη, πακλιταξέλη), η βινορελμπίνη και η γεμισιταμπίνη. Η τοποτεκάνη ένας αναστολέας της τοποϊσομεράσης I, έχει μελετηθεί θεραπευτικά στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και ως θεραπεία πρώτης γραμμής και δεύτερης γραμμής μετά από υποτροπή. Στη φάση I η κύρια τοξικότητά του είναι η μυελοκαταστολή. Σε 2 μελέτες με ανθεκτική νόσο και πρόοδο νόσου υπό θεραπεία, οι ανταποκρίσεις των ασθενών ήταν αρκετά χαμηλές (2-6%), ενώ με ευαίσθητη νόσο ήταν αρκετά καλές με τοξικότητα την ουδετεροπενία³⁶⁻³⁹. Με αυτά τα αποτελέσματα πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φάσης III που συνέκρινε την τοποτεκάνη με τον συνδυασμό CAV (κυκλο-δοξο-βινκρι), σε ασθενείς που υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής. Οι ανταποκρίσεις και η μέση επιβίωση δεν είχαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων. Η τοποτεκάνη είχε όμως υψηλότερα ποσοστά τοξικότητας αλλά και καλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων⁴⁰. Σε 2 μελέτες φάσης II με πακλιταξέλη πέτυχαν ανταποκρίσεις στο 53% των ασθενών με μέση επιβίωση 11 μηνών^{41,42}. Επίσης η Nair και συν., σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο χωρίς προηγούμενη θεραπεία, έδωσαν συνδυασμό πακλιταξέλη με πλατίνα και οι ανταποκρίσεις ήταν καλύτερες σε υψηλότερες δόσεις (89%)⁴³. Σε άλλες 4 μελέτες μαζί με πακλιταξέλη δόθηκε ο συνδυασμός PE (πλατίνα-ετοποσίδη). Οι ανταποκρίσεις ήταν πολύ υψηλές από 80-100% περίπου με αποδεκτή τοξικότητα και μέση επιβίωση 10-15 μήνες⁴⁴⁻⁴⁷. Άλλες θεραπείες συνδυασμού πακλιταξέλη με CE (καρβοπλατίνα-ετοποσίδη), σχεδιάστηκαν σε ασθενείς με περιορισμένη (συν ακτινοβολία) και εκτεταμένη νόσο. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 93% (PIN) και 65% (EN), ενώ η μέση επιβίωση 17 και 7 μήνες αντίστοιχα⁴⁸⁻⁵⁰. Όμως ο συνδυασμός πακλιταξέλη πλατίνα και ετοποσίδη απεδείχθη πολύ τοξικός με θανάτους και διακοπή μιάς μελέτης πρώτης γραμμής.

Γενικά πάντως η πακλιταξέλη, σε συνδυασμό με άλλα σχήματα με την πλατίνα, συνοδεύεται από υψηλότερες

ανταποκρίσεις των γνωστών συνδυασμών μέχρις τώρα.

Οι μελέτες με τη δοσεταξέλη είναι περιορισμένες ως μονοθεραπεία με μάλλον χαμηλές ανταποκρίσεις^{51,52}. Η γεμισιταμπίνη ένας ισχυρός αντιμεταβολίτης ως μονοθεραπεία με ήπια τοξικότητα και μικρές ανταποκρίσεις⁵³. Η βινορλεμπίνη ένα αλκαλοειδές της βίνκα έχει εκτιμηθεί σε μελέτες φάσης I και II ως μονοθεραπεία με χαμηλές ανταποκρίσεις αλλά με περιορισμένο αριθμό ασθενών⁵⁴⁻⁵⁶.

Τέλος, η ιρινοτεκάνη, μία δραστική καμπτοθεικίνη, εδόθη ως μονοθεραπεία στον μικροκυτταρικό καρκίνο με ανταπόκριση 14 έως 50%. Ο συνδυασμός με πλατίνα απεδείχθη ο καλύτερος με ανταποκρίσεις γύρω στο 86% και με μέση επιβίωση 13 μηνών. Αναμένονται αποτελέσματα και από άλλες μελέτες με άλλα φάρμακα⁵⁷⁻⁵⁹.

ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Γενική θεραπευτική επιλογή

Στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα τα αποτελέσματα της βασικής θεραπείας είναι συνήθως πτωχά στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών.

Αν και η χειρουργική είναι η κύρια θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο, η χημειοθεραπεία μαζί με την ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε πολύ λίγους ως ανακουφιστική επιλογή. Σε προχωρημένο στάδιο νόσου, η χημειοθεραπεία προσφέρει μέτρια βελτίωση στη μέση επιβίωση, η συνολική επιβίωση είναι πτωχή, ενώ έχει αναφερθεί ότι προσφέρει μικρής διάρκειας βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου⁶⁰⁻⁶².

Τελευταία ευρίσκονται υπό εκτίμηση συνδυασμοί τοπικής χειρουργικής και ακτινοβολίας με συστηματική χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Τέλος, νέα φάρμακα όπως πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, τοποτεκάνη, ιρινοτεκάνη, βινορλεμπίνη και, γεμισιταμπίνη αποδείχθηκαν δραστικά στη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Λανθάνων (occult) μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (TX, NOMO)

Οι όγκοι που ανακαλύπτονται και ανήκουν στην κατηγορία αυτή, είναι συνήθως πρώιμοι σταδίου και θεραπεύονται με τη χειρουργική αφαίρεση. Η θεραπεία αποφασίζεται μετά τον καθορισμό του σταδίου και εί-

ναι παρόμοια με αυτή των άλλων μη μικροκυτταρικών καρκίνων ομοίου σταδίου.

Στάδιο 0 μη μικροκυτταρικού καρκίνου (Tis, NO, MO)

Σε αυτό το στάδιο ανήκουν τα καρκινώματα *in situ*, τα οποία είναι μη διηθητικά και δεν μεθίστανται, και αντιμετωπίζονται δε με χειρουργική εξαίρεση. Εν τούτοις, υπάρχουν δευτερα-πρωτοπαθή καρκινώματα, πολλά των οποίων είναι μη εξαιρεσιμα. Η ενδοσκοπική φωτοθεραπεία αναφέρθηκε ως εναλλακτική λύση στη χειρουργική εξαίρεση σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, η οποία, αν και ευρίσκεται υπό κλινική αξιολόγηση, μοιάζει να είναι πιο δραστική για πολύ πρώιμους κεντρικούς όγκους^{63,64}.

Θεραπευτικές επιλογές

- Χειρουργική εξαίρεση με τη μικρότερη σε έκταση δυνατή (τμηματεκτομή-σφηνοειδής) τεχνική, για να αφήνει το περισσότερο δυνατό πνευμονικό παρέγχυμα λόγω κινδύνου εμφάνισης δευτεροπαθών καρκίνων.
- Ενδοσκοπική φωτοδυναμική θεραπεία^{63,64}.

Στάδιο I μη μικροκυτταρικού καρκίνου (T1NOMO, T2NOMO)

Η χειρουργική αφαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής των ασθενών με καρκίνο αυτού του σταδίου μετά βέβαια προσεκτική προεπεμβατική εκτίμηση της συνολικής κατάστασης του ασθενή, κυρίως της πνευμονικής του εφεδρείας. Η άμεση μεταχειρουργική θνησιμότητα είναι ανάλογη με την ηλικία, αλλά ένα 3-5% μετά από λοβεκτομή είναι αναμενόμενο. Ασθενείς με ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία μπορούν να υποβληθούν σε τμηματική ή σφηνοειδή εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, σε μια όμως μελέτη της ομάδας μελέτης του καρκίνου του πνεύμονα (Lung cancer study group), οι ασθενείς με λοβεκτομή είχαν μείωση της τοπικής υποτροπής, σε σχέση με αυτούς που έκαναν τμηματεκτομή ή σφηνοειδή εκτομή, αλλά, καμμία σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση^{65,66}. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από μια άλλη συγκριτική μελέτη τμηματεκτομής και λοβεκτομής. Άλλη μελέτη με ασθενείς σταδίου I που έτυχαν σφηνοειδούς ή τμηματεκτομής είχαν συχνότητα τοπικής υποτροπής κατά 50%⁶⁷. Η διαθεσιμότητα της σφηνοειδούς εκτομής με βιντεοσκόπηση (VAT), επιτρέπει περιορισμένης εκτάσεως επέμβαση σε ασθενείς με

πρωγή πνευμονική λειτουργία που δεν ανέχονται λοβεκτομή⁶⁸. Ασθενείς με καρκίνωμα σταδίου I, ανεγχείρητο και επαρκή πνευμονική εφεδρεία μπορούν να ληφθούν υπόψη για ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση. Σε δυο μεγάλες αναδρομικές σειρές ακτινοθεραπείας ασθενείς με ανεγχείρητο νόσο, θεραπευθέντες με ακτινοβολία είχαν πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 10-27%⁶⁹. Αρκετοί ασθενείς, οι οποίοι χειρουργήθηκαν, παρουσίασαν τοπικές ή μακρυνές μεταστάσεις και έτσι οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να θεωρηθούν υποψήφιοι για κλινικές έρευνες οι οποίες θα αξιολογούν τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία μετά χειρουργική εξαίρεση⁶⁷. Μια ανάλυση με 9 τυχαιοποιημένες μελέτες, εκτιμώντας τη μετεγχειρητική ακτινοβολία σε σύγκριση με τη χειρουργική θεραπεία μόνο, εμφάνισε 7% μείωση της ολικής επιβίωσης με τη συμπληρωματική ακτινοβολία σε ασθενείς σταδίου I ή II⁷⁰. Κλινικές μελέτες με συμπληρωματική χημειοθεραπεία απέτυχαν να εμφανίσουν σταθερό όφελος.

Σύμφωνα με την Ομάδα μελέτης του Καρκίνου του Πνεύμονα από 907 ασθενείς σταδίου T1N0 μετά επέμβαση, η συχνότητα των μη πνευμονικών δευτεροπαθών καρκίνων ήταν 1,8% το χρόνο και 1,6% για νεοεμφανιζόμενους καρκίνους του πνεύμονα. Άλλοι ερευνητές ανέφεραν ακόμη υψηλότερα ποσοστά δευτεροπαθών καρκίνων όπως 10% για τους πνευμονικούς και 20% για όλους τους άλλους⁶⁷.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Λοβεκτομή ή τμηματεκτομή, σφηνοειδής εκτομή ή δίκην περιχειρίδος.
- Θεραπευτική ακτινοβολία (για δυναμικά χειρουργήσιμους ασθενείς με ιατρικές αντενδείξεις για χειρουργείο).
- Κλινικές μελέτες συμπληρωματικής χημειοθεραπείας μετά από χειρουργική αφαίρεση⁷².
- Μελέτες συμπληρωματικής χημειοπροφύλαξης⁷¹.
- Ενδοσκοπική φωτοδυναμική θεραπεία (σε επιλεγμένους ασθενείς σταδίου T1N0M0)⁷³.

Στάδιο II μη μικροκυτταρικού καρκίνου (T1N1M0)(T2N1M0)(T3N0M0)

Η χειρουργική είναι η θεραπεία εκλογής ασθενών με στάδιο II μη μικροκυτταρικού καρκίνου μετά από προσεκτική εκτίμηση της κατάστασής τους, κυρίως δε

των πνευμονικών τους εφεδρειών. Η άμεση μεταχειρουργική θνητότητα είναι ανάλογη της ηλικίας, εντούτοις σε πνευμονεκτομή είναι περίπου 5-6% και 3-5% σε λοβεκτομή. Ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο σταδίου II αλλά επαρκή πνευμονική εφεδρεία, πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Μεταξύ αυτών με πολύ καλή φυσική κατάσταση, τριετής επιβίωση γύρω στο 20% πρέπει να αναμένεται με τη συμπλήρωση ακτινοθεραπείας. Σε μεγάλες αναδρομικές μελέτες, 152 ασθενείς με ανεγχείρητο MMKP μετά από ακτινοθεραπεία, παρουσίασαν πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 10%, ενώ 44 ασθενείς με T1 όγκους είχαν επιβίωση χωρίς νόσο στο 60%. Αυτή η μελέτη πρότεινε επιβίωση άνευ νόσου με θεραπευτικές δόσεις ακτινοθεραπείας μεγαλύτερες από 6000cGy⁷⁴. Πολλοί ασθενείς, μετά από χειρουργική θεραπεία, εμφανίζουν τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ληφθούν υπόψη προκειμένου να λάβουν μέρος σε κλινικές μελέτες με συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία μετά από το χειρουργείο^{75,76}. Μια μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών αξιολογώντας τη μεταχειρουργική ακτινοβολία έναντι της χειρουργικής θεραπείας μόνο, έδειξε μείωση κατά 7% της ολικής επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου I, II με τη συμπληρωματική ακτινοθεραπεία⁷⁶. Σε άλλη κλινική μελέτη συγκρίνοντας τη μεταχειρουργική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό αυτής με πλατίνα και ετοποσίδη δεν έδειξε ούτε ελεύθερο νόσο ούτε πλεονέκτημα στη συνολική επιβίωση της τελευταίας⁷⁷. Κατόπιν τούτων η συμπληρωματική θεραπεία πρέπει να θεωρείται ότι εφαρμόζεται κάτω από κλινική αξιολόγηση και συμμετοχή σε κλινικές μελέτες⁷⁸⁻⁸⁰.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Λοβεκτομή, πνευμονεκτομή ή τμηματεκτομή ή σφηνοειδής ή δίκην περιχειρίδος.
- Ακτινοθεραπεία (για δυναμικά χειρουργήσιμους ασθενείς με ιατρικές αντενδείξεις για χειρουργείο).
- Κλινικές μελέτες συμπληρωματικής χημειοθεραπείας μετά από χειρουργική θεραπεία¹⁰.
- Κλινικές μελέτες ακτινοθεραπείας μετά από χειρουργική θεραπεία¹⁰.

Στάδιο IIIA μη μικροκυτταρικού καρκίνου (T1N2M0), T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0)

Ασθενείς με κλινικό στάδιο IIIA N2 έχουν πενταετή

επιβίωση κατά 10-15% συνολικά, αλλά εκείνοι με επινέμηση μεσοθωρακίου ορατή και στην απλή α/α θώρακος έχουν πενταετή επιβίωση 2-5%. Οι βασικότεροι τύποι θεραπείας για τον τύπο IIIa, είναι η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η χειρουργική καθώς και συνδυασμοί αυτών. Ασθενείς με καλή βιολογική κατάσταση και εκείνοι που χρειάζονται θωρακοτομή για να αποδειχθεί ότι υπάρχει μη χειρουργήσιμος όγκος έχουν όφελος από την ακτινοθεραπεία. Λόγω των κακών μακροπρόθεσμων, αποτελεσμάτων όλοι οι ασθενείς σταδίου IIIa με μη μικροκυτταρικό καρκίνιο, πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για θεραπεία σε κλινικά ερευνητικά πρωτόκολλα. Μία μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε ότι ακτινοθεραπεία σε 3 ημερήσια κλάσματα βελτίωσε τη συνολική επιβίωση σε σχέση με 1 ημερήσιο κλάσμα⁸¹. Η προσθήκη χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία αποδείχθηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση σε προοπτικές κλινικές μελέτες με νέα χημειοθεραπευτικά σχήματα βασισμένα στη πλατίνα⁸². Αποτελέσματα από 11 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χημειοθεραπεία με πλατίνα μαζί με ακτινοθεραπεία μειώνει περίπου κατά 10% την πιθανότητα θανάτου σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνο⁸³. Η χρήση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας (neo-adjuvant) έδειξε ότι είναι αποτελεσματική σε 2 τυχαίοποιημένες μελέτες 120 ατόμων σταδίου IIIA^{84,85}. Τρεις κύκλοι με βάση την πλατίνα, είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης επιβίωσης τρεις φορές περισσότερο σε σχέση με τη χειρουργική αντιμετώπιση μόνο. Παρόλο που οι περισσότερες αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι η μετεγχειρητική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει την τοπική εξέλιξη ασθενών των οποίων ο όγκος αφαιρέθηκε, είναι αμφίβολο αν μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση^{87,88}. Σε μία μελέτη από το 1986 μέχρι το 1994, σε ασθενείς σταδίου I, II, IIIa με πλήρη αφαίρεση όγκου, η προσθήκη ακτινοβολίας μετά την επέμβαση, δεν έδειξε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης ή της τοπικής υποτροπής⁸⁹. Επίσης, η μεταχειρουργική ακτινοθεραπεία μόνον σε σύγκριση με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία με ετοποσίδη και πλατίνα δεν παρουσίασε διαφορά στη συνολική επιβίωση ή στο διάστημα χωρίς νόσο με τη συνδυασμένη θεραπεία⁹⁰. Βάσει αυτών των δεδομένων, η συμπληρωματική θεραπεία πρέπει να εκτιμηθεί κλινικά περαιτέρω σε κλινικές μελέτες μετά τη χειρουργική εξαίρεση⁹¹⁻⁹³.

Τέλος, κανένα όφελος από οτιδήποτε μορφή ανοσο-

θεραπείας δεν έχει αποδειχθεί μέχρις σήμερα στη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Χειρουργική εξαίρεση μόνον σε χειρουργήσιμους ασθενείς χωρίς ογκώδη λεμφαδενοπάθεια⁹⁴.
- Μόνον ακτινοθεραπεία για ασθενείς με μη δυνατότητα νεο-συμπληρωματικής χημειοθεραπείας συν χειρουργική.
- Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με άλλες⁸⁶.

Όγκοι κορυφής του πνεύμονος (superior sulcus tumors) (T3NO ή N1MO)

Αυτοί είναι όγκοι τοπικά διεισδυτικοί με μειωμένη τάση για μακρινές μεταστάσεις και η τοπική θεραπεία έχει θεραπευτικές δυνατότητες ειδικά για T3NO. Η ακτινοθεραπεία προ ή μετά χειρουργική ή χειρουργική θεραπεία μόνον (σε πολύ εκλεκτικές περιπτώσεις), μπορεί να είναι θεραπευτική σε μερικούς ασθενείς, με 5τή επιβίωση περίπου στο 20% και περισσότερο²⁵. Ασθενείς με πιο διεισδυτικούς όγκους αυτής της περιοχής ή πραγματικούς Pancoast, έχουν χειρότερη πρόγνωση και οφελούνται από το χειρουργείο.

Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί χειρουργική επέμβαση επανελέγχου για επιβεβαίωση της απάντησης στην ακτινοθεραπεία και αφαίρεση νεκρωτικού ιστού. Χημειοθεραπεία με ακτινοθεραπεία συνοδευόμενη από χειρουργική θεραπεία μπορεί να έχει την καλύτερη εξέλιξη ιδίως για T4NO ή N1 νόσο⁹⁵.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Ακτινοθεραπεία και χειρουργική
- Ακτινοθεραπεία μόνον
- Χειρουργική μόνον (επιλεγμένες περιπτώσεις)
- Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με άλλες
- Κλινικές ερευνητικές εργασίες σε συνδυασμούς.

Όγκοι θωρακικού τοιχώματος (T3NO ή N1MO)

Επιλεγμένοι ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους με διείσδυση στο θωρακικό τοίχωμα, μπορεί να έχουν μακρά επιβίωση με χειρουργική θεραπεία με την προϋπόθεση ότι ο όγκος τους έχει πλήρως αφαιρεθεί.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Χειρουργική⁹⁴

- Χειρουργική με ακτινοβολία
- Ακτινοβολία μόνον
- Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με άλλες.

Στάδιο IIIβ μη μικροκυτταρικού καρκίνου (οποιο T, N3 MO, T4 οποιο N, MO)

Ασθενείς σταδίου IIIβ δεν οφελούνται από τη χειρουργική θεραπεία, αλλά με τη χημειοθεραπεία, ή καλύτερα με χημειοθεραπεία μαζί με ακτινοθεραπεία, ή και ακτινοθεραπεία μόνον, ανάλογα με τις θέσεις που έχει καταλάβει ο καρκίνος και τη βιολογική κατάσταση του ασθενούς. Έτσι ασθενείς με πολύ καλή βιολογική κατάσταση, μπορούν να λάβουν συνδυασμένη θεραπεία. Εν τούτοις ασθενείς με κακοήγη πλευριτική συλλογή είναι σπάνια υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία και θα πρέπει να αντιμετωπισθούν ως τους ασθενείς του σταδίου IV. Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες ασθενών με ανεγχείρητο καρκίνο σταδίου III δείχνουν ότι συμπληρωματική ή σύγχρονη χημειοθεραπεία με πλατίνα και ακτινοβολία του θώρακα, έχει ως αποτέλεσμα βελτίωση της επιβίωσης σε σύγκριση με ακτινοθεραπεία μόνον⁹⁶. Μια ανάλυση στοιχείων από 11 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξε ότι τα σχήματα με πλατίνα, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, είχαν ως αποτέλεσμα στο 10% περίπου μείωση του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνον⁹⁷. Ασθενείς με στάδιο IIIβ και κακή βιολογική κατάσταση είναι υποψήφιοι για ακτινοβολία του θώρακα για ανακούφιση των πνευμονικών συμπτωμάτων (βήχας, δύσπνοια, αιμόπτυση ή πόνος)⁹⁸.

T4 ή N3, MO

Ενας τυχαίος ασθενής με επινέμηση υπερχλειδίων αδένων που είναι ένας καλός υποψήφιος για θεραπευτική ακτινοβολία θα επιζήσει 3 χρόνια, αν και η πλειοψηφία αυτών των ασθενών δεν απαντά πλήρως στην ακτινοθεραπεία, αν και έχει σημαντική ανακούφιση των συμπτωμάτων. Συνήθως οι ασθενείς με πολύ καλή βιολογική κατάσταση και εκείνοι με προχωρημένου σταδίου νόσο κατά την αφαίρεση είναι πολύ πιθανόν να οφληθούν από την ακτινοθεραπεία. Η συμπληρωματική συστηματική χημειοθεραπεία με ακτινοθεραπεία δοκιμάστηκε σε τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό καρκίνο⁹⁹. Μερικές μελέτες έδειξαν μέτριο πλεονέκτημα στην επιβίωση με

συμπληρωματική χημειοθεραπεία, η προσθήκη δε χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία αναφέρθηκε ότι βελτιώνει ενίοτε τη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Μία ανάλυση από 54 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξε ένα απόλυτο όφελος επιβίωσης διατηρείται σε ποσοστό περίπου 4%, με την προσθήκη της χημειοθεραπείας με πλατίνα στην ακτινοθεραπεία¹⁰⁰. Επειδή τα συνολικά αποτελέσματα είναι πτωχά, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λάβουν μέρος σε κλινικές μελέτες. Επίσης ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο μπορούν να εμφανίσουν σύνδρομο απόφραξης άνω κοίλης φλεβός (superior vena cava syndrome). Ασχετα με το στάδιο, αυτό το πρόβλημα πρέπει γενικά να αντιμετωπιστεί με ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Μόνον ακτινοθεραπεία⁹⁸
- Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία⁹⁹
- Χημειοθεραπεία μαζί με ακτινοθεραπεία και κατόπιν χειρουργική εξαίρεση¹⁰¹
- Μόνον χημειοθεραπεία.

Στάδιο IV μη μικροκυτταρικού καρκίνου (κάθε T, κάθε N, M1)

Ανακουφιστική θεραπεία με σχήματα με βάση την πλατίνα ή καρβοπλατίνα, έχουν αντικειμενική ή υποκειμενική απάντηση σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι σχήματα με βάση την πλατίνα έχουν μέτρια οφέλη στη βραχυπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με την υποστηρικτική αγωγή σε ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο σταδίου IIIβ ή IV. Συγκρίνοντας 5 παλαιά σχήματα με βάση την πλατίνα δεν υπήρξαν διαφορές στην απάντηση ή στην επιβίωση μεταξύ τους.

Ασθενείς με καλή βιολογική κατάσταση και περιορισμένες μεταστάσεις σε σύγκριση με άλλους ασθενείς έχουν καλύτερη απάντηση και επιβίωση όταν λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

Μια αναδρομική τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη βινορελμίνης με πλατίνα έναντι βιντεσίνης με πλατίνα έναντι βινορελμίνης μόνο, έδειξε καλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης (30%) και μέσης επιβίωσης 40 εβδομάδες με το σχήμα βινορελμίνης με πλατίνα σε σύγκριση με τα άλλα 2 σχήματα. Αναφορές σε συνδυασμούς ταξάνης-πλατίνης έδειξαν καλύτερο ποσοστό ανταπό-

κρισης, ενός έτους επιβίωση και ανακούφιση από τα συμπτώματα του καρκίνου¹⁰². Επίσης συνδυασμοί πακλιταξέλης με καρβοπλατίνα (φάση II) και πλατίνας με πακλιταξέλη (φάση III) έδειξαν να έχουν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης από τον παλαιότερο συνδυασμό πλατίνας με ετοποσίδη¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωσης και ποιότητας ζωής βρέθηκαν σε ασθενείς 70 ετών και άνω σε σύγκριση με νεότερους, παρόλο που εμφάνισαν σε μεγαλύτερη συχνότητα τοξικότητα εκ της χημειοθεραπείας^{105,106}. Μια συγκριτική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη μεταξύ 4 σχημάτων με πλατίνα δεν έδειξε διαφορά μεταξύ τους σε ανταπόκριση και επιβίωση με ποσοστά ανταπόκρισης στο 19% περίπου και με μέση επιβίωση στους 7.9 μήνες¹⁰⁷. Η κακή βιολογική κατάσταση είχε τη χειρότερη τοξικότητα και επιβίωση¹⁰⁸. Αν και ο ρόλος των χημειοθεραπευτικών σχημάτων με βάση την πλατίνα είναι εμφανής, η αποτελεσματικότητα αυτών των σχημάτων είναι τέτοια ώστε κανένα απ' αυτά να μη θεωρείται καθιερωμένη θεραπεία.

Η ακτινοθεραπεία είναι αποτελεσματική για συμπτωματική ανακούφιση τοπικής προσβολής στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο, όπως στην τραχεία, τον οισοφάγο, οστικές και εγκεφαλικές μεταστάσεις, σε πόνο, αιμόπτυση, παράλυση φωνητικής χορδής και σε σύνδρομο άνω κοίλης φλεβός. Σε μερικές περιπτώσεις ενδοβρογχικά laser και ή βραχυθεραπεία χρησιμοποιήθηκαν για ανακούφιση των αποφρακτικών βλαβών. Στη σχετικά σπάνια περίπτωση ασθενούς με σύγχρονη εμφάνιση ενός πρωτοπαθούς όγκου στον πνεύμονα που εξαιρείται και μιας μοναδικής μεταστατικής εστίας στον εγκέφαλο, εφαρμόζεται χειρουργική αφαίρεση και των δύο και μετά κατάλληλη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με ή ακτινοβολία της πρωτοπαθούς εστίας και με μετεγχειρητική ακτινοβολία όλου του εγκεφάλου σε ημερήσια κλάσματα των 180-200 cGy, προς αποφυγή τοξικότητας στον υγιή εγκεφαλικό ιστό.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Ακτινοθεραπεία αρχικά για ανακούφιση από τα συμπτώματα της ανάπτυξης τοπικά του καρκίνου
- Χημειοθεραπεία. Τα επόμενα σχήματα έχουν παρόμοια αποτελέσματα επιβίωσης:
 - Πλατίνα με βινορελμπίνη¹⁰⁹.
 - Πλατίνα με πακλιταξέλη^{104,107,110}.

- Πλατίνα με δοσεταξέλη^{107,110}.
- Πλατίνα με γεμισιταμπίνη^{107,111,110}.
- Καρβοπλατίνα με πακλιταξέλη^{103,107,109}.

- Πρόωρα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι νεότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα χωρίς πλατίνα μπορούν να έχουν το ίδιο ποσοστό ανταπόκρισης και επιβίωσης με τα πλατινούχα¹¹².
- Ενδοβρογχική θεραπεία με laser και ή βραχυθεραπεία για αποφρακτικές βλάβες.

Υποτροπιάζων μη μικροκυτταρικός καρκίνος

Πολλοί ασθενείς με υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο είναι κατάλληλοι για κλινικές μελέτες. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να δώσει εξαιρετική ανακούφιση από εντοπισμένη θωρακική μάζα. Ασθενείς με μια εγκεφαλική μετάσταση μετά αφαίρεση μιας πρωτοπαθούς μη μικροκυτταρικής αλλοίωσης χωρίς σημεία εξωεγκεφαλικού όγκου, μπορούν να έχουν παράταση της χωρίς νόσου επιβίωσης με αφαίρεση της εγκεφαλικής μετάστασης και μετεγχειρητικής ακτινοβολίας όλου του εγκεφάλου. Ανεγχείρητη εγκεφαλική μετάσταση μπορεί να αντιμετωπισθεί ραδιοχειρουργικά. Λόγω των μικρών δυνατοτήτων για μακρά επιβίωση η ακτινοθεραπεία θα δοθεί με συμβατικά μέσα σε καθημερινές δόσεις των 180-200 cGy, με αποφυγή υψηλότερων δόσεων σε μικρή χρονική περίοδο λόγω μεγάλων τοξικών ακολούθων. Ασθενείς με μη χειρουργήσιμους όγκους εγκεφάλου θα λάβουν συμβατική ακτινοβολία όλου του εγκεφάλου. Επιλεγμένοι ασθενείς με καλή βιολογική κατάσταση και μικρές μεταστάσεις μπορούν να υπολογισθούν για ραδιοχειρουργική¹¹³. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς μετά χειρουργική αφαίρεση και μετεγχειρητική ακτινοβολία θα εμφανίσουν υποτροπή στον εγκέφαλο, μερικοί δε από αυτούς θα είναι υποψήφιοι για πρόσθετη θεραπεία. Σε αυτούς με καλή φυσική κατάσταση και χωρίς μεταστάσεις εκτός εγκεφάλου η θεραπευτική επιλογή είναι εκ νέου επέμβαση ή ραδιοχειρουργική¹¹⁴. Για τους περισσότερους ασθενείς μπορεί να εφαρμοσθεί η ακτινοθεραπεία, αλλά τα ανακουφιστικά οφέλη αυτής της θεραπείας είναι περιορισμένα. Μία συμπαγής πνευμονική μετάσταση από ένα εξαιρεθέν βρογχογενές καρκίνωμα είναι ασυνήθης, ο δε πνεύμων είναι συχνά η θέση δευτερο πρωτοπαθών καρκινωμάτων. Ο καθορισμός του αν μία νέα αλλοίωση είναι ένας νέος πρωτοπαθής καρκίνος ή μία μετάσταση μπο-

ρεί να είναι δύσκολος. Οι μελέτες δείχνουν ότι στην πλειοψηφία των ασθενών η νέα αλλοίωση είναι ένας δευτερος πρωτοπαθής όγκος και μετά τη χειρουργική αφαίρεση μερικοί ασθενείς μπορούν να τύχουν μακράς επιβίωσης. Θεωρείται ότι αν ο πρωτοπαθής καρκίνος ελέγχθηκε, ο δευτερος πρωτοπαθής πρέπει να αφαιρεθεί εάν είναι δυνατόν. Η χρήση της χημειοθεραπείας έδωσε αντικειμενικά αποτελέσματα και μικρή βελτίωση στην επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Σε μελέτες που εξετάστηκε η συμπτωματική ανταπόκριση, βελτίωση σε υποκειμενικά συμπτώματα εμφανίστηκε συχνότερα από την αντικειμενική ανταπόκριση¹¹⁵. Σε ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση που χορηγήθηκε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και υποτροπίασαν, μπορεί να δοθεί δευτέρας γραμμής θεραπεία. Δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες χημειοθεραπείας έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση με τη χρήση της δοσεταξέλη σε σύγκριση με τη βινορελμπίνη και ιφωσφαμίδη^{116,117}. Εν τούτοις, τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών για θεραπεία δευτέρας γραμμής δεν είναι πλήρως καθωρισμένα¹¹⁸.

Καθιερωμένη θεραπεία

- Ανακουφιστική ακτινοθεραπεία.
- Χημειοθεραπεία με τα κάτωθι πλέον εν χρήσει σχήματα:
 - Πλατίνα με πακλιταξέλη^{120,121}.
 - Πλατίνα με βινορελμπίνη¹¹⁹.
 - Πλατίνα με γεμισιταμίνη^{121,122}.
 - Πλατίνα με δοσεταξέλη¹²¹.
 - Καρβοπλατίνα με πακλιταξέλη^{121,123,124}.
- Χειρουργική αφαίρεση σε απομονωμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις (επιλεγμένοι ασθενείς)¹¹⁴.
- Θεραπεία με laser ή ακτινοθεραπεία για ενδοβρογχικές αλλοιώσεις.
- Ραδιοχειρουργική (επιλεγμένοι ασθενείς)¹¹³.

ΝΕΩΤΕΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τον Μάιο του 2003 ένα νέο κυτταροστατικό φάρμακο πήρε την αποδοχή του FDA με τη χημική ονομασία Gefitinib (Iressa), για προχωρημένο στάδιο μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (σε επιδείνωση παρά τη χημειοθεραπεία και σε μεταστατική νόσο). Προτάθηκε για μονοθεραπεία των ασθενών αυτών χω-

ρίς συνδυασμούς με άλλα (όπως πλατινούχα και δοσεταξέλη). Τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες δεν έδειξαν καλές ανταποκρίσεις (6-15%), με τοξικότητα η οποία κυρίως αφορά σε διάρροια, εξανθήματα, κνησμό και εμέτους, ενώ προβλέπονται και άλλες ερευνητικές μελέτες για την κλινική εκτίμηση της ωφέλειάς του στη βελτίωση της επιβίωσης και των συμπτωμάτων της νόσου¹²⁵. Ένας άλλος νέος αντινεοπλασματικός παράγων, η τιραπαζαμίνη, προκαλεί τον θάνατο καρκινικών κυττάρων ανθεκτικών σε χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Σε μελέτες φάσης III, η χορήγηση αυτής μαζί με πλατίνη, υπερέιχε της μονοθεραπείας με πλατίνη ως προς την ανταπόκριση, τη διάμεση επιβίωση και την επιβίωση μετά ένα έτος. Η χορήγηση συνδυασμών τιραπαζαμίνης με σισπλατίνη και βινορελμπίνη ή ταξάνες, σε μελέτες φάσης I-II, έχει δώσει καλές ανταποκρίσεις με κύρια τοξικότητα την ουδετεροπενία. Ο επιδερμοειδής αυξητικός παράγων (EGF) έχει βρεθεί, σε μεγάλο ποσοστό (45%), στα κύτταρα ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο. Ο παράγοντας αυτός και ο TGF-α, ενεργοποιούν τα καρκινικά κύτταρα, ο δε αποκλεισμός των υποδοχέων του EGF αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι τα πλέον εν χρήσει σήμερα με ή χωρίς άλλα φάρμακα ή ακτινοβολία. Αυξημένη αγγειογένεση ή αύξηση του VEGF (αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου), συνδέονται με καρκινογένεση. Δοκιμάζεται η χορήγηση αγγειοστατίνης ή μονοκλωνικών αντισωμάτων που δεσμεύουν τον VEGF, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Ο συνδυασμός πακλιταξέλης με καρβοπλατίνη και αντι-VEGF έδωσε ανταποκρίσεις μέχρις 50% και διάμεση επιβίωση 18 μήνες περίπου. Και εξάλλου στους δύο τύπους καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται να είναι αυξημένο το ένζυμο COX-2 και απορρύθμιση της παραγωγής προσταγλανδινών, μέσω της οποίας φαίνεται να παίζει ρόλο στην αύξηση όγκου και τον σχηματισμό νεόπλαστων αγγείων. Η χορήγηση αναστολέων του COX-2 φαίνεται να έχει αντι-αγγειογενετική και αντικαρκινική δράση. Η χρήση μη ειδικών ανοσοδιεγερτών όπως το BCG, η ιντερλευκίνη -2 και οι ιντερφερόνες δεν έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος. Σήμερα, και στην Ελλάδα, σε μελέτες φάσης I, δοκιμάζονται διάφορα εμβόλια σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο και αύξηση της παθολογι-

κής πρωτεΐνης MAGE-3, χορηγείται δε μετά την κλασική χημειοθεραπεία, ειδικό εμβόλιο που διορθώνει την πρωτεΐνη με αναστολή των μεταστάσεων.

Τέλος, η γονιδιακή θεραπεία επιτρέπει την άμεση

θεραπεία των καρκινικών κυττάρων είτε αναγκάζοντάς τα να επιστρέψουν σε φυσιολογικό φαινότυπο είτε χορηγώντας ένα τοξικό παράγοντα απ' ευθείας στον όγκο¹²⁶.

SUMMARY

Treatment of lung cancer. Present and future

Vlastos Fr.

1st Pulmonology Department, Athens Chest Hospital (SOTIRIA)

*Treatment of lung cancer is based on knowledge of the extent of the disease and the histologic tumor type (NSCLC and SCLC). Surgery for SCLC is considered in very selected patients with very limited disease who respond to chemotherapy, but is the best choice for patients with early stage NSCL and for those who do not have demonstrable metastases. Chemotherapy is the initial treatment of choice for SCLC with the maximal dose and combinations with several drugs. Also is recommended for metastatic lung cancer, certain NSCLC being treated with radiation therapy and in clinical trial investigation is used after surgery. Radiation alone or in combination with chemotherapy may be appropriate for inoperable tumor. It is also used as palliative therapy to relieve symptoms and is similar to surgery but not alternative to provide local control. After surgery, radiation is performed to decrease local recurrence and as preoperative therapy (neoadjuvant), alone or with experimental chemotherapy. New chemotherapy drugs, oncogenes, markers, monoclonal antibodies e.t.c. are under study. **Pneumon 2004, 17(3):272-288.***

Key words: *small cell lung cancer, non-small cell lung cancer, chemotherapy, metastases, radiotherapy recurrent lung cancer*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, et al. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years – an analysis of 1, 714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1215-20.
2. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77(9):1947-55.
3. Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):806-13.
4. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340(4):265-71.
5. Chute JP, Venzon DJ, Hankins L, et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(10):901-12.
6. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(23):1618-24.
7. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10(6):890-5.
8. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(2):336-44.
9. Takada M, Fukuoka M, Furuse K, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy (TRT) in combination with cisplatin (C) and etoposide (E) for limited-stage (LS) small cell lung cancer (SCLC):

- preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1996; 15:A-1103, 372.
10. Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):806-13.
 11. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340(4):265-71.
 12. Würschmidt F, Bünenmann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(1):77-82.
 13. Smit EF, Groen HJ, Timens W, et al. Surgical resection for small cell carcinoma of the lung: a retrospective study. *Thorax* 1994; 49(1):20-2.
 14. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341(7):476-84.
 15. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(1):179-82.
 16. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(8):2114-22.
 17. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. The Japan Clinical Oncology Group: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):85-91.
 18. Bleehen NM, Girling DJ, Machin D, et al. A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: Survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1993; 68(6):1150-6.
 19. Twelves CJ, Souhami RL, Harper PG, et al. The response of cerebral metastases in small cell lung cancer to systemic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61(1):147-50.
 20. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):183-90.
 21. Cull A, Gregor A, Hopwood P, et al. Neurological and cognitive impairment in long-term survivors of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A(8):1067-74.
 22. Evans WK, Radwi A, Tomiak E, et al. Oral etoposide and carboplatin. Effective therapy for elderly patients with small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(2):149-55.
 23. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996; 348(9027):563-6.
 24. James LE, Gower NH, Rudd RM, et al. A randomised trial of low-dose/high-frequency chemotherapy as palliative treatment of poor-prognosis small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign Trial. *Br J Cancer* 1996; 73(12):1563-8.
 25. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5(7):601-7.
 26. Thatcher N: Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) regimen in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9(Suppl 1):s51-s67.
 27. Glisson BS, Kurie JM, Perez-Soler R, et al. Cisplatin, etoposide, and paclitaxel in the treatment of patients with extensive small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2309-15.
 28. Chute JP, Kelley MJ, Venzon D, et al. Retreatment of patients surviving cancer-free 2 or more years after initial treatment of small cell lung cancer. *Chest* 1996; 110(1):165-71.
 29. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):2090-6.
 30. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):658-67.

31. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(2):347-51.
32. Miller JI, Phillips TW. Neodymium:YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 50(2):190-5; discussion 195-6.
33. Wilson GE, Walshaw MJ, Hind CR. Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 1996; 51(3):248-52.
34. Ochs JJ, Tester WJ, Cohen MH, et al. "Salvage" radiation therapy for intrathoracic small cell carcinoma of the lung progressing on combination chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1983; 67(12):1123-6.
35. Carmichael J, Crane JM, Bunn PA, et al. Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(3):455-9.
36. Schiller JH, Kim KM, Hufson P, et al. Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small cell carcinoma of the lung: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:2345-2352.
37. Watanabe K, Fukuoka M, Niitani H. for the Topotecan Lung Cancer Cooperative Study Group, Japan. Phase II trial of topotecan for small cell lung cancer (SCLC) [abstract 222]. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl 1):58.
38. Depierre A, von Pawel J, Hans K, et al. Evaluation of topotecan (Hycamtin) in relapsed small cell lung cancer (SCLC): a multicentre phase II study [abstract 126]. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl1):35.
39. Ardizzoni A, Hansen H, Dornbernowsky P, et al. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997; 15:2090-2096.
40. Schiller JH, von Pawel J, Clarke P, et al. Preliminary results of a randomized comparative phase III trial of topotecan (T) versus CAV as second-line therapy of small cell lung cancer (SCLC) [abstract 41]. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl1):13-14.
41. Ettinger, DS, Finkelstein, DM, Sarma, RP, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with extensive disease small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13:1430-14357.
42. Kirschling RJ, Jung SH, Jett JR, et al. For the North Central Cancer Treatment Group. A phase II trial of taxol and GCSF in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (SCLC) [abstract 1076]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:326.
43. Nair S, Marschke R, Grill J, et al. A phase II study of paclitaxel (Taxol®) and cisplatin (CDDP) in the treatment of extensive stage small cell lung cancer (ESSCLC) [abstract 1629]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:454A.
44. Kelly K, Wood ME, Bunn PA, Jr. A phase I study of cisplatin, etoposide, and paclitaxel (PET) in small cell lung cancer (SCLC) [abstract 97]. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl1):28.
45. Glisson BS, Kurie JM, Fox NJ, et al. Phase I-II study of cisplatin, etoposide, and paclitaxel (PET) in patients with extensive small cell lung cancer (ESCLC) [abstract 1635]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:455A.
46. Levitan N, McKenney J, Tahsildar H, et al. Results of a phase I dose escalation trial of paclitaxel, etoposide, and cisplatin followed by filgrastim in the treatment of patients with extensive stage small cell lung cancer [abstract 1177]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:379.
47. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. Treatment of limited small cell lung cancer (SCLC) with paclitaxel, cisplatin, etoposide and radiation therapy [abstract 206]. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl 1):54.
48. Hainsworth JD, Gray JR, Stroup S, et al. Paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of small-cell lung cancer: comparison of sequential phase II trials using different dose-intensities. *J Clin Oncol* 1997; 15:3464-3470.
49. Neill HB, Miller AA, Clamon GH, et al. A phase II study evaluating the efficacy of carboplatin, etoposide, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer and extensive small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 12):S130-S134.
50. Gatzemeier U, Jagos U, Kaukel E, et al. Paclitaxel, carboplatin and oral etoposide: a phase II trial in limited-stage small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 12):S149-S152.
51. Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1058-1060.
52. Burris HA, Crowley SJ, Williamson SK, et al. Docetaxel (Taxotere) in extensive stage small cell lung cancer (SCLC): a phase II trial of the Southwest Oncology Group [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:451.
53. Cormier Y, Eisenhauer E, Muldal A, et al. Gemcitabine is an active new agent in previously untreated extensive small cell lung cancer (SCLC): National Cancer Insti-

- tute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994; 5:283-285
54. Depierre A, Le Chevalier T, Quoix E, et al. Phase II trial of navelbine (NVB) in small cell lung cancer (SCLC) [abstract 1]. *Lung Cancer* 1997; 18(suppl 1):3.
 55. Tummarello D, Graziano F, Giodani P. A phase II study of vinorelbine (VNB) in small cell lung cancer (SCLC) patients (PTS) unsuitable for standard chemotherapy (CHT) [abstract 1137]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:369.
 56. Furuse K, Fukuoka M, Kimura I, et al. Early phase II study of vinorelbine (VRB) in small cell lung (SCLC) [abstract 1143]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:371
 57. Negoro S, Fukuoka M, Niitani H, et al. A phase II study of CPT-11, a camptothecin derivative in patients with primary lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho (Jpn J Cancer Chemother)* 1991; 18:1013-1
 58. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1225-1229
 59. Buun PA. Molecular targeted therapies and the future of managing SCLC. *Current Treat. Appr* 2002;
 60. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342(8862):19-21.
 61. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010):899-909.
 62. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, et al. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71(2):366-70.
 63. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11(10):1852-7.
 64. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest* 1992; 102(5):1319-22.
 65. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995 60(3):615-22; discussion 622-3.
 66. Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(4):1087-93; discussion 1093-4.
 67. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 120-9.
 68. Shennib HA, Landreneau R, Mulder DS, et al. Video-assisted thoracoscopic wedge resection of T1 lung cancer in high-risk patients. *Ann Surg* 1993; 218(4): 555-8; discussion 558-60.
 69. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108(5):1278-82.
 70. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352(9124):257-63.
 71. Lippman SM, Lee JJ, Karp DD, et al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8):605-18.
 72. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(4):299-306.
 73. Atkins MB. Eastern Cooperative Oncology Group: Phase III Randomized Chemoprevention Study of Selenium in Participants With Previously Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer, E-5597, Clinical trial, Active.
 74. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(1):3-9.
 75. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 120-9.
 76. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352(9124):257-63.
 77. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with com-

- pletely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343(17):1217-22.
78. Winton T, NCIC-Clinical Trials Group: Phase III Randomized Study of Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin Versus No Adjuvant Chemotherapy in Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer, CAN-NCIC-BR10, Clinical trial, Closed.
 79. Strauss GM, Cancer and Leukemia Group B: Phase III Randomized Study of Paclitaxel and Carboplatin Versus No Adjuvant Chemotherapy After Resection in Patients With Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer, CLB-9633, Clinical trial, Active.
 80. Bunn PA, Southwest Oncology Group: Phase III Randomized Study of Surgery With or Without Preoperative Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Stage IB, II, or Selected IIIA Non-Small Cell Lung Cancer, SWOG-S9900, Clinical trial, Active.
 81. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997; 350(9072):161-5.
 82. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):198-205.
 83. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010):899-909.
 84. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330(3):153-8.
 85. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9):673-80.
 86. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):1880-92.
 87. Emami B, Kaiser L, Simpson J, et al. Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(5):441-8.
 88. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(5): 1402-7; discussion 1407-8.
 89. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer* 1999; 86(2):265-73.
 90. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343(17):1217-22.
 91. Winton T, NCIC-Clinical Trials Group: Phase III Randomized Study of Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin Versus No Adjuvant Chemotherapy in Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer (Summary Last Modified 07/2001), CAN-NCIC-BR10, Clinical trial, Closed.
 92. Strauss GM, Cancer and Leukemia Group B. Phase III Randomized Study of Paclitaxel and Carboplatin Versus No Adjuvant Chemotherapy After Resection in Patients With Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer, CLB-9633, Clinical trial, Active.
 93. Bunn PA, Southwest Oncology Group. Phase III Randomized Study of Surgery With or Without Preoperative Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Stage IB, II, or Selected IIIA Non-Small Cell Lung Cancer, SWOG-S9900, Clinical trial, Active.
 94. Van Raemdonck DE, Schneider A, Ginsberg RJ. Surgical treatment for higher stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54(5):999-1013.
 95. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(3):472-83.
 96. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):198-205.
 97. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Can-

- cer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010):899-909.
98. Langendijk JA, ten Velde GP, Aaronson NK, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):149-55.
 99. Ihde DC. Chemotherapy combined with chest irradiation for locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1991; 115 (9): 737-9.
 100. Pignon JP, Stewart LA, Souhami RL, et al. A meta-analysis using individual patient data from randomised clinical trials (RCTS) of chemotherapy (CT) in non-small cell lung cancer (NSCLC): (2) survival in the locally advanced (LA) setting. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1994; 13:A-1109, 334.
 101. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):1880-92.
 102. Johnson DH, Paul DM, Hande KR, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(7):2054-60.
 103. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):1860-70.
 104. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):623-31.
 105. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(3):173-81.
 106. Perrone F, Gallo C, Gridelli C: Re: Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(13):1029-30.
 107. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 19:A-2 1a.
 108. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. The Eastern Cooperative Oncology Group Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2):92-8.
 109. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non – small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(13):3210-8.
 110. Belani CP. Docetaxel (Taxotere) in combination with platinum-based regimens in non-small cell lung cancer: results and future developments. *Semin Oncol* 1999; 26(3 Suppl 10):15-8.
 111. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):122-30.
 112. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3578-85.
 113. Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(1):34-40.
 114. Arbit E, Wroński M, Burt M, et al. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76(5):765-73.
 115. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, et al. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71(2):366-70.
 116. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(12):2354-62.
 117. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(10):2095-103.
 118. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 2000; 18(21):3722-30.
 119. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Ran-

- domized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(2):360-7.
120. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):623-31.
 121. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 19:A-2, 1a.
 122. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):122-30.
 123. Johnson DH, Paul DM, Hande KR, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(7):2054-60.
 124. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):1860-70.
 125. Johnson DH. Gefitinib trials in NSCLC. *Lung Cancer Vol 41 Suppl I August 2003*:23-8
 126. Ζαρογουλίδης Κ.Π. Χημειοθεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της ΕΠΕ 251 Γ.Ν.Α. Αθήνα 2002.

Εγχειρησιμότητα και εξαιρεσιμότητα στον καρκίνο του πνεύμονα

Κ. Αναστασιάδης¹,
Χ. Παπακωνσταντίνου²

¹Θωρακο-καρδιοχειρουργικό τμήμα, Κλινική Αγ. Λουκάς, Πανόραμα, Θεσσαλονίκη, ²Θωρακο-καρδιοχειρουργική κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: εγχειρησιμότητα, εξαιρεσιμότητα, καρκίνος του πνεύμονα, χειρουργική αντιμετώπιση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η απόφαση για τη χειρουργική αντιμετώπιση του ασθενούς με καρκίνο του πνεύμονα βασίζεται κυρίως στην εγχειρησιμότητα του ασθενούς και την εξαιρεσιμότητα του όγκου. Διάφορες προεγχειρητικές εξετάσεις και δοκιμασίες συμβάλουν στην αποσαφήνιση της εγχειρησιμότητας, δηλαδή στη δυνατότητα του ασθενή να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση πνεύμονα, με κυριώτερη τη σπειρομέτρηση. Όσον αφορά στην εξαιρεσιμότητα, δηλαδή αν ο όγκος είναι σε εγχειρήσιμο στάδιο, διάφορες εξετάσεις, με κυριώτερη την αξονική τομογραφία, συμβάλουν στη σταδιοποίηση του όγκου και τη επιλογή της θεραπευτικής διαδικασίας. Παρά τα όποια κριτήρια προτείνονται για την επιλογή αυτή, η ογκολογική ομάδα σε συνεργασία πρέπει να αποφασίσει για τον τρόπο αντιμετώπισης του όγκου, στη βάση της μοναδικότητας της περίπτωσης και λαμβάνοντας υπ'όψιν και την επιθυμία του ίδιου του ασθενή. *Πνεύμων 2004, 17(3):289-296.*

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Περίπου τα 3/4 των ασθενούν παρουσιάζονται με όγκους ανεγχείρητους κατά την πρώτη διάγνωσή τους¹. Τελικά, από το σύνολο των ασθενών με διαγνωσμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) ποσοστό έως περίπου το 30% αυτών θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση². Στην απόφαση για τη χειρουργική αντιμετώπιση του ασθενούς αποφασιστική σημασία έχουν η εγχειρησιμότητα του ασθενούς και η εξαιρεσιμότητα του όγκου. Ο πρώτος όρος (εγχειρησιμότητα) αναφέρεται στο αν ο ασθενής είναι σε θέση να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση πνεύμονα, ενώ ο δεύτερος (εξαιρεσιμότητα) αναφέρεται στο εάν ο όγκος είναι σε στάδιο εγχειρήσιμο.

Η χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει η καλύτερη “θεραπεία” του ΜΜΚΠ, αλλά δεν είναι ελεύθερη κινδύνων και δεν μπορεί να εγγυηθεί την ίαση του ασθενούς³. Για το λόγο αυτό, συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία είναι πολλές φορές απαραίτητη. Για την αποφυγή των εγχειρητικών κινδύνων (νοσηρότητα και θνητότητα), έχουν κα-

Αλληλογραφία:
Κυριάκος Αναστασιάδης
Πανόραμα, τκ 552 36, Θεσσαλονίκη,
τηλ. 2310 390566, 2310 390565

θιερωθεί διάφορα κριτήρια που καθορίζουν την εγχειρησιμότητα και την εξαιρεσιμότητα ή προσδιορίζουν τους παράγοντες κινδύνου για την επιβαλλόμενη επέμβαση στο συγκεκριμένο ασθενή.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΓΧΕΙΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Οι παράγοντες που καθορίζουν την εγχειρησιμότητα σχηματικά μπορούν να χωριστούν σε πνευμονικούς, καρδιαγγειακούς και από άλλα συστήματα, έχουν δε σχέση με τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

Η σπιρομέτρηση αποτελεί τη χρησιμότερη προεγχειρητική εξέταση από την οποία λαμβάνονται σημαντικές πληροφορίες για την εγχειρησιμότητα του ασθενούς. Προεγχειρητικά απόλυτη τιμή του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου σε 1" (Forced Expiratory Volume in 1 sec/ FEV_1) $>2l$ για πνευμονεκτομή και $>1,6l$ για λοβεκτομή αποτελούν ασφαλή όρια για χειρουργική επέμβαση⁴. Αντίθετα, απόλυτη τιμή προβλεπόμενου μετεγχειρητικού μέγιστου εκπνεόμενου όγκου σε 1" (predicted post-operative FEV_1 /ppo FEV_1) $>800ml$ αποτελεί το συμβατικό όριο εγχειρησιμότητας⁵. Ως προς τις ποσοστιαίες τιμές, $FEV_1 >40\%$ της προβλεπόμενης θεωρείται γενικά ως κριτήριο για την εγχειρησιμότητα του ασθενούς⁶. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν άρθρα που αμβλύνουν την αυστηρότητα του παραπάνω ορίου. Έτσι, $FEV_1 >34\%$ της προβλεπόμενης έχει προταθεί ως πιθανό αποδεκτό μέγεθος υπό προϋποθέσεις⁷. Ασθενείς με FEV_1 και ικανότητα διάχυσης του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα (Diffusing Lung Capacity/ DL_{CO}) $\geq 80\%$ της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής, αποτελούν την ομάδα που μπορεί να οδηγηθεί στο χειρουργείο χωρίς περαιτέρω έλεγχο⁸. Αντίθετα, ασθενείς με ppo $FEV_1 <40\%$ και προβλεπόμενη μετεγχειρητική ικανότητα διάχυσης του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα (predicted post-operative DL_{CO}) ppo $DL_{CO} <50\%$, αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για μετεγχειρητική θνητότητα^{9,10}. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν σειρές ασθενών στη βιβλιογραφία με χειρότερη από αυτά τα όρια πνευμονική λειτουργία που υποβλήθηκαν επιτυχώς σε χειρουργική επέμβαση¹¹.

Η δοκιμασία κόπωσης (εργομετρία, εργοσπιρομετρία) με μέτρηση της κατανάλωσης O_2 (VO_2max) μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την κατάστα-

ση του αναπνευστικού συστήματος του ασθενή προεγχειρητικά¹² και να μας βοηθήσει να εκτιμήσουμε τις λειτουργικές εφεδρείες του αναπνευστικού και κυκλοφορικού συστήματος. Προβλεπόμενη μετεγχειρητικά κατανάλωση O_2 (predicted post-operative/ppo- VO_2max) <10 ml/kg/min¹³ ή $<40\%$ ¹⁴ αποτελεί κριτήριο μη εγχειρησιμότητας.

Ως προς το σπινθηρογραφικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος, τα σπινθηρογραφήματα αιμάτωσης και αερισμού μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της μετά λοβεκτομή υπολειπόμενης πνευμονικής λειτουργίας (FEV_1), χωρίς όμως να αποτελούν πρώτης γραμμής εξετάσεις λόγω τεχνικών δυσκολιών (υποεκτίμησης των οριακών για εγχειρησιμότητα ασθενών)¹⁵. Παρ' όλα αυτά, προβλεπόμενη μετεγχειρητικά με σπινθηρογραφικό έλεγχο τιμή μέγιστου εκπνεόμενου όγκου σε 1" (ppo FEV_1) $\geq 1,2l$ αποτελεί συμβατικό όριο εγχειρησιμότητας με τις τεχνικές αυτές και εγγυάται μια ασφαλή χειρουργική επέμβαση¹⁶. Αυτό δεν σημαίνει ότι χαμηλότερες τιμές αποτελούν ένδειξη μη εγχειρησιμότητας, αλλά υπαγορεύουν την περαιτέρω μελέτη του ασθενούς και με διάφορες άλλες τεχνικές¹⁶.

Τα αέρια αίματος δεν μπορούν να δώσουν ασφαλείς πληροφορίες για την εγχειρησιμότητα του ασθενή. Προεγχειρητική τιμή $PaCO_2 >45mmHg$ αποτελεί δείκτη αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας από την επέμβαση, ενώ η υποξυγοναιμία είναι αναξιόπιστος δείκτης μετεγχειρητικής έκβασης. Γενικά, κορεσμός της Hb σε $O_2 <90\%$ προεγχειρητικά και πτώση $>4\%$ του κορεσμού κατά τη διάρκεια άσκησης αποτελούν παραμέτρους αυξημένης μετεγχειρητικής νοσηρότητας¹⁷.

Τέλος, άλλες προεγχειρητικές εξετάσεις, όπως η "κλασσική" δοκιμασία ανεβάσματος του ασθενή σε σκάλα ή η πιο ειδική δοκιμασία βαδίσματος επί 6 λεπτά, αποτελούν χρήσιμες κατά περίπτωση δοκιμασίες. Βάδιση 3,5 km σε 6 λεπτά ή ικανότητα για ανέβασμα 44 σκαλοπατιών προεγχειρητικά, αποτελούν παραμέτρους καλού μετεγχειρητικού αποτελέσματος¹⁸.

Όσον αφορά στην ηλικία του ασθενούς, αυτή δεν αποτελεί κριτήριο μη εγχειρησιμότητας στο ΜΜΚΠ^{19,20}. Παρ' ότι αυξάνει ελαφρώς την εγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα²¹, αυστηρή εφαρμογή των κριτηρίων εγχειρησιμότητας²² και προσεκτική επιλογή του ασθενούς, συνυπολογίζοντας τη γενική του κατάσταση, μπορεί να δώσουν καλό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Γενι-

κά, πνευμονεκτομές ή εκτεταμένες επεμβάσεις για προχωρημένα στάδια της νόσου (III ή III), σε υπερήλικες (>80 ετών) ασθενείς καλό είναι να αποφεύγονται²³.

Λόγω κοινών αιτιολογικών παραγόντων, οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα συχνά πάσχουν και από αναπνευστικά και καρδιαγγειακά νοσήματα²⁴. Η παρουσία σοβαρής εξωπνευμονικής ή συστηματικής νόσου μπορεί κατά περίπτωση να επηρεάσει την εγχειρησιμότητα του ασθενούς^{1,2}. Το προεγχειρητικό ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να αποτελεί απαραίτητη εξέταση στον προεγχειρητικό έλεγχο του ασθενούς. Κατά περίπτωση, και σε υπόνοια καρδιακής νόσου, το υπερηχογράφημα καρδιάς προεγχειρητικά μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο στο να αξιολογήσει την καρδιακή λειτουργία και την ύπαρξη βαλβιδοπαθειών ή άλλων καρδιακών παθήσεων, αλλά και να εκτιμήσει τα αποτελέσματα από την επέμβαση σε μια ήδη επιβαρηνμένη καρδιά²⁵. Τέλος, ένας καρδιολογικός έλεγχος σε ασθενείς υψηλής υπόνοιας για στεφανιαία νόσο πρέπει να περιλαμβάνει και δοκιμασία κοπώσεως, που κατά περίπτωση, μπορεί να οδηγήσει σε άλλες εξετάσεις (στεφανιογραφία, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, κ.α.).

Όσον αφορά ένα συχνό καρδιολογικό σενάριο, ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου παλαιότερο από 6 μήνες μπορεί να οδηγηθούν με ασφάλεια σε πνευμονική επέμβαση²⁶. Σε περίπτωση δε ενός άλλου σεναρίου, της πιθανής ηπατικής ή νεφρικής νόσου του ασθενούς, πρέπει ο ασθενής να διερευνηθεί επαρκώς προεγχειρητικά, καθώς η ύπαρξη αυτών των νόσων αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας²⁷.

Όσον αφορά στη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς, υπάρχουν οι κλίμακες Karnofski και ECOG (Πίνακας 1) οι οποίες την ορίζουν σε κατηγορίες και μπορεί να συνδράμουν στην απόφαση για την εγχειρησιμότητα του ασθενή. Γενικά, ασθενείς με Karnofski <60% ή ECOG >2 αποτελούν κατά κανόνα ομάδα χειρότερης μετεγχειρητικής πρόγνωσης²⁸.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

Η απόφαση για την εξαιρεσιμότητα του όγκου προϋποθέτει τη σταδιοποίηση του. Ο έλεγχος για την προεγχειρητική σταδιοποίηση (clinical – cTNM) περιλαμβάνει διαγνωστικές τεχνικές για την απεικόνιση και σταδιοποίηση του όγκου, όπως η αξονική ή μαγνητική τομογραφία θώρακα και για έλεγχο μεταστάσεων, όπως το υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία άνω κοιλίας (ήπαρ, επινεφρίδια), η αξονική τομογραφία εγκεφάλου, το σπινθηρογράφημα οστών ή ήπατος και πρόσφατα η PET (positron emission tomography)^{29,30}. Η βρογχοσκόπηση, η διαδερμική ή διαβροχική βιοψία με βελόνη, η μεσαυλιοσκόπηση, η μεσαυλιτομή, η θωρακοσκόπηση ή σπανιότερα η θωρακοτομή είναι συχνά απαραίτητες για τη σταδιοποίηση και αποσαφήνιση της εξαιρεσιμότητας του όγκου^{29,31-35}.

Η βασική παρακλινική εξέταση προεγχειρητικά, η αξονική τομογραφία, είναι γενικά πιο αξιόπιστη στη διάγνωση της εξαιρεσιμότητας παρά στην εκτίμηση της μη εξαιρεσιμότητας του όγκου^{36,37}. Η ευαισθησία στη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ είναι 55-80%, η ειδικότητά

Πίνακας 1. Οι κλίμακες Karnofski και ECOG.

Κλίμακα Karnofski	Βαθμολογία	Κλίμακα ECOG	Βαθμολογία
Φυσιολογικός, χωρίς ενοχλήματα	100%	Φυσιολογική δραστηριότητα	0
Ικανός να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες	90%	Συμπτώματα, αλλά αυτοεξυπηρέτηση	1
Μερικά (ήσσονα) σημεία ή συμπτώματα από τη νόσο	80%	Μερικές φορές κληνήρης, αλλά <50% της ημέρας	2
Ανίκανος να εκτελέσει καθημερινές δραστηριότητες	70%	Κληνήρης >50% της ημέρας	3
Χρειάζεται περιστασιακά βοήθεια	60%		
Χρειάζεται συχνά βοήθεια και ιατρική φροντίδα	50%		
Ανίκανος να αυτοεξυπηρετηθεί, απαιτεί ειδική φροντίδα	40%		
Σοβαρά ανίκανος, ενδείκνυται νοσοκομειακή περίθαλψη	30%	Ανίκανος να σηκωθεί από το κρεβάτι	4
Πολύ άρρωστος, επιβάλλεται νοσοκομειακή περίθαλψη	20%		
Προθανάτια κατάσταση	10%		
Θάνατος	0		

της 65-85% και η ακρίβειά της 65-85%³⁸. Η μαγνητική τομογραφία έχει ευαισθησία 86-92%, ειδικότητα 80-82% και ακρίβεια 83%^{35,39}. Η PET έχει αντίστοιχα ευαισθησία 89-98%, ειδικότητα 94% και ακρίβεια 91-95%^{40,41}. Παρά τα όποια στατιστικά στοιχεία, η αξονική τομογραφία αποτελεί την απλούστερη, ευκολότερη και οικονομικότερη εξέταση με πολύ καλά και αξιόπιστα αποτελέσματα και αποτελεί απαραίτητο στάδιο της προεγχειρητικής διαδικασίας για τη διάγνωση και σταδιοποίηση του όγκου.

Η απόφαση για τη χειρουργική ή μη αντιμετώπιση του ασθενή βασίζεται κυρίως στη σταδιοποίηση του όγκου. Όγκοι σταδίου I και II αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Όγκοι σταδίου IIIA μπορεί υπό προϋποθέσεις να είναι εξαιρεσιμοι, ενώ η προεγχειρητική χημειοθεραπεία μπορεί να συμβάλει σ' αυτό. Οι όγκοι σταδίου IIIB και IV θεωρούνται γενικά μη εξαιρεσιμοι, αν και σε μερικές περιπτώσεις (T₄), η χειρουργική εξαίρεση του όγκου μπορεί να είναι εφικτή⁴². Οι διαθέσιμες χειρουργικές επιλογές περιλαμβάνουν την τμηματεκτομή, τη λοβεκτομή, την πνευμονεκτομή, τη βρογχοπλαστική εκτομή (sleeve resection) και τις ενδοσκοπικές εκτομές (video assisted thoracic surgery – VATS). Το ζήτημα του ριζικού λεμφαδενικού καθαρισμού με σκοπό τη βελτίωση της πρόγνωσης ή της λεμφαδενικής βιοψίας με σκοπό τη σταδιοποίηση παραμένει αμφιλεγόμενο^{43,44}. Όσον αφορά στα αποτελέσματα των χειρουργικών τεχνικών, στις μέρες μας η θνητότητα από τη λοβεκτομή είναι 2-4% και από την πνευμονεκτομή 6-8%⁴⁵⁻⁴⁷.

Γενικά, οι εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος που δεν ξεπερνούν τον ένα λοβό οδηγούν σε περιορισμένο λειτουργικό πνευμονικό έλλειμμα ($\leq 10\%$), ενώ η ικανότητα του ασθενή για άσκηση ελαττώνεται ελάχιστα ή καθόλου. Αντίθετα, οι πνευμονεκτομές οδηγούν σε μόνιμο έλλειμμα περίπου 33% της πνευμονικής λειτουργίας και 20% της ικανότητας του ασθενή για άσκηση²⁶. Παρ' όλα αυτά η πνευμονεκτομή δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση του ασθενούς⁴⁸.

Οι βελτιώσεις στις χειρουργικές και αναισθησιολογικές τεχνικές τα τελευταία χρόνια επέτρεψαν την πιο “επιθετική” χειρουργική^{49,50}, με αποτέλεσμα την επέκταση της χειρουργικής αντιμετώπισης σε στάδια που παλαιότερα θεωρούνταν ανεγχείρητα. Έτσι, η “American Joint Committee – AJC” θεώρησε ότι οι T₃N₀M₀ όγκοι με επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα και απουσία λεμ-

φαδενικών μεταστάσεων πρέπει να μετατοπιστούν από το στάδιο IIIA στο στάδιο IIIB, λόγω της ευμενέστερης πρόγνωσης που συνοδεύει τη χειρουργική αντιμετώπισή τους (Πίνακας 2)⁵¹.

Σε περιπτώσεις εξαιρεσιμοι όγκου και περιορισμένων αναπνευστικών εφεδρειών του ασθενή, οι βρογχοπλαστικές επεμβάσεις (λοβεκτομή με εκτομή τμήματος βρόγχου) γενικά έχουν παρόμοια χειρουργική πρόγνωση σε σχέση με τις κλασικές εκτομές, θνητότητα 2,5-6,2%¹. Μπορεί να δώσουν ακόμη και καλύτερα αποτελέσματα από την πνευμονεκτομή, διατηρώντας ταυτόχρονα μεγαλύτερο μέρος της αναπνευστικής λειτουργίας⁵². Σε τέτοιες περιπτώσεις, η τμηματική εκτομή αποτελεί εναλλακτική λύση και μπορεί να έχει καλά αποτελέσματα, καθώς παρά την ανωτερότητα της λοβεκτομής⁵³, υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία όπου οι διαφορές στην επιβίωση των ασθενών με φτωχή αναπνευστική λειτουργία, μετά τμηματική εκτομή, οφείλονται σε θανάτους μη συνδεδεμένους με το νεόπλασμα⁵⁴. Η ενδοσκοπική θωρακοχειρουργική (VATS) αποτελεί μια υποσχόμενη επιλογή, καθώς μπορεί να ελαττώσει την πτώση της μετά θωρακοτομής FEV₁ από 29% σε 15%⁵⁵. Η μέθοδος αυτή, σε έμπειρα χέρια, μπορεί να δώσει αποτε-

Πίνακας 2. Η αναθεωρημένη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα με βάση το σύστημα TNM.

Στάδιο	TNM
<i>O</i>	Νεόπλασμα in situ
<i>IA</i>	T ₁ N ₀ M ₀
<i>IB</i>	T ₂ N ₀ M ₀
<i>IIA</i>	T ₁ N ₁ M ₀
<i>IIIB</i>	T ₂ N ₁ M ₀ T ₃ N ₀ M ₀
<i>IIIA</i>	T ₃ N ₁ M ₀ T ₁ N ₂ M ₀ T ₂ N ₂ M ₀ T ₃ N ₂ M ₀
<i>IIIB</i>	T ₄ N ₀ M ₀ T ₄ N ₁ M ₀ T ₄ N ₂ M ₀ T ₁ N ₃ M ₀ T ₂ N ₃ M ₀ T ₃ N ₃ M ₀ T ₄ N ₃ M ₀
<i>IV</i>	T ₁₋₄ N ₁₋₃ M ₁

λέσματα συγκρίσιμα με αυτά της κλασσικής θωρακοχειρουργικής, ακόμα και μετά επεμβάσεις λοβεκτομής⁵⁶.

Η 5ετής επιβίωση των ασθενών σε σχέση με τη μετεγχειρητική σταδιοποίηση (pathological – pTNM), μετά από την ιστολογική εξέταση του αφαιρεθέντος πνευμονικού παρεγχύματος και των λεμφαδένων, είναι: T₁₋₂N₀ 50-70%, T₁₋₂N₁ 35-50%, T₁₋₂N₂ 20-30%^{51,57}, T₃N₀ 45%, T₃N₁ 37%, T₃N₂ 0%⁵⁸, με συνολική 5ετή στο στάδιο III <15%⁵⁹.

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία φαίνεται ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα στο στάδιο IIIA και μπορεί να καταστήσει εξαιρεσίμους όγκους N₂ που ανταποκρίνονται σ' αυτή, όπως και όγκους T₄ (σταδίου IV)^{60,61}. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία φαίνεται ότι βελτιώνει την πρόγνωση στους ασθενείς σταδίου III, χωρίς να προσφέρει ιδιαίτερα στους ασθενείς σταδίου I ή II με πλήρως εξαιρεθέν νεόπλασμα^{62,63}. Τέλος, η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, ενώ ελαττώνει τις τοπικές υποτροπές, δεν φαίνεται να έχει επίδραση στην επιβίωση⁶⁴.

Συμπερασματικά, η εγχειρησιμότητα και η εξαιρεσιμότητα είναι οι δυο βασικές παράμετροι για την τελι-

κή επιλογή της χειρουργικής αντιμετώπισης του ασθενούς με καρκίνο του πνεύμονα. Στην απόφαση αυτή συμμετέχουν όλα τα μέλη της ογκολογικής ομάδας (πνευμονολόγος, ακτινολόγος, αναισθησιολόγος, χειρουργός, φυσιοθεραπευτής, ογκολόγος, ακτινοθεραπευτής), η οποία πρέπει να βρίσκεται σε άριστη συνεργασία για την επίτευξη του επιθυμητού προς τον ασθενή αποτελέσματος. Προσεκτική προεγχειρητική εκτίμηση των παραμέτρων του ασθενούς και συνυπολογισμός όλων των δυνατοτήτων της ογκολογικής ομάδας, μπορεί να οδηγήσει σε ασφαλή και ικανοποιητική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της νόσου του ασθενή. Ο κάθε ασθενής όμως αποτελεί μοναδική περίπτωση. Έτσι, δεν θα πρέπει ποτέ να υποεκτιμάται, και ίσως αυτό αποτελεί και το τελικό στάδιο στην απόφαση για τη θεραπευτική επιλογή, η προσωπική επιθυμία και συναίνεσή του. Ο ασθενής πρέπει να κατέχει τον κεντρικό ρόλο στην όλη διαδικασία⁶⁵. Ο ανθρωποκεντρικός χαρακτήρας κάθε ιατρικής παρέμβασης, σε συνδυασμό με το τεκμηριωμένο επιστημονικό υπόβαθρο, έχουν πάντα τα καλύτερα αποτελέσματα σε θέματα υγείας.

SUMMARY

Operability and resectability in lung cancer.

Anastasiadis K.¹, Papaconstantinou C.²

¹Cardiothoracic Surgery Section, St Luke's Hospital, Panorama, Thessaloniki, ²Department of Cardiothoracic Surgery, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki

*Operability and resectability constitute a guide to the therapeutic options in lung cancer. Operability is determined by various preoperative test parameters, of which spirometry is of utmost importance. Resectability is dependent on tumor stage. The latter requires a host of investigative procedures, of which computed tomographic scanning is paramount. The multidisciplinary team approach is central in achieving an efficient therapeutic strategy as well as meeting patients' preferences. **Pneumon 2004, 17(3):289-296.***

Key words: *Operability, respectability, lung cancer, treatment.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Semik M, Schmid C, Trosch F, Broermann P, Scheld HH. Lung cancer surgery - preoperative risk assessment and patient selection. *Lung Cancer* 2001; 33(Suppl):S9-S15.
2. Humphrey EW, Smart CR, Winchester DP, et al. National survey of the pattern of care for carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:837-843.
3. Encuentra AL. The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Criteria of functional and oncological operability in surgery for lung cancer: a multicenter study. *Lung Cancer* 1998; 20:161-168.
4. Miller JI Jr. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Car-*

- diovasc Surg 1993; 105:347-351.
5. Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, Castle JR, Wynne JW. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:379-387.
 6. Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, et al. Lung cancer resection. The prediction of postsurgical outcomes should include long-term functional results. *Chest* 2001; 120:37-42.
 7. Putnam JB Jr, Lammermeier DE, Colon R, McMurtrey MJ, Ali MK, Roth JA. Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:909-914.
 8. Wyser C, Stulz P, Solèr M, et al. Prospective Evaluation of an Algorithm for the Functional Assessment of Lung Resection Candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1450-1456.
 9. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:902-910.
 10. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:275-283.
 11. Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, Scannon PD, Pairolero PC. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:348-351.
 12. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Solèr M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995; 108:341-348.
 13. Bechard D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:344-349.
 14. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1472-1480.
 15. Villa G, Zoccola R, Salio M. ^{99m}Tc-DTPA ventilation and ^{99m}Tc-MAA perfusion pulmonary scintigraphy in preoperative evaluation of CA patients. *Nucl Med Commun* 1990; 11:236.
 16. Giordano A, Calcagni ML, Meduri G, Valente S, Galli G. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of post-resection residual pulmonary function. *Chest* 1997; 111:1542-1547.
 17. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:328-332.
 18. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102:1774-1779.
 19. de Perrot M, Licker M, Reymond MA, Robert J, Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1999; 14:419-422.
 20. Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9:7-10.
 21. Massard G, Moog R, Wihlm JM, et al. Bronchogenic cancer in the elderly: operative risk and long-term prognosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44:40-45.
 22. Haraguchi S, Koizumi K, Hatori N, et al. Prediction of the postoperative pulmonary function and complication rate in elderly patients. *Surg Today* 2001; 31:860-865.
 23. Pagni S, Federico JA, Ponn RB. Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:785-789.
 24. Ganz PA. Age and gender as factors in cancer therapy. *Clin Geriatr Med* 1993; 9:145-155.
 25. Amar D, Burt ME, Roistacher N, Reinsel RA, Ginsberg RJ, Wilson RS. Value of perioperative Doppler echocardiography in patients undergoing major lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:516-520.
 26. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998; 11:198-212.
 27. Liptay MJ, Fry WA. Complications from induction regimens for thoracic malignancies. *Perioperative considerations*. *Chest Surg Clin N Am* 1999; 9:79-95.
 28. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1135-1141.
 29. Shields TW. Screening, staging, and diagnostic investigation of non-small cell lung cancer patients. *Curr Opin Oncol* 1991; 3:297-305.
 30. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 49:14-19.
 31. Patterson GA, Piazza D, Pearson FG, et al. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:155-159.
 32. Goldstraw P. The practice of cardiothoracic surgeons in

- the perioperative staging of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1992; 47:1-2.
33. The Canadian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1382-1389.
 34. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuyppers P, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:706-712.
 35. Lloyd C, Silvestri GA. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer. *Cancer Control* 2001; 8:311-317.
 36. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, Towers MJ, Mentzer SJ. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 1994; 190:841-846.
 37. White PG, Adams H, Crane MD, Butchart EG. Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours? *Thorax* 1994; 49:951-957.
 38. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al. PET, CT and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1022-1028.
 39. Nguyen BC, Stanford W, Thompson BH, et al. Multi-center clinical trial of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with primary lung carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:468-473.
 40. Goates G, Skehan SJ. Emerging role of PET in the diagnosis and staging of lung cancer. *Can Respir J* 1999; 6:145-152.
 41. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999; 229:286-291.
 42. Shields TW, LoCiero J III, Ponn RB, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, LoCiero J III, Ponn RB. *General thoracic surgery*. 5th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 1311-1341.
 43. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomised trial. *Ann Surg* 1998; 227:138-144.
 44. Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The Memorial experience. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5:189-203.
 45. Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992; 101:1332-1337.
 46. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994; 106(Suppl): S329- S 330.
 47. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:70-73.
 48. Ferguson MK, Karrison T. Does pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term survival? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:440-448.
 49. Waller DA. Surgery for non-small cell lung cancer - new trends. *Lung Cancer* 2001; 34 (Suppl 2):S133-S136.
 50. Boysen PG. Perioperative management of the thoracotomy patient. *Clin Chest Med* 1993; 14:321-333.
 51. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
 52. Okada M, Yamagishi H, Satake S, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(Pt 1):814-819.
 53. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1249-1250.
 54. Landrenau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1N0M0) non small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:91-698.
 55. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, Shimuzu K. Better pulmonary function and prognosis with video assisted thoracic surgery than thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1644-1646.
 56. McKenna RJ, Wolf RK, Brenner M, Fischel RJ, Wurnig P. Is lobectomy by video assisted thoracic surgery an adequate cancer operation? *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1903-1908.
 57. Kirsh MM, Rootman H, Argenta L, et al. Carcinoma of the lung: results of treatment over ten years. *Ann Thorac Surg* 1976; 21:371-377.
 58. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch JM. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1016-1020.
 59. Grunenwald DH. Surgery for advanced stage lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:137-142.
 60. De Leyn P, Vansteenkiste J, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, Lerut T. Result of induction chemo-

- therapy followed by surgery in patients with stage IIIA N2 NSCLC: importance of pre-treatment mediastinoscopy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:608-14.
61. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:225-233.
 62. Johnson DH. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17(Suppl):S103-S110.
 63. Sweeney CJ, Sandler AB. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2000; 18:157-186.
 64. Baas P. Inductive and adjuvant treatment strategies for localized nonsmall cell lung cancer in operable and inoperable patients. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:180-184.
 65. Cykert S, Kissling G, Hansen CJ. Patient preferences regarding possible outcomes of lung resection - what outcomes should preoperative evaluations target? *Chest* 2000; 117:1551-1559.

Προφυλακτική θεραπεία οστεοπόρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά στεροειδή

Ε. Οικονομίδου¹,
Δ. Παπαϊωαννίδης²,
Ε. Ζέρβας¹,
Ν. Κουλούρης¹,
Δ. Ορφανίδου¹,
Μ. Γκάγκα¹

¹Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ν.Ν.Θ.Α "Σωτηρία", ²Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Άρτας

Λέξεις κλειδιά: Κορτικοστεροειδή, οστεοπόρωση, προφυλακτική θεραπεία, άσθμα, νόσοι κολλαγόνου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι ασθενείς με χρόνιες πνευμονοπάθειες χρειάζεται συχνά να λάβουν στεροειδή για μεγάλο διάστημα με συνέπεια αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology) έχει εκδώσει οδηγίες για προφυλακτική αντιμετώπιση της οφειλόμενης στα στεροειδή οστεοπόρωσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει αν αυτές οι οδηγίες ακολουθούνται στην κλινική πράξη από τους γιατρούς. Μελετήθηκαν 87 ασθενείς που ελάμβαναν στεροειδή (πρεδνιζολόνη) σε δόση >10mg/24ωρο για διάστημα 6 μηνών τουλάχιστον. Από αυτούς 57 ασθενείς παρακολουθούντο από Ρευματολόγο και 30 από Πνευμονολόγο. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αξιολογήθηκαν στατιστικά με τη δοκιμασία χ^2 . Συνολικά 33 ασθενείς (35%) ελάμβαναν προφυλακτική θεραπεία. Όταν κάθε ομάδα μελετήθηκε χωριστά, 46% των ασθενών που ήταν υπό παρακολούθηση από Ρευματολόγο αλλά μόνον 23% αυτών που παρακολουθούντο από Πνευμονολόγο ελάμβαναν προφυλακτική αγωγή. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν στεροειδή παίρνουν συγχρόνως και προφυλακτική αγωγή για οστεοπόρωση και το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο στους ασθενείς που παρακολουθούνται από Πνευμονολόγο. *Πνεύμων 2004, 17(3):297-303.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται από την πλειονότητα των γιατρών όλων των ειδικοτήτων για πλήθος οξείων ή χρόνιων φλεγμονωδών και αλλεργικών νόσων. Είναι γνωστό επίσης ότι η χορήγηση στεροειδών είναι μια από τις συνηθέστερες αιτίες σπονδυλικών καταγμάτων που οφείλονται σε ευθραυστότητα των οστών λόγω απώλειας οστικής μάζας¹⁻⁴. Η χορήγηση λοιπόν από του στόματος κορτικοειδών πρέπει να συνδυάζεται με προφυλακτική θεραπευτική αγωγή για οστεοπόρωση.

Ασθενείς που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν 7,5 mg πρεδνιζολόνης καθημερινά για 6 τουλάχιστον μήνες χρειάζονται θεραπεία προφύ-

Αλληλογραφία:
Ερασμία Οικονομίδου
Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Γ.Ν. "Σωτηρία", Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα,
Τηλέφωνο: 210-7774163, Fax: 210-7770423,
e-mail: erasmiao@yahoo.com

λαξης. Η πρόληψη πρέπει να επιδιώκεται όσο το δυνατόν ενωρίτερα, καθώς στον πρώτο χρόνο κορτικοθεραπείας, ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας είναι ταχύτερος και αργότερα σταθεροποιείται⁵. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology) έχει εκδώσει οδηγίες για την προφυλακτική αντιμετώπιση της οφειλόμενης στα στεροειδή οστεοπόρωσης⁶. Οι οδηγίες σκοπό έχουν να διδάξουν και να πληροφορήσουν τους ειδικούς για την πρόληψη και τη θεραπεία της οφειλόμενης στα στεροειδή οστεοπόρωσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει αν στην κλινική πράξη ακολουθούνται αυτές οι οδηγίες και πόσο συχνά οι γιατροί και μάλιστα οι πνευμονολόγοι συνταγογραφούν αγωγή για την προληπτική αντιμετώπιση της εξαρτώμενης από τα στεροειδή οστεοπόρωσης.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 87 ασθενείς που έλαβαν συστηματικά στεροειδή (τουλάχιστον 10mg πρεδνιζολόνη ή ισοδύναμη δόση άλλου στεροειδούς) για τουλάχιστον 6 μήνες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 57,3 (εύρος ηλικιών 23-80 ετών), 20 από τους οποίους ήταν άνδρες. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία ή νοσηλεύτηκαν στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Ν.Ν.Θ.Α. και στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Άρτας το χρονικό διάστημα 2001-2002 και έλαμβαναν χρονίως κορτικοθεραπεία. Από αυτούς, οι 57 ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση από ρευματολόγο και οι 30 από πνευμονολόγο κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Από τους ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα πολλοί²⁴ ήταν αυτοί που εξετάστηκαν στα Τ.Ε.Ι. ή νοσηλεύτηκαν στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Ν.Ν.Θ.Α. Πρόκειται για ασθενείς που έπα-

σαν από σοβαρά ρευματολογικά νοσήματα, βρίσκονταν υπό παρακολούθηση από ρευματολόγο, αλλά λόγω συμμετοχής από το αναπνευστικό ή οξέος αναπνευστικού προβλήματος (συνήθως λοιμώξεως) παραπέμφθηκαν ή προσήλθαν από μόνοι τους στην κλινική μας. Οι υπόλοιποι ρευματολογικοί ασθενείς ήταν ασθενείς οποίοι παρακολουθούνταν ή προσήλθαν για εξέταση ή νοσηλεία στη Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Άρτας. Οι ρευματολογικοί ασθενείς έπασχαν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, πολυαρθρίτιδα ή άλλης μορφής αρθρίτιδα, ενώ οι πνευμονολογικοί ασθενείς από άσθμα, σαρκοείδωση, διάμεση πνευμονική ίνωση και κοκκιωματώδη νοσήματα (πίνακας 1). Η μελέτη έγινε με προσωπικές συνεντεύξεις με τους ασθενείς που ελάμβαναν χρονία κορτικοθεραπεία και σκοπός της ήταν να ελέγξει αν λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή για οστεοπόρωση και τί είδους ήταν αυτή.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

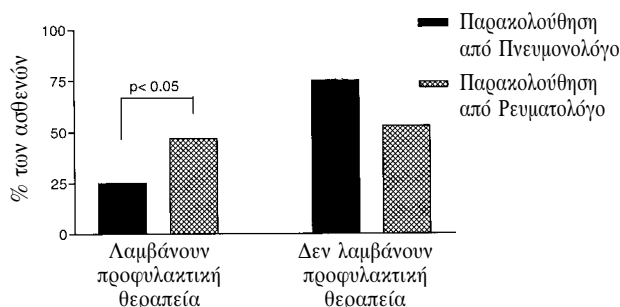
Οι διαφορές στις δύο ομάδες αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 και τιμή $p < 0,05$ χαρακτηρίστηκε στατιστικά σημαντική. Η συσχέτιση αξιολογήθηκε με στατιστικό μοντέλο πολλαπλών συσχετίσεων (SPSS, version 8.0 -PC, Chicago, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 33 ασθενείς, ποσοστό 35%, έλαμβαναν προφυλακτική αγωγή για οστεοπόρωση. Όταν κάθε ομάδα μελετήθηκε χωριστά βρέθηκε ότι 46% από τους ασθενείς που παρακολουθούντο από ρευματολόγο έλαμβαναν προφύλαξη αλλά μόνον το 23% αυτών που παρακολουθούντο από πνευμονολόγο ($p < 0,05$) (Σχήμα 1).

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	Παρακολούθηση από Πνευμονολόγο (30 ασθενείς)		Παρακολούθηση από Ρευματολόγο (57 ασθενείς)	
Ηλικία	57,7 ± 3		58,3 ± 1,8	
Φύλο (Α/Γ)	8/22		12/45	
Διάγνωση	Άσθμα	15	Αγγειίτιδες	24
	Σαρκοείδωση	7	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	15
	Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση	5	Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος	9
	Άλλα	3	Σύνδρομο Sjögren	3
			Άλλα	6



Σχήμα 1. Χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για οστεοπόρωση από Πνευμονολόγους και Ρευματολόγους.

Η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D ήταν η θεραπεία εκλογής και στις δύο ομάδες (42%-31,5% στους ρευματολογικούς και 23%-13,3% στους πνευμονολογικούς ασθενείς αντίστοιχα).

Φαίνεται επίσης ότι οι πνευμονολόγοι συνταγογραφούν πιο συχνά τα διφωσφονικά άλατα από τους ρευματολόγους (13% έναντι 8,7% αντίστοιχα), χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (Πίνακας 2). Στην ομάδα ασθενών που μελετήθηκε δεν υπήρχε συνταγογραφία για ορμονική υποκατάσταση, ενώ η χορήγηση καλσιτονίνης ήταν σε πολύ μικρά ποσοστά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών λαμβάνει προφυλακτική αγωγή για την οστεοπόρωση που σχετίζεται με τη λήψη των στεροειδών και το ποσοστό αυτό είναι πιο μικρό στους πνευμονολογικούς σε σχέση με τους ρευματολογικούς ασθενείς.

Η παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης από στεροειδή είναι πολύπλοκη. Οι πιθανότερες εκδοχές δράσης των στεροειδών αφορούν κυρίως σε επιδράσεις στην ομοιοστασία του ασβεστίου [αυξημένη απώλεια ασβεστίου από τους νεφρούς⁷, μειωμένη εντερική απορρόφηση

ασβεστίου⁸], τη μειωμένη έκκριση γενετικών ορμονών⁹⁻¹⁰ και διαταραχές στην ισορροπία της οστικής ανακατασκευής λόγω ελαττωμένης οστικής παραγωγής και αυξημένης οστικής απορρόφησης¹¹. Η ελάττωση της οστικής παραγωγής οφείλεται σε απευθείας ανασταλτική δράση των κορτικοειδών στον αριθμό και τη λειτουργία των οστεοβλαστών καθώς και στην επαγωγή της απόπτωσης οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων. Η αύξηση από την άλλη της οστικής απορρόφησης και της μείωσης της αντοχής των οστών οφείλεται πιθανώς στον δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό που προκαλείται από το αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου¹¹. Χαρακτηριστικό επίσης είναι ότι η οστική απορρόφηση αφορά περισσότερο στα σπογγώδη παρά στα φλοιώδη οστά¹² με συνέπεια παθολογικά κατάγματα και οστεονέκρωση (ανάγγειος νέκρωση) των επιφύσεων¹³. Η νέκρωση αυτή αφορά κυρίως το ισχίο και θεωρείται ότι προκαλείται από διαταραχή της μικροκυκλοφορίας της περιοχής. Αύξηση της πίεσης στα ενδοστικά αγγεία, απόφραξη από λιπώδη έμβολα καθώς και παθολογικά μικροκατάγματα της περιοχής φαίνεται να συμβάλλουν στην πρόκληση της οστεονέκρωσης¹⁴.

Οι πνευμονολογικοί και ρευματολογικοί ασθενείς συχνά χρειάζεται να λάβουν συστηματικά στεροειδή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σ αυτούς τους ασθενείς ο κίνδυνος μείωσης της οστικής μάζας είναι αυξημένος ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας που εκδόθηκαν πρώτη φορά το 1996¹⁵ και αναθεωρήθηκαν το 2001⁶, λόγω νεότερων δεδομένων στη βιβλιογραφία¹⁶⁻¹⁹, οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή χωρίς να λαμβάνουν προφύλαξη πρέπει να ελέγχονται για απώλεια οστικής μάζας ανά εξάμηνο και αυτοί που λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή ανά έτος. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με ασβέστιο, βιταμίνη D και διφωσφονικά (Παράρτημα 1).

Πίνακας 2. Συνταγογραφούμενη φαρμακευτική αγωγή

	Ασβέστιο	Βιταμίνη D	Καλσιτονίνη	Διφωσφονικά
Παρακολούθηση από Ρευματολόγο (57 ασθενείς)	24/57 (42%)	18/57 (31,5%)	7/57 (12%)	5/57 (8,7%)
Παρακολούθηση από Πνευμονολόγο (30 ασθενείς)	7/30 (23%)	4/30 (13,3%)	1/30 (3,3%)	4/30 (13%)

Παράρτημα 1*. Συστάσεις για την πρόληψη και αντιμετώπιση της προκαλούμενης από τα κορτικοστεροειδή οστεοπόρωσης

Ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν αγωγή με κορτικοστεροειδή (ισοδύναμο πρεδνιζολόνης $\geq 5\text{mg}/\text{ημέρα}$) για διάστημα \geq των 3 μηνών.

- Διακοπή καπνίσματος και κατάχρησης οινόπνευματων
- Ενθάρρυνση άσκησης. Προτροπή άσκησης με βεβαιότητα και ισομετρικής άσκησης ιδιαίτερα για την αποτροπή εγγύς μυϊκής αδυναμίας
- Χορήγηση ασβεστίου (έως 1500 mg/ημέρα) και βιταμίνης D (έως 800 IU/ημέρα) ή των ενεργών μεταβολιτών αυτής (έως 1 mg/ημέρα)
- Χορήγηση διφωσφονικών (χρήση με προσοχή στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες)

Ασθενείς που ήδη λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή (ισοδύναμο πρεδνιζολόνης $\geq 5\text{mg}/\text{ημέρα}$)

- Διακοπή καπνίσματος και κατάχρησης οινόπνευματων
- Ενθάρρυνση άσκησης. Προτροπή άσκησης με βεβαιότητα και ισομετρικής άσκησης ιδιαίτερα για την αποτροπή εγγύς μυϊκής αδυναμίας
- Χορήγηση ασβεστίου (έως 1500 mg/ημέρα) και βιταμίνης D (έως 800 IU/ημέρα) ή των ενεργών μεταβολιτών αυτής (έως 1 mg/ημέρα)
- Ορμονική υποκατάσταση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στις προεμμηνοπαυσιακές με χαμηλές τιμές οιστραδιόλης και στους άνδρες με χαμηλές τιμές τεστοστερόνης (εκτός αν αντενδείκνυται)
- Μέτρηση οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ ή στο ισχίο
- Εάν η οστική πυκνότητα είναι παθολογική (T-score < -1) τότε:
 - Α) Χορήγηση διφωσφονικών (χρήση με προσοχή στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες)
 - Β) Χορήγηση καλσιτονίνης ως δεύτερης γραμμής θεραπεία εάν η χορήγηση διφωσφονικών αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή.
- Εάν η οστική πυκνότητα είναι φυσιολογική συνιστάται ετήσιος επανέλεγχος με μέτρηση οστικής πυκνότητας

* American College of Rheumatology, Ad Hoc Committee on Corticosteroid-induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. Arthritis Rheum 2001;44:1496-1503

Οι οδηγίες αυτές βασίστηκαν σε μεγάλες μελέτες που έδειξαν ότι σκευάσματα που χορηγούνται είναι η βιταμίνη D και ασβέστιο σε συνδυασμό, μόνο ασβέστιο, μόνο βιταμίνη D καθώς και καλσιτονίνη μόνη της ή σε συνδυασμό. Με τη θεραπεία αυτή φαίνεται να μειώνεται η απώλεια οστικής μάζας χωρίς όμως να μειώνεται ο κίνδυνος καταγμάτων. Η συνδυασμένη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D μπορεί να εμποδίσει τη μείωση της οστικής μάζας, δεν συμβαίνει όμως το ίδιο αν χορηγηθεί μόνο το ασβέστιο. Η ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα και προγεστερόνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια χαμηλές δόσεις στεροειδών φαίνεται να είναι επαρκής θεραπεία για τη μείωση της απώλειας της οστικής μάζας, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους, ενώ δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για γυναίκες που λαμβάνουν ψηλές δόσεις στεροειδών⁶. Η πρόσφατη, μεγάλη επιδημιολογική μελέτη Women Health Initiative ήρθε να συμπληρώσει τα περιορισμένα μέχρι σήμερα βιβλιο-

γραφικά δεδομένα και να καταδείξει ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης οδηγεί σε ελάττωση των σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων ισχίου κατά 33% και όλων των ειδών των καταγμάτων κατά 24%, αυξάνοντας όμως από την άλλη τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού και καρδιαγγειακών νόσων²⁰. Υπάρχουν επίσης λίγες αναφορές για άνδρες, με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης λόγω δευτεροπαθούς υπογοναδισμού από μακροχρόνια θεραπεία με στεροειδή. Σε αυτούς τους άνδρες, μετά από 12μηνη ενδομυϊκή χορήγηση τεστοστερόνης μηνιαία, η οστική μάζα αυξήθηκε (σχεδόν 4%)²¹⁻²². Παρατηρήσεις σε προεμμηνοπαυσιακές αθλήτριες που ελάμβαναν αντισυλληπτικά για διαταραχές στην έμμηνου ρύση έδειξαν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα από αυτές που δεν έπαιρναν²³⁻²⁴.

Αποτελέσματα 5 μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών συμφωνούν ότι τα διφωσφονικά άλατα (επιδρονάτη, αλεδρονάτη) είναι αποτελεσματικά και στην προφύλαξη και στη θεραπεία της οστεοπόρωσης²⁵⁻³⁰ με ελά-

χιστες παρενέργειες, κυρίως από το γαστρεντερικό^{25,31}. Οι ασθενείς που έχουν αποδεδειγμένα μείωση οστικής μάζας και λαμβάνουν στεροειδή μακροχρόνια ή έχουν οστεοπορωτικά κατάγματα θα πρέπει να λαμβάνουν διφωσφονικά σε συνδυασμό με ασβέστιο και βιταμίνη D. Τα διφωσφονικά φαίνεται επίσης ότι είναι η θεραπεία εκλογής στην προφύλαξη της οστεοπόρωσης.

Η καλσιτονίνη χορηγούμενη υποδοριώς ή ενδορινιώς δεν συνιστάται ως προφυλακτική αγωγή. Μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά σε ασθενείς που έχουν αντένδειξη να λάβουν διφωσφονικά ή δεν το επιθυμούν. Τα αναβολικά, ενώ αυξάνουν την οστική μάζα παρουσία των στεροειδών, δεν συνιστώνται καθώς, απ' ότι φαίνεται, δεν προφυλάσσουν από τα κατάγματα.

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας εκτιμά πως η πλειονότητα των γιατρών, ακόμη και αυτών των ρευματολόγων και πνευμονολόγων με μεγάλη εμπειρία στη συστηματική χορήγηση στεροειδών, δεν χορηγεί προφυλακτική αγωγή για την οστεοπόρωση⁶. Σε μια πρόσφατη μεγάλη μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία, όπου ελέγχθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι 633 γυναικών ασθενών που ελάμβαναν χρονίως στεροειδή, περίπου το 47% αυτών ελάμβανε προφυλακτική αγωγή για οστεοπόρωση (ασβέστιο, διφωσφονικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης). Το ποσοστό αυτό ελαττωνόταν με την ηλικία, ενώ ήταν ακόμα μικρότερο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και άσθμα ($p < 0.01$)³². Πολύ περισσότερο δεν τη χορηγούν γιατροί άλλων ειδικοτήτων και ιδιαίτερα γενικοί γιατροί, προφανώς γιατί οι οδηγίες αυτές δεν έχουν επαρκώς διαδοθεί. Οι λόγοι που δεν συνταγογραφείται προφυλακτική θεραπεία είναι πολλοί. Συχνοί λόγοι που αναφέρονται είναι η μεγάλη ηλικία των ασθενών, τα πολλαπλά προβλήμα-

τα υγείας μερικών ασθενών και η αλλαγή θεράποντος γιατρού³³. Επίσης, φαίνεται ότι πολλοί γιατροί δεν γνωρίζουν ότι ακόμη και οι άνδρες και οι προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν υψηλή επίπτωση οστεοπόρωσης αν λαμβάνουν στεροειδή^{34,35}. Τέλος, ίσως υπάρχει φόβος για τη χρήση των φαρμάκων και είναι σημαντικό να έχει ασχοληθεί κανείς με το θέμα δεδομένου ότι η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται για τον κάθε ασθενή μετά από συζήτηση με το γιατρό³³. Στον Ελλαδικό χώρο, εκτός των παραπάνω, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι παίζει και η δόμηση του συστήματος υγείας, καθώς άλλος ιατρός (θεράπων) συνταγογραφεί τα φάρμακα, άλλος τα γράφει στο συνταγολόγιο (ιατρός ασφαλιστικού ταμείου ή αγροτικός ιατρός) και άλλος τα εγκρίνει, με αποτέλεσμα πολλές φορές, ενώ ο θεράπων ιατρός δίνει προφυλακτική αγωγή για οστεοπόρωση, αυτή να μην φτάνει τελικά στον ασθενή.

Στη μελέτη αυτή το ποσοστό των ασθενών που ελάμβαναν προφυλακτική αγωγή για οστεοπόρωση ήταν 35%. Τα αποτελέσματά μας είναι συγκρίσιμα με άλλες δημοσιευμένες μελέτες που δείχνουν παρόμοια χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης στις διεθνείς οδηγίες για την πρόληψη της οφειλόμενης στα στεροειδή οστεοπόρωσης και τα οποία κυμαίνονται από 35,3%³³ έως και μόλις 8%³⁶. Αυτό είναι αναγκαίο να αλλάξει. Όχι μόνο είναι σχεδόν βέβαιη η απώλεια οστικής μάζας με τη λήψη στεροειδών αλλά μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας όχι μόνο για τον πόνο που προκαλεί, αλλά κυρίως για τα κατάγματα σπονδύλων που μπορεί να επιφέρουν μόνιμη αναπηρία. Η γνώση λοιπόν των οδηγιών και η εφαρμογή της θεραπείας είναι απαραίτητο να επεκταθεί από όλους τους γιατρούς και σε όλους τους ασθενείς.

SUMMARY

Prophylaxis for osteoporosis in patients receiving oral steroids

Economidou E.¹, Papaioannidis D.², Zervas E.¹, Koulouris N.¹, Orfanidou D.¹, Gaga M.¹

¹Pulmonary Medicine Department, "Sotiria" Hospital for Chest Diseases, University of Athens,

²Internal Medicine Department, General Hospital of Arta

Patients with a chronic pulmonary disease often require long-term treatment with oral steroids. Prolonged use of glucocorticoids is associated with increased risk of bone loss and osteoporosis. The American College of Rheumatology (ACR) has published guidelines to prevent steroid-induced osteoporosis. The aim of this study was to investigate adherence to these guidelines in clinical practice.

*Medical records of 87 patients receiving oral steroids (prednisolone >10 mg/day) for at least 6 months were reviewed. Of these, 57 patients were treated by a rheumatology specialist, and 30 by a pulmonology specialist. Differences between the two groups were examined using Chi-square test. Altogether 33 patients (35%) received prophylactic treatment. Examination of between-groups variation revealed that 46% of patients treated by a rheumatologist received prophylaxis, while the respective percentage in those treated by a pulmonologist was only 23% ($p < 0.05$). Our data suggest that only a relatively small proportion of patients receiving corticosteroid treatment are offered prophylaxis for steroid-induced osteoporosis, and this proportion is significantly lower in patients attended by pulmonary medicine specialists. **Pneumon 2004, 17(3):297-303.***

Key words: Corticosteroids, osteoporosis, prophylactic treatment, asthma, collagen diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Saag K, Koehnke R, Caldwell J, Brasington R, Burmeister LD, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in RA: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96:115-23.
2. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffin JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704-9.
3. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1383-9.
5. Sambrook P, Birmingham J, Kempner S, et al. Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. *J Bone Miner Res* 1990; 5:1211-16.
6. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Corticosteroid-induced Osteoporosis. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-1503
7. Suzuki Y, Chikawa Y, Homma IU. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism in patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32:151-156.
8. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9:107-129.
9. Couling A, Gold E. Effect of Chronic prednisolone treatment on bone resorption and bone composition in intact and ovariectomized rats and in ovariectomized rats receiving B-estradiol. *Endocrinology* 1988; 122:483-487.
10. MacAdams MR, White BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104:648-651.
11. Οστεοπόρωση από εξωγενή χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Πρόληψη και θεραπεία. Π. Τρόντζας, Α. Ανδριανάκος. *Ιατρική* 2002; 81:27-38
12. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid induced osteoporosis. Effect of 25-Hydroxyvitamin D administrations. *J Clin Invest* 1979; 64:655-665.
13. Rueggsegger P, Medici TC, Anliker. Corticosteroid-induced bone loss: A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomograph. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25:615-620.
14. Rueggsegger P, Medici TC, Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals: the lessons learned from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals. *Vet Pathol* 2003; 40(4):345-54.
15. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1791-801.
16. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1740-51.
17. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis Cochrane review. In: *The Cochrane Library*. Issue 2. Oxford (UK): Update Software; 2000.
18. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Bisphosphonates for steroid induced os-

- teoporosis Cochrane review. In: The Cochrane Library. Issue 2. Oxford (UK): Update Software; 2000.
19. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis Cochrane review. In The Cochrane Library. Issue 2. Oxford (UK): Update Software; 2000.
 20. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progesterin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
 21. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156:1173-77.
 22. Petak SM, Baskin HJ, Bergman DA, Dickey RA, Nankin HA. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients. Accessed December 20, 2000. URL:(<http://www.aace.com/clin/guides/hypogonadism.html>).
 23. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, Chestnut CH. Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic women. *JAMA* 1986; 256: 380-382.
 24. Drinkwater BL, Nilson K, Chestnut CH, Brenner WJ, Shainholtz S, Southworth WB. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med* 1984; 311:277-81.
 25. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Geomaere S, et al. Alendronate for the treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9.
 26. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1006-20.
 27. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-7.
 28. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss; a twelve-month, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-18.
 29. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Geomaere S, et al. Randomised trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1128-1133.
 30. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-85.
 31. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids; a randomised, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
 32. Chantler IW, Davie MW, Evans SF, Rees JS. Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy, and bone densitometry service. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:350-2.
 33. Hart SR, Green B. Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: failure to prescribe. *Postgrad Med J* 2002; 78:242-243.
 34. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983; 309:265-8.
 35. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993; 20:1666-9.
 36. Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995; 54:66-8.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση παιδιών με άσθμα, βρογχολίτιδα ή λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα σε τμήμα επειγόντων περιστατικών

Χ. Αγακίδης,
Μ. Εμποριάδου,
Χ. Μαγήσαλη,
Κ. Χαϊδοπούλου,
Μ. Κουγιουμτζίδου,
Α. Τελιούσης

Δ' Παιδιατρική Κλινική, Α.Π.Θ. Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α.

Λέξεις κλειδιά: αναπνευστικές λοιμώξεις, βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, στεροειδή, άσθμα, βρογχολίτιδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνήσει το είδος των φαρμάκων και τη συχνότητα χορήγησης τους σε παιδιά που προσέρχονται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) για άσθμα, βρογχολίτιδα ή λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα. Μελετήθηκαν αναδρομικά τα παιδιά που προσήλθαν στα ΤΕΠ της Κλινικής μας σε διάστημα ενός χρόνου (2001) για τα παραπάνω νοσήματα. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η διάγνωση και η φαρμακευτική αγωγή. Στο διάστημα της μελέτης, εξετάστηκαν συνολικά 881 παιδιά με τα παραπάνω αναπνευστικά προβλήματα. Βρέθηκε ότι σε 89% χορηγήθηκαν βρογχοδιασταλτικά, σε 71% κορτικοστεροειδή (εισπνεόμενα ή συστηματικά) και σε 70% χορηγήθηκαν ταυτόχρονα βρογχοδιασταλτικά και στεροειδή. Στη λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα χορηγήθηκε συχνότερα νεφελοποιημένη αδρεναλίνη (89%), ενώ στο άσθμα και τη βρογχολίτιδα σαλβουταμόλη, μόνη ή σε συνδυασμό με βρωμιούχο ιπρατρόπιο (86% και 70% στο άσθμα και βρογχολίτιδα, αντίστοιχα). Στο 47% των παιδιών χορηγήθηκαν τουλάχιστον 3 φάρμακα. Συμπεραίνουμε ότι η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών για αντιμετώπιση του άσθματος και της λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας βρίσκεται μέσα στο πλαίσιο των οδηγιών της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας αλλά γίνεται κατάχρηση κορτικοστεροειδών. Η βρογχολίτιδα δεν αντιμετωπίζεται πάντοτε σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες. *Πνεύμων 2004, 17(3):311-318.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι λοιμώξεις αναπνευστικού, όπως το βρογχικό άσθμα, η οξεία βρογχολίτιδα και η οξεία λαρυγγίτιδα ή λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, αποτελούν πολύ συχνές αιτίες προσέλευσης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ)¹⁻⁷. Σε ένα σημαντικό μέρος των παιδιών με ελαφράς ή μέ-

τριας βαρύτητας κλινική εικόνα η φαρμακευτική αγωγή στα ΤΕΠ έχει ως αποτέλεσμα την άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αποχώρηση του παιδιού¹. Σε πιο βαριές εκδηλώσεις η χορήγηση φαρμάκων μπορεί να μη βελτιώσει τα συμπτώματα και να μην αποτρέψει την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα διαφόρων φαρμάκων σε διάφορα οξεία αναπνευστικά προβλήματα είναι πολλές φορές αντικρουόμενα, ιδιαίτερα για τη βρογχιολίτιδα^{8,9}. Επιπλέον, η εισαγωγή νέων φαρμάκων στη θεραπευτική των νόσων του αναπνευστικού πολλές φορές έχει ως αποτέλεσμα η φαρμακευτική αγωγή να μη στηρίζεται σε δεδομένα τεκμηριωμένης ιατρικής, αλλά σε προσωπική εκτίμηση και εμπειρία ή μη επιβεβαιωμένα βιβλιογραφικά δεδομένα⁶⁻⁹. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κατάχρηση φαρμάκων και αύξηση του κόστους θεραπείας.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνήσει το είδος των φαρμάκων και τη συχνότητα με την οποία χορηγούνται σε παιδιά με άσθμα, οξεία βρογχιολίτιδα ή οξεία λαρυγγοτραχειίτιδα στο ΤΕΠ μιας πανεπιστημιακής παιδιατρικής κλινικής.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Καταγράφηκαν αναδρομικά τα στοιχεία των παιδιών που επισκέφθηκαν τα ΤΕΠ της Δ' Παιδιατρικής κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στο Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α. για αναπνευστικά προβλήματα από 1 Ιανουαρίου μέχρι 31 Δεκεμβρίου 2001. Ανάλογα με τη διάγνωση των εφημερευόντων ιατρών, τα παιδιά ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες: α) του βρογχικού άσθματος, β) της οξείας βρογχιολίτιδας και γ) της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Η διάγνωση του άσθματος τέθηκε σε παιδιά με ιστορικό χρόνιας φλεγμονώδους πάθησης των αεραγωγών που εκδηλώνεται με παροξυσμούς ασθματικού τύπου και ανταποκρίνεται στην αντιασθματική αγωγή και στα οποία είχαν αποκλειστεί άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες¹⁰. Ως βρογχιολίτιδα ορίστηκε το πρώτο επεισόδιο συρίττουσας αναπνοής με ταχύπνοια και υποξαιμία σε βρέφος ηλικίας μικρότερης των 2 χρόνων, με τριζόντες, ενδεχόμενα με συρίττοντες, και ακτινολογικά ευρήματα υπερδιάτασης των πνευμόνων, με συνοδά συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό (ρινική συμφόρηση, ρινόρροια). Τέλος,

η διάγνωση της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας τέθηκε σε παιδιά που παρουσιάστηκαν με υλακώδη βήχα, βράγχος φωνής, εισπνευστικό συριγμό και ενδεχόμενα με εργώδη αναπνοή¹⁰.

Καταγράφηκε η ηλικία και το φύλο των παιδιών, η άμεση φαρμακευτική αντιμετώπιση με βρογχοδιασταλτικά και στεροειδή στα ΤΕΠ και η συχνότητα εισαγωγών σε σχέση με το νόσημα και την αντιμετώπιση.

Στατιστική ανάλυση: Η σύγκριση των ποσοστιαίων αναλογιών έγινε με τη δοκιμασία Fisher (Fisher's exact test).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια του 2001 εξετάστηκαν συνολικά 881 παιδιά με βρογχικό άσθμα, οξεία βρογχιολίτιδα ή οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα (Πίνακας 1).

Η φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς κατά την επίσκεψή τους στο ΤΕΠ φαίνεται στον Πίνακα 1. Σε ποσοστό 89% χορηγήθηκαν εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά με τη μέθοδο της νεφελοποίησης και σε ποσοστό 71% κορτικοστεροειδή, συστηματικά ή εισπνεόμενα. Σε 398 (45%) παιδιά χορηγήθηκε συνδυασμός σαλβουταμόλης και βρωμιούχου ιπρατρόπιου. Το συχνότερο βρογχοδιασταλτικό στο βρογχικό άσθμα και τη βρογχιολίτιδα ήταν η σαλβουταμόλη, μόνη ή σε συνδυασμό με βρωμιούχο ιπρατρόπιο (86% και 70% στο βρογχικό άσθμα και στη βρογχιολίτιδα, αντίστοιχα), ενώ στη λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα χορηγήθηκε συχνότερα αδρεναλίνη με εισπνοές (89%). Η αδρεναλίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, εκτός από λίγες περιπτώσεις λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας (n=17) και ελάχιστες περιπτώσεις βρογχικού άσθματος (n=2) και βρογχιολίτιδας (n=5), όπου χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Σε κανένα παιδί δεν χορηγήθηκε βρωμιούχο ιπρατρόπιο ως μονοθεραπεία. Η συχνότητα χορήγησης κορτικοστεροειδών ήταν μεγάλη σε όλα τα νοσήματα (63%-82%). Κορτικοστεροειδή που χορηγήθηκαν συστηματικά ήταν η δεξαμεθαζόνη (και η μεθυλοπρεδνιζολόνη), ενώ από τα εισπνεόμενα χορηγήθηκε βουδεζονίδη. Σε 150 (17%) παιδιά χορηγήθηκαν ταυτόχρονα εισπνεόμενα και συστηματικά στεροειδή. Σε 615 (70%) χορηγήθηκαν ταυτόχρονα βρογχοδιασταλτικά και στεροειδή (Πίνακας 1).

Ο αριθμός των φαρμάκων που χορηγήθηκαν σε κάθε

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και αντιμετώπιση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.

	Σύνολο	Βρογχικό άσθμα	Βρογχολίτιδα	Λαρυγγοτραχειο- βρογχίτιδα
Νο ασθενών	881	380 (43%)	221 (25%)	280 (32%)
Ηλικία (χρόνια, X±SD)	3.89±3.3	5.36±3.34	0.88±0.55	4.16±2.9
Είδος Φαρμάκου				
Αδρεναλίνη*	290 (33%)	18 (5%)	23 (10%)	249 (89%)
Σαλβουταμόλη**	488 (55%)	327 (86%)	155 (70%)	6 (2%)
Σαλβουταμόλη + βρωμιούχο ιπρατρόπιο (± στεροειδή)	398 (45%)	248 (65%)	145 (66%)	5 (2%)
βρωμιούχο ιπρατρόπιο + στεροειδή	5 (1%)	4 (1%)	1 (0,45%)	0
Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	453 (51%)	189 (50%)	118 (53%)	146 (52%)
Κορτικοστεροειδή από το στόμα	25 (3%)	9 (2%)	9 (4%)	7 (2%)
Συνδυασμός κορτικοστεροειδών από το στόμα + εισπνεόμενα	150 (17%)	43 (11%)	28 (7%)	79 (28%)
Βρογχοδιασταλτικά χωρίς στεροειδή	164 (19%)	112 (29%)	25 (11%)	27 (10%)
Στεροειδή χωρίς βρογχοδιασταλτικά	13 (1%)	7 (2%)	2 (1%)	4 (1%)
1 βρογχοδιασταλτικό + κορτικοστεροειδή	280 (32%)	41 (11%)	20 (9%)	219 (78%)
2 βρογχοδιασταλτικά + κορτικοστεροειδή	335 (38%)	193 (51%)	133 (60%)	9 (3%)
Κανένα φάρμακο	90 (10%)	28 (7%)	41 (19%)	21 (7%)

* μόνη ή σε συνδυασμό με στεροειδή

** μόνη ή σε συνδυασμό με βρωμιούχο ιπρατρόπιο ή/και στεροειδή

νόσημα φαίνεται στον πίνακα 2. Σχεδόν στα μισά παιδιά χορηγήθηκαν τουλάχιστον τρία φάρμακα και μάλιστα στο 7% περισσότερα από τρία. Η συχνότητα χορήγησης περισσότερων από δυο φάρμακα ήταν μεγαλύτερη στη βρογχολίτιδα (61%) (Πίνακας 2).

Εισαγωγή στο νοσοκομείο έγινε σε 75/881 (9%) παιδιά. Το ποσοστό των εισαγωγών σε σχέση με το νόσημα φαίνεται στον πίνακα 3. Η ανάλυση των εισαγωγών σε σχέση με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στα ΤΕΠ έδειξε ότι έγινε εισαγωγή σε 42/791 (5%) παιδιά που πήραν φάρμακα και 33/90 (37%) παιδιά που δεν πήραν κανένα φάρμακο ($p < 0,0001$). Οι εισαγωγές κατά νόση-

μα σε σχέση με τη χορήγηση φαρμάκων στα ΤΕΠ φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 3. Στις ομάδες του βρογχικού άσθματος και της βρογχολίτιδας, η συχνότητα εισαγωγών στους ασθενείς που δεν πήραν φάρμακα στα ΤΕΠ ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη των παιδιών που πήραν φαρμακευτική αγωγή ($p < 0,001$ και $p < 0,0001$, αντίστοιχα). Στην ομάδα της λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας η συχνότητα εισαγωγών ήταν, επίσης, μεγαλύτερη για εκείνα που δεν πήραν φάρμακα, αλλά λόγω του μικρού αριθμού των εισαγωγών η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 3).

Πίνακας 2. Αριθμός φαρμάκων που χορηγήθηκαν στους ασθενείς στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών.

	Σύνολο	Βρογχικό άσθμα	Βρογχολίτιδα	Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα
Αριθμός ασθενών	881	380 (43%)	221 (25%)	280 (32%)
Κανένα φάρμακο	90 (10%)	28 (7%)	41 (19%)	21 (7%)
1 φάρμακο	81 (9%)	41 (11%)	10 (5%)	30 (11%)
2 φάρμακα	297 (34%)	115 (30%)	36 (16%)	146 (52%)
3 φάρμακα	353 (40%)	166 (44%)	106 (48%)	81 (29%)
>3 φάρμακα	60 (7%)	30 (8%)	28 (13%)	2 (1%)

Πίνακας 3. Εισαγωγές σε σχέση με το νόσημα και τη χορήγηση φαρμάκων στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών.

	Σύνολο	Βρογχικό άσθμα	Βρογχολίτιδα	Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα
Αριθμός ασθενών	881	380 (43%)	221 (25%)	280 (32%)
Σύνολο εισαγωγών (n)	75 (9%)	15 (4%)	54 (24%)	6 (2%)
Πήραν φάρμακα (n)	791 (90%)	352 (93%)	180 (81%)	259 (93%)
Εισήχθηκαν	42 (5%)	9 (3%)	28 (16%)	5 (2%)
Δεν πήραν φάρμακα	90 (22%)	28 (7%)	41 (19%)	21 (8%)
Εισήχθηκαν	33 (37%)	6 (21%)	26 (63%)	1 (5%)
p*	<0.0001	<0.001	<0.0001	M.S.

* αναφέρεται στη διαφορά ως προς τη συχνότητα των εισαγωγών μεταξύ των ασθενών που πήραν φάρμακα και εκείνων που δεν πήραν.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τρία νοσήματα που μελετήσαμε παρουσιάζουν πολλά κοινά παθογενετικά χαρακτηριστικά, τα οποία μπορούν να δικαιολογήσουν τις μεγάλες ομοιότητες στον τρόπο αντιμετώπισης. Στη μελέτη μας, διαπιστώσαμε παρόμοια συχνότητα χορήγησης βρογχοδιασταλτικών (80%-91%) και κορτικοστεροειδών (63%-82%) και στις τρεις ομάδες των ασθενών. Υπήρχαν, ωστόσο, διαφορές ως προς το είδος των φαρμάκων που προτιμούνταν σε κάθε ομάδα. Στη λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα το κύριο βρογχοδιασταλτικό ήταν η εισπνεόμενη αδρεναλίνη (89%), ενώ στο άσθμα και τη βρογχολίτιδα η σαλβουταμόλη, μόνη ή σε συνδυασμό με το βρωμιούχο ιπρατρόπιο.

Στην πλειοψηφία των ασθενών με άσθμα κρίθηκε απαραίτητος ο συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων, αφού λιγότερο από το 1/5 των ασθενών έλαβε ένα ή καθόλου φάρμακα. Την επιλογή αυτή δικαιώνουν σε άρθρο τους οι Fernantes και Goldie¹¹, οι οποίοι επισημαίνουν ότι η μονοθεραπεία δεν μπορεί να εδραιωθεί ως ιδανική αντιμετώπιση του άσθματος, λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου. Οι β₂-διεγέρτες βραχείας διάρκειας, όπως η σαλβουταμόλη, αποτελούν κλασική επιλογή για την αντιμετώπιση των κρίσεων¹⁰. Στη μελέτη μας, β₂-διεγέρτες χορηγήθηκαν στο 86% των παιδιών με άσθμα, ενώ ο συνδυασμός τους με αντιχολινεργικό παράγοντα αποτέλεσε την επιλογή των γιατρών στα 2/3 των ασθενών με άσθμα. Όπως υποστηρίζουν οι Jacoby και Fryer¹², κατά τη διάρκεια των ασθματικών κρίσεων παρατηρείται αύξηση της χολινεργικής φόρτισης των αεροφόρων οδών, με αποτέλεσμα η χρήση αντιχολινεργικών παραγόντων, όπως το βρωμιούχο ιπρατρόπιο, να

συμβάλλει τα μέγιστα στην αντιμετώπιση των κρίσεων. Παρόλα αυτά, η χορήγησή τους ως μονοθεραπεία, είτε για επείγουσα αντιμετώπιση είτε η χρόνια χρήση τους για την πρόληψη των υποτροπών, κρίνεται ως μη ικανοποιητική¹¹. Αντίθετα, η προσθήκη τους στο συνδυασμό σαλβουταμόλης και κορτικοστεροειδών ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα εισαγωγών¹³. Η χορήγηση εισπνεόμενης αδρεναλίνης σε ένα ποσοστό, έστω μικρό, των παιδιών με βρογχικό άσθμα, μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η διαφορική διάγνωση μεταξύ της βρογχολίτιδας και του βρογχικού άσθματος δεν είναι πάντοτε δυνατή. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία ως προς τους ορισμούς, ιδιαίτερα της βρογχολίτιδας, και ότι το πρώτο επεισόδιο βρογχικού άσθματος μπορεί να εκληφθεί ως βρογχολίτιδα¹⁰.

Έπειτα από την επιβεβαίωση ότι η παθοφυσιολογία του άσθματος οφείλεται κατά κύριο λόγο στη φλεγμονή των βρόγχων, σε συνδυασμό βεβαίως με το βρογχόσπασμο, η χρήση των κορτικοειδών σημείωσε θεαματική άνοδο¹⁴. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία συστήνει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα σε παιδιά με ασθματική κρίση, ανάλογα με τη βαρύτητα της κρίσης και την προηγούμενη χορήγηση κορτικοστεροειδών, ενώ θεωρείται αμφίβολη η αποτελεσματικότητα των εισπνεόμενων στεροειδών¹⁰. Κορτικοστεροειδή, χρησιμοποιήθηκαν στα 2/3 περίπου των ασθενών, σχεδόν πάντα σε συνδυασμό με βρογχοδιασταλτικά. Ωστόσο, προτιμήθηκαν κατά κύριο λόγο τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βουδεζονίδη 0,25 mg/ml), παρά τις υπάρχουσες αντίθετες οδηγίες. Μάλιστα, σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, που αποτέλεσαν το 19% περίπου, έγινε ταυτόχρονα συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, όπως μεθυ-

λοπρεδνιζολόνης.

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι ιογενής λοίμωξη με συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) και χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις αλλοιώσεις με πιθανή συνυπάρχουσα σύσπαση των λειών μυϊκών ινών¹⁶. Θεωρητικά λοιπόν, η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει θέση στην αντιμετώπισή της¹⁵. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση β₂-διεγερτών βελτίωσε ελαφρά την κλινική εικόνα και την οξυγόνωση βρεφών με βρογχιολίτιδα^{17,18}. Αντίθετα, άλλες προγραμματισμένες μελέτες δεν έδειξαν κλινική βελτίωση με τη χορήγηση β₂ διεγερτών ούτε ελάττωση της συχνότητας εισαγωγών στο νοσοκομείο¹⁹. Παρά τις αντικρουόμενες απόψεις για τη χρησιμότητά τους, από τη μελέτη μας φαίνεται ότι στο 80% των βρεφών που προσκομίστηκαν στα ΤΕΠ με βρογχιολίτιδα χορηγήθηκαν βρογχοδιασταλτικά και συχνότερα β₂-διεγέρτες, όπως η σαλβουταμόλη. Αναφορικά με τη χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων στην οξεία βρογχιολίτιδα, το βρωμιούχο ιπρατρόπιο χορηγήθηκε ως επιπρόσθετο βρογχοδιασταλτικό μαζί με τη σαλβουταμόλη σε μεγάλο ποσοστό των βρεφών με βρογχιολίτιδα παρά το γεγονός ότι βιβλιογραφικά δεδομένα δεν δείχνουν κάποιο επιπρόσθετο πλεονέκτημα από την προσθήκη του²⁰. Αδρεναλίνη χορηγήθηκε σε λιγότερο μόνο στο 10% των παιδιών με βρογχιολίτιδα, αν και πολλές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση αδρεναλίνης σε εισπνοές είναι ασφαλής και αποτελεσματική, καθώς προκαλεί σημαντική κλινική βελτίωση και μάλιστα γρηγορότερα από τους β₂-διεγέρτες^{21,22}. Το μικρό ποσοστό χορήγησης αδρεναλίνης δείχνει ότι, στις περισσότερες περιπτώσεις της μελέτης μας, επρόκειτο για ήπιας ή μέτριας βαρύτητας βρογχιολίτιδα. Οι αντικρουόμενες απόψεις για τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών σε βρέφη με βρογχιολίτιδα έχουν αποδοθεί στη διαφορετική βαρύτητα της νόσου στις διάφορες μελέτες¹⁶. Τη διαφορά απόψεων προσπάθησε να λύσει μια συστηματική μετα-ανάλυση, που κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών στην οξεία βρογχιολίτιδα, ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, προκαλεί ελαφρά βραχυπρόθεσμη βελτίωση^{23,24}. Το συμπέρασμα αυτό συμπίπτει με τη γενική αίσθηση των παιδιάτρων ότι τα βρογχοδιασταλτικά πραγματικά βελτιώνουν την κλινική εικόνα στα περισσότερα βρέφη. Για το λόγο αυτό, τα βρογχοδιασταλτικά εξακολουθούν να χορηγούνται στα

περισσότερα βρέφη με βρογχιολίτιδα, όπως διαπιστώθηκε και από τα δικά μας αποτελέσματα, αλλά θα πρέπει η χρήση τους να περιοριστεί σε ένα μόνο φάρμακο. Έτσι, σύμφωνα με την Ελληνική Ομοφωνία, σε βρέφη με βρογχιολίτιδα μπορεί να χορηγηθεί δοκιμαστικά μια δόση β₂-διεγερτών και, αν υπάρξει ανταπόκριση, η χορήγησή τους να επαναληφθεί, ανάλογα με τις ανάγκες¹⁰.

Η χορήγηση στεροειδών μπορεί, θεωρητικά, να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας, γιατί η φλεγμονή των αεροφόρων αποτελεί την κύρια παθολογοανατομική βλάβη. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους στη νόσο αυτή δεν έχει τεκμηριωθεί^{20,25-29}. Παλαιότερες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν κάποιο ευνοϊκό αποτέλεσμα από τη χορήγηση στεροειδών από το στόμα²⁵⁻²⁸. Αντίθετα, πρόσφατη τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σε 70 βρέφη που επισκέφθηκαν τα ΤΕΠ για βρογχιολίτιδα έδειξε σημαντικά μικρότερη συχνότητα εισαγωγών για τα βρέφη που πήραν δεξαμεθαζόνη από το στόμα συγκριτικά με εκείνα που πήραν αδρανές φάρμακο (placebo)²⁰. Επιπλέον, η ίδια μελέτη έδειξε σημαντική κλινική βελτίωση στις 4 ώρες αλλά όχι στις 7 ημέρες μετά τη χορήγηση των φαρμάκων. Παρόμοια, πρόσφατη μετα-ανάλυση έδωσε ενδείξεις σημαντικά μεγαλύτερης βελτίωσης σε νοσηλευόμενα βρέφη που πήραν στεροειδή συγκριτικά με εκείνα που δεν πήραν²⁹. Για τη χορήγηση εισπνεόμενων στεροειδών κατά την οξεία φάση της βρογχιολίτιδας υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα, τα οποία δεν δείχνουν κάποιο βραχυχρόνιο ή μακροχρόνιο ευνοϊκό αποτέλεσμα³⁰. Σύμφωνα με την Ελληνική Ομοφωνία για τη βρογχιολίτιδα η χρήση των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία προηγουμένως υγιών βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα πρέπει να αποθαρρύνεται¹⁰. Στη μελέτη μας, η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν ήταν σύμφωνη με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ή τις συστάσεις της Ελληνικής Ομοφωνίας, καθώς χορηγήθηκαν ως επείγουσα θεραπευτική αγωγή σε περισσότερο από τα 2/3 των βρεφών με βρογχιολίτιδα, και κυρίως εισπνεόμενα (66%), ενώ στο 13% χορηγήθηκαν ταυτόχρονα εισπνεόμενα και συστηματικά. Η κατάχρηση κορτικοστεροειδών εν μέρει θα μπορούσε να αποδοθεί στη δυσκολία των εφημερευόντων να αποκλείσουν την πιθανότητα του βρογχικού άσθματος σε βρέφη με υποτροπές βρογχιολίτιδας, λόγω της μη ύπαρξης ομοφωνίας ως προς τον ορισμό της. Ταυτόχρονα, όμως, επισημαίνει την ανάγκη για καλύτερη ενημέρωση των παιδιάτρων,

Σημαντικό βήμα προς την κατεύθυνση αυτή αποτελεί η έκδοση από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία της Ελληνικής Ομοφωνίας για την αντιμετώπιση των νοσημάτων του αναπνευστικού στα οποία αναφέρεται η μελέτη μας, η οποία δημοσιεύτηκε 2 χρόνια μετά από το χρονικό διάστημα της μελέτης.

Η λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα ήταν η δεύτερη σε συχνότητα αναπνευστική νόσος που οδήγησε τα παιδιά στα ΤΕΠ. Παλαιότερα, για την αντιμετώπισή της είχε χρησιμοποιηθεί η εισπνοή αέρα εμπλουτισμένου σε υδρατμούς, αλλά η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί^{16,31}. Η αδρεναλίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής και η δράση της διαρκεί για διάστημα περίπου 2 ωρών, μετά από το οποίο μπορεί η νόσος να υποτροπιάσει^{10,32,33}. Στο 89% των παιδιών που προσκομίστηκαν στα ΤΕΠ με λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα χορηγήθηκε αδρεναλίνη με εισπνοές, ενώ το 81% πήρε επιπρόσθετα και στεροειδή. Υπάρχουν πολλά δεδομένα που δείχνουν ότι όλα τα παιδιά που προσκομίζονται στα εξωτερικά ιατρεία για λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα πρέπει να παίρνουν άμεσα κορτικοστεροειδή. Με την τακτική αυτή η εξέλιξη είναι σημαντικά καλύτερη και ελαττώνονται σημαντικά οι εισαγωγές σε νοσοκομείο³³⁻³⁶. Η δεξαμεθαζόνη θεωρείται ως φάρμακο εκλογής. Στη μελέτη μας χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη σε λιγότερο από το 1/3 των παιδιών με λαρυγγίτιδα, ενώ παρατηρήθηκε μια κατάχρηση των εισπνεόμενων στεροειδών, που χορηγήθηκαν σχεδόν στα 4/5 των παιδιών. Βεβαίως, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι επίσης αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας³⁷⁻³⁹ και η προσθήκη τους σε παιδιά που παίρνουν δεξαμεθαζόνη ενισχύει την απάντηση στη δεξαμεθαζόνη³⁵. Έτσι, η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία συστήνει τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης από το στόμα στην οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, και σε μέτρια ή σοβαρή νόσο το συνδυασμό της με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή¹⁰.

Από τη μελέτη μας φαίνεται ότι το ποσοστό εισαγωγών στα παιδιά στα οποία δεν χορηγήθηκε κανένα φάρμακο στα εξωτερικά ιατρεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από εκείνο των παιδιών στα οποία χορηγήθηκαν φάρμακα. Αυτή η διαφορά ήταν σημαντική ($p < 0,0001$) στα βρέφη και παιδιά που προσκομίστηκαν για άσθμα ή βρογχιολίτιδα. Τα αποτελέσματα αυτά, αν και είναι ενδεικτικά της αποτελεσματικότητας της επείγουσας χορήγησης θεραπευτικής αγωγής στα ΤΕΠ, ως προς τη

μείωση της συχνότητας εισαγωγών στο νοσοκομείο, πρέπει να εκτιμηθούν με επιφύλαξη, γιατί η μελέτη δεν προγραμματίστηκε για να απαντήσει σε ένα τέτοιο ερώτημα. Έτσι, είναι πιθανό ότι σε ορισμένα βρέφη που η κατάστασή τους θεωρήθηκε πολύ σοβαρή έγινε άμεση εισαγωγή, χωρίς προηγουμένως να γίνει προσπάθεια φαρμακευτικής αντιμετώπισης στα ΤΕΠ. Ορισμένες μεμονωμένες μελέτες αλλά και μετα-ανάλυσεις δείχνουν ότι τα βρογχοδιασταλτικά δεν επηρεάζουν τη συχνότητα εισαγωγών στο νοσοκομείο παιδιών με βρογχιολίτιδα^{19,23}, ενώ άλλες δείχνουν ότι ο συνδυασμός β₂ διεγερτών και κορτικοστεροειδών ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα εισαγωγών βρεφών και παιδιών με βρογχικό άσθμα ή βρογχιολίτιδα^{13,20}.

Συμπεραίνουμε ότι η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, σε παιδιά που προσέρχονται στα ΤΕΠ για άσθμα ή λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, βρίσκεται μέσα στο πλαίσιο των οδηγιών της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας αλλά δεν γίνεται σωστή χρήση των κορτικοστεροειδών. Επιπλέον, η αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας, για την οποία άλλωστε δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία ως προς την κατάλληλη αγωγή, δεν είναι πάντοτε σύμφωνη με τις υπάρχουσες οδηγίες. Χαρακτηριστική είναι η κατάχρηση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε όλες τις ομάδες ασθενών, η οποία προφανώς οφείλεται στην εντύπωση ότι τα φάρμακα που χορηγούνται από την αναπνευστική οδό έχουν ταχύτερη δράση. Η συνεχής ενημέρωση των παιδιάτρων στα νέα επιστημονικά δεδομένα και η καθιέρωση θεραπευτικών πρωτοκόλλων, που να στηρίζονται στα δεδομένα της τεκμηριωμένης ιατρικής και τις οδηγίες της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, θα συμβάλει σε μια πιο ορθολογιστική χρήση της φαρμακευτικής αγωγής για τα παραπάνω νοσήματα του αναπνευστικού στα ΤΕΠ. Έτσι, όχι μόνο θα επέρχεται ταχύτερη ανακούφιση από τα συμπτώματα και θα μειωθεί η συχνότητα εισαγωγών στο νοσοκομείο αλλά και θα περιοριστεί η κατάχρηση φαρμάκων και το κόστος που αυτή συνεπάγεται. Βεβαίως, το γεγονός ότι η μελέτη μας προέρχεται από ένα μόνο ΤΕΠ στο νομό Θεσσαλονίκης και αναφέρεται σε ένα μόνο έτος περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής γενικότερων συμπερασμάτων. Αν παρόμοιες μελέτες γίνουν σε όλα τα ΤΕΠ της Βόρειας Ελλάδας, είναι πολύ πιθανό να εξαχθούν παρόμοια συμπεράσματα, καθώς το κέντρο προέλευσης της μελέτης αυτής αποτελεί μια από τις κοιτίδες προέλευσης παιδιάτρων στη Βόρεια Ελλάδα.

SUMMARY

Treatment of children with asthma, bronchiolitis or laryngotracheobronchitis at the emergency room

Agakides C., Emboriadou M., Magnissali C., Chaidopoulou K., Kougioumtzidou M., Telioussis A.

4th Department of Pediatrics, "AHEPA" Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

*The aim of this study was to investigate treatment regimens of bronchial asthma, bronchiolitis and laryngotracheobronchitis at a pediatric emergency room. This is a retrospective study of children with bronchial asthma, bronchiolitis or laryngotracheobronchitis who presented to the pediatric emergency room of a tertiary care teaching hospital over a 12month period (year 2001). The demographic characteristics, diagnosis and treatment were recorded. During the study period, 881 children with the above mentioned respiratory disorders were examined. It was found that bronchodilators were administered to 89% of them, corticosteroids (inhaled or systemic) to 71%; a combination of bronchodilators and corticosteroids was used in 70% of the patients. The most commonly used bronchodilators were nebulized epinephrine in patients with laryngotracheobronchitis (90%) and salbutamol alone or in combination with ipratropium bromide in those with asthma or bronchiolitis (86% and 70%, respectively). Forty seven per cent of the children received 3 or more medications. We conclude that treatment of asthma and laryngotracheobronchitis with bronchodilators is in accordance with the guidelines of the Hellenic Thoracic Society; inappropriate use of inhaled steroids is though observed. Bronchiolitis is not consistently treated according to current guidelines. **Pneumon 2004, 17(3):311-318.***

Key words: *respiratory infections, bronchodilators, steroids, asthma, bronchiolitis.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Asher MI. Infections of the upper Respiratory tract. In: Taussig LM, Laudau LI, Eds, Pediatric Respiratory Medicine. St Louis, The CV Mosby Co 1999; 530-547.
2. Von Mutius E, Morgan WJ. Acute, chronic and wheezy bronchiolitis. In: Taussig LM, Laudau LI, Eds, Pediatric Respiratory Medicine. St Louis, The CV Mosby Co 1999; 547-56.
3. Denny FW. Acute lower respiratory tract infections. General considerations. In: Taussig LM, Laudau LI, Eds, Pediatric Respiratory Medicine. St Louis, The CV Mosby Co 1999; 556-572.
4. Everard ML. Acute bronchiolitis and pneumonia in infancy resulting from the respiratory syncytial virus. In: Taussig LM, Laudau LI, Eds, Pediatric Respiratory Medicine. St Louis, The CV Mosby Co 1999; 580-595.
5. Miller MA, Beu-Ami T, Daum RS. Bacterial pneumonia in neonates and older children. In: Taussig LM, Laudau LI, Eds, Pediatric Respiratory Medicine. St Louis, The CV Mosby Co 1999; 595-664.
6. Herendeen NE, Szilagy PG. Infection of the upper respiratory tract. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds, Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, W.B. Saunders Co 2000; 1261-1266.
7. Orenstein DM. Acute inflammatory upper airway obstruction. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds, Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, W.B. Saunders Co 2000; 1274-1279.
8. Turner TWS, Evered LM. Are bronchodilators effective in bronchiolitis? *Ann Emerg Med* 2003, 42:709-711.
9. Nelson R. Bronchiolitis drugs lack convincing evidence of efficacy. *Lancet* 2003; 361:939.
10. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Ελληνικές Ομοφωνίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθματικού παροξυσμού, οξείας βρογχιολίτιδας, οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας. Αθήνα 2003.
11. Fernandes LB, Goldie RG. The single mediator approach to asthma therapy: is it so unreasonable? *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:251-256.
12. Jacoby DB, Fryer AD. Anticholinergic therapy for airway diseases. *Life Sciences* 2001; 68: 2565-2572.
13. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1030-1035.
14. de Blic J, Scheinmann P. Early use of inhaled corticosteroids in infancy. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1:368-371.

15. Tinkelman D. Beta agonists: present use and controversies. *Respir Immunol* 1998; 149:197-200.
16. Wright RB, Pomerantz WJ, Luria JW. New approaches to respiratory infections in children. Bronchiolitis and Croup. *Emerg Med Clin N Am* 2002; 20: 93-114.
17. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp Lj, McDowell Iw, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991; 118:807-811.
18. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem G, Bentur L, Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990; 117:633-637.
19. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2003; 142:509-514.
20. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, Dick PT. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 140:27-32.
21. Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chemick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993; 122:145-151.
22. Reijonen TM, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Renes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:686-692.
23. Kellner J, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:1166-1172.
24. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wand EEL. Bronchodilator therapy in bronchiolitis. In: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software, 1998.
25. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9:181-185.
26. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Sagal E, Kiderman A, Branski D, Kerem E. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:162-166.
27. Law BJ, DeCharvalho V. Pediatric investigators collaborative network on infections in Canada. Respiratory syncytial virus infection in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:659-663.
28. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, ListernickR. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348:292-295.
29. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummins P, Davis RL. Systemic corticosteroid in infant bronchiolitis: a metaanalysis. *Pediatrics* 2000; 105:E44
30. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, Dassu D, Mason SA, Philips A, Eglin R, Graham M, Chetcuti A, Chatrath M, Hudson N, Thomas A, Chetcuti PA. Randomized placebo controlled trial of nebulized corticosteroids in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82:126-130
31. Lebecque P. Childhood croup. *Arch Pediatr* 1999; 6:768-774
32. Kristjansson S, Berg-Kelly K, Winso E. Inhalation of racemic adrenaline in the treatment of mild and moderately severe croup: Clinical symptoms score and oxygen saturation measurements for the evaluation of treatment effects. *Acta Paediatr* 1994; 83:1156-60.
33. Ledwith CA, Shea LM, Mauro RD. Safety and efficacy of nebulized racemic epinephrine in conjunction with oral dexamethasone and mist in the outpatient treatment of croup. *Ann Emerg Med* 1995; 25:331-37.
34. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, Hadfield P, Mundy ME, Schuh S. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. *N Engl J Med* 1998; 339:498-503.
35. Klassen TP, Watters LK, Feldman ME, Sutcliffe T, Rowe PC. The efficacy of nebulized budesonide in dexamethasone treated outpatients with croup. *Pediatrics* 1996; 97: 463-466.
36. Geelhoed GC, Macdonald WBG. Oral dexamethasone in the treatment of croup: 0.15 mg/kg versus 0.3 mg/kg versus 0.6 mg/kg. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:362-368.
37. Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M, Allen H, Cooper P, Van Asperen P. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics* 1996; 5:722-725.
38. Godden CW, Campbell MJ, Hussey M, Cogswell JJ. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. *Arch Dis Child* 1997; 76:155-158.
39. Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S. Treatment of croup with nebulized steroid (budesonide): A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dis Child* 1993; 68:352-355.

Εμφύτευση καρκίνου στο θωρακικό τοίχωμα μετά από παρακέντηση με λεπτή βελόνη

Θ. Δόσιος,
Χρ. Χατζηαντωνίου

Θωρακοχειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείου Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

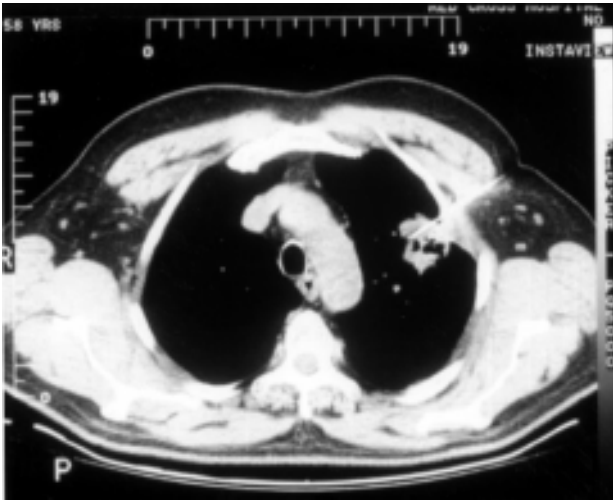
Λέξεις κλειδιά: διαδερμική παρακέντηση με βελόνη, καρκίνος πνεύμονα, θωρακικό τοίχωμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Περιγράφεται ασθενής με μη μικροκυτταρικό βρογχογενές καρκίνωμα, ο οποίος ανέπτυξε εμφύτευση καρκίνου στο θωρακικό τοίχωμα μετά από παρακέντηση της πνευμονικής βλάβης με βελόνη. Υποσημαίνεται ότι αυτή η αναμφισβήτητη χρησιμη και φαινομενικώς αθώα διαγνωστική μέθοδος είναι δυνητικώς επικίνδυνη. Γι' αυτό πρέπει να εφαρμόζεται μόνον επί των ασθενών, για τους οποίους αναμένεται ότι το αποτέλεσμα της εξέτασης θα τροποποιήσει την απόφαση του θεράποντος ιατρού για την αντιμετώπισή τους. Η διαδερμική παρακέντηση πνευμονικής βλάβης με λεπτή βελόνη υπό τον έλεγχο υπολογιστικού τομογράφου εφαρμόζεται συχνά σε αρρώστους, που εμφανίζουν αγνώστου αιτιολογίας όζον του πνεύμονα. Όμως, και αυτή η διαγνωστική μέθοδος δεν είναι άμοιρη κινδύνων για τον ασθενή. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς, ο οποίος ανέπτυξε όγκο στο θωρακικό τοίχωμα συνεπεία εμφύτευσης μετά από παρακέντηση καρκίνου του πνεύμονα με λεπτή βελόνη. *Πνεύμων 2004, 17(3):327-331.*

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Άνδρας 57 ετών, βαρύς καπνιστής με 65 πακέτα-έτη, χωρίς συμπτώματα, εμφάνισε σκίαση στον αριστερό άνω λοβό του πνεύμονα σε τυχαία ακτινογραφία θώρακος τον Ιανουάριο 2002. Η Υπολογιστική Τομογραφία έδειξε κοιλοτική εξεργασία στον αριστερό άνω λοβό του πνεύμονα, με συμπαγή στοιχεία και με ανώμαλη παρυφή. Η προ έτους ακτινογραφία θώρακος δεν έδειχνε παθολογικά ευρήματα. Η αντικειμενική εξέταση και ο συνήθης παρακλινικός έλεγχος δεν αποκάλυψαν άλλα παθολογικά ευρήματα. Από τις μικροβιολογικές και βιοχημικές εξετάσεις ιδιαίτερα αναφέρονται: Γενική αίματος: Hb 14,5gr%, λευκά 6100/μl με πολυμορφοπύρρηνα 63%, λεμφοκύτταρα 32% και μονοπύρρηνα 4,3%, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών 12 mm, CRP (-), αντίδραση Mantoux (-). Η βρογχοσκόπηση δεν ήταν διαγνωστική. Έγινε παρακέντηση της βλάβης με λεπτή βελόνη (Εικόνα 1), η οποία έθεσε τη διάγνωση του μη μικροκυτταρι-

Αλληλογραφία:
Θεοδόσιος Δόσιος
Χειρουργός Θώρακος, Χατζηγιάννη Μέξη 2 και
Λεωφ. Βας. Σοφίας, 115 28 Αθήνα,
Τηλ: 210 7247 000, Fax: 210 6525 184,
e-mail: dosiosth@internet.gr

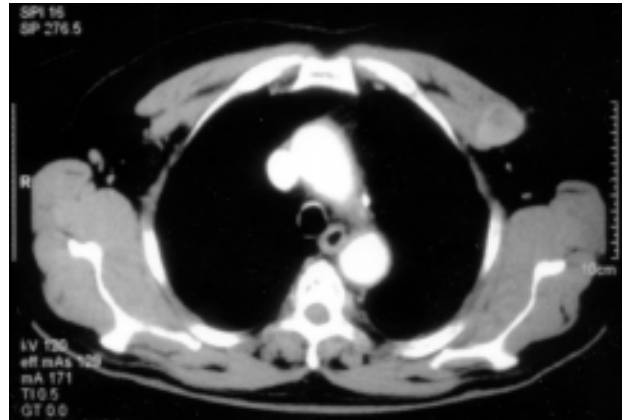


Εικόνα 1. Προεγχειρητική υπολογιστική τομογραφία του αρρώστου. Απεικονίζεται κοιλοτική βλάβη με ανώμαλη παρρηή στον αριστερό άνω λοβό του πνεύμονα. Λεπτή μεταλλική βελόνη έχει τοποθετηθεί διαδερμικώς. Το άκρο της βελόνης έχει εισέλθει εντός της βλάβης.

κού καρκίνου του πνεύμονα. Ο απεικονιστικός έλεγχος δεν έδειξε δευτεροπαθείς εντοπίσεις της νόσου στο μεσοθωράκιο ούτε στα όργανα εκτός του θώρακα. Τον Μάρτιο 2003 ο ασθενής παραπέμφθηκε σε μας και υποβλήθηκε σε αριστερά άνω λοβεκτομή του πνεύμονα. Η μετεγχειρητική πορεία του ήταν ομαλή. Η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε αδενοπλακώδες καρκίνωμα T₂N₀M₀, Σταδίου Ιβ.

Έκτοτε ο ασθενής παρέμεινε χωρίς συμπτώματα μέχρι τον Μάρτιο 2003, οπότε άρχισε να παραπονείται για πόνο στο αριστερό ημιθωράκιο. Το Υπερηχογράφημα και η Υπολογιστική Τομογραφία (Εικόνα 2), έδειξαν μάζα του θωρακικού τοιχώματος διαμέτρου 1,2 εκ., που εντοπιζόταν ακριβώς στη θέση, όπου είχε εισαχθεί προ 14μήνου η βελόνη παρακέντησης του όγκου του πνεύμονα. Η μάζα διηθούσε εν μέρει τον μείζονα και τον ελάσσονα θωρακικό μυ και για το λόγο αυτό, ο ασθενής προσήλθε εκ νέου στο νοσοκομείο.

Κατά την εισαγωγή του, η αντικειμενική εξέταση του αρρώστου έδειξε άνδρα 58 ετών σε καλή γενική κατάσταση, ο οποίος είχε μεγάλο φόβο για τη ζωή του. Οι πνεύμονες ήταν καθαροί κατά την επίκρουση και ακρόαση. Στο έξω χείλος του αριστερού μείζονος θωρακικού μυός και αντιστοίχως προς τη μεσότητα αυτού υπήρχε μάζα διαμέτρου 1,5 περίπου εκ., εξαιρετικά ευαίσθητη

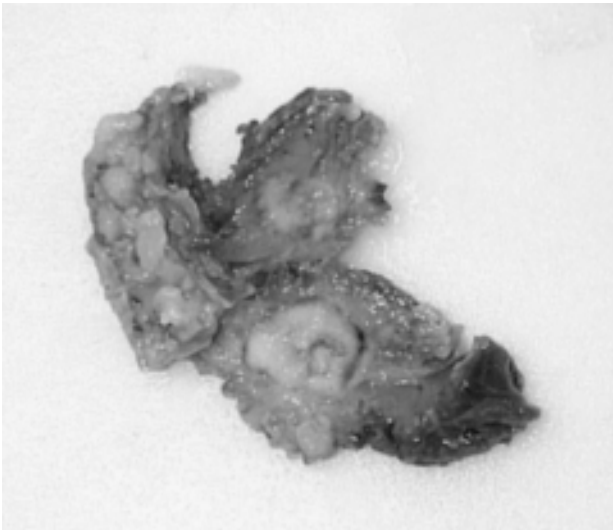


Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία του αρρώστου έναν χρόνο μετά την παρακέντηση της πνευμονικής βλάβης με βελόνη. Παρατηρείται μάζα εκ μαλακών ιστών, διαμέτρου 12 χιλμ., εντός του αριστερού μείζονος θωρακικού μυός. Η μάζα εντοπίζεται ακριβώς στην πορεία, που είχε ακολουθήσει προ έτους η βελόνη παρακέντησης της πνευμονικής βλάβης.

κατά την ψηλάφηση. Δεν υπήρχαν ψηλαφητοί λεμφαδένες στον τράχηλο, στις μασχάλες και στους βουβώνες. Η κοιλιά ήταν μαλακή, ανώδυνη, ευπίεστη. Δεν εψηλαφώντο μάζες στην κοιλιακή χώρα. Το ήπαρ και ο σπλήνας ήταν απηλάφητα. Η λοιπή αντικειμενική εξέταση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο συνήθης προεγχειρητικός παρακλινικός έλεγχος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν έδειξαν άλλη βλάβη πλην εκείνης που έχει ήδη περιγραφεί.

Ο ασθενής χειρουργήθηκε και υποβλήθηκε σε ριζική εκτομή της μάζας του θωρακικού τοιχώματος (Εικόνα 3) και λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης. Η εκτομή της μάζας συνίστατο σε αφαίρεση κυλινδρικού τεμαχίου ιστών κατά μήκος της νοητής πορείας της βελόνης βιοψίας, το οποίο περιελάμβανε το δέρμα, το υποδόριο, τους μυς, την υποκείμενη πλευρά και τον τοιχωματικό υπεζωκότα, και η διάμετρός του εκτεινόταν 2 εκ. πέραν του ψηλαφητού ορίου της μάζας. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή. Η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε μεταστατικό αδενοπλακώδες καρκίνωμα εξαιρεθέν επί υγιούς. Στο παρασκευάσμα παρλαμβάνονταν και 28 μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Όλοι οι αφαιρεθέντες λεμφαδένες ήταν ελεύθεροι μεταστάσεων.

Ο ασθενής εξήλθε από το Νοσοκομείο σε καλή γενική κατάσταση. Του συνεστήθη να βρίσκεται υπό την πα-



Εικόνα 3. Μακροσκοπική εικόνα του χειρουργικού παρασκευάσματος εξαίρεσης του όγκου που εμφυτεύθηκε στο θωρακικό τοίχωμα. Ο όγκος, ο οποίος έχει διαταμεί, περιβάλλεται από μυϊκή μάζα.

ρακολούθησή μας ανά τετράμηνο. Ο κλινικός και παρακλινικός έλεγχος δεν έχει αποκαλύψει τοπική ή μακρυσμένη υποτροπή της νόσου 10 μήνες μετά την εγχείρηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διαδερμική παρακέντηση πνευμονικής βλάβης με λεπτή βελόνη υπό τον έλεγχο υπολογιστικού τομογράφου είναι μία διαγνωστική μέθοδος, κατά την οποία λαμβάνουμε υλικό για να θέσουμε κυτταρολογική διάγνωση της βλάβης ή των βλαβών του πνεύμονα. Δοθέντος ότι ποσοστό 10%-20% των βρογχογενών καρκινωμάτων εμφανίζεται αρχικώς με τη μορφή του μονήρους πνευμονικού όζου¹, στην καθ' ημέραν πράξη η εξέταση γίνεται συνήθως για να δοθεί απάντηση στο ερώτημα: είναι η βλάβη κακοήθης;

Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι 73%-88%, η ευαισθησία 74%-82% και η ειδικότητα εγγίζει το 100%²⁻⁵. Αυτό σημαίνει ότι, αν η παρακέντηση αποδώσει κακοήθη κύτταρα, τίθεται σχεδόν με βεβαιότητα η διάγνωση της κακοηθείας. Στις πλείστες των δημοσιεύσεων οι ψευδώς θετικές κυτταρολογικές διαγνώσεις είναι σπανιότατες αν και έχει αναφερθεί ψευδώς θετική κυτταρολογική διάγνωση σε ποσοστό 4,8% των απαντή-

σεων⁶. Εάν το υλικό, που έχει ληφθεί από την παρακέντηση της βλάβης, είναι “ύποπτο για κακοήθεια”, θεωρούμε ότι υπάρχουν πολλές πιθανότητες κακοηθείας, ενώ, αν η παρακέντηση αποδώσει υλικό με καλοήθη χαρακτηριστικά, η πιθανότητα ύπαρξης κακοηθείας μειώνεται μεν αλλά δεν εξαλείφεται. Συχνά η μέθοδος εφαρμόζεται ανεξαρτήτως της πιθανότητας κακοηθείας, οπότε είναι αμφίβολο κατά πόσον τροποποιεί την κλινική απόφαση για αντιμετώπιση και κυρίως για χειρουργική εκτομή της βλάβης. Υπάρχουν δημοσιεύσεις^{4,5} που αναφέρουν ότι οι πληροφορίες που προέκυψαν από τη διαδερμική παρακέντηση πνευμονικών όζων, σπανίως κατέληξαν στην τροποποίηση της απόφασης για αντιμετώπιση των ασθενών.

Η συχνή χρήση ή και κατάχρηση της μεθόδου εξηγείται ίσως από το γεγονός ότι η εξέταση είναι απλή, εύκολη και σχετικώς ασφαλής. Η θνητότητα που τη συνοδεύει, υπολογίζεται στο 0,02%⁷. Από τις επιπλοκές, η συνηθέστερη είναι ο ιατρογενής πνευμοθώρακας, που εμφανίζεται στους 50%-60% των αρρώστων. Για την αντιμετώπιση αυτού του πνευμοθώρακα απαιτείται νοσηλεία του ασθενούς σε Νοσοκομείο ή κλειστή παροχέτευση του θώρακα στις 20%-50% των περιπτώσεων^{2,5}. Ολιγότερο συχνά εμφανίζονται η αιμόπτυση και η ενδοθωρακική αιμορραγία. Αυτές οι επιπλοκές συνήθως είναι ήπιες και υποχωρούν χωρίς ιδιαίτερη θεραπεία ή με ελάχιστη θεραπευτική παρέμβαση. Πολύ σπανιότερες αλλά και πολύ σοβαρότερες επιπλοκές είναι η εμβολή της συστηματικής κυκλοφορίας με αέρα και η εμφύτευση όγκου του πνεύμονα στο θωρακικό τοίχωμα^{9,10}, οι οποίες θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου είτε αμέσως είτε μετά από παρελθούσα ορισμένου χρόνου από τη διενέργεια της παρακέντησης.

Εμφύτευση καρκίνου του πνεύμονα στο θωρακικό τοίχωμα μετά από παρακέντηση πνευμονικής βλάβης με λεπτή βελόνη παρατηρείται σε λιγότερους από 1% των ασθενών που υποβάλλονται στην εξέταση^{11,12}, σύμφωνα μάλιστα με ορισμένες δημοσιεύσεις η συχνότητα εμφάνισης αυτής της ιατρογενούς επιπλοκής είναι 0,02%¹⁰. Η εμφύτευση του όγκου αποκαλύπτεται συνήθως 2 έως 16 μήνες μετά τη διενέργεια της βιοψίας. Η κύρια εκδήλωση των αρρώστων είναι ψηλαφητή μάζα στο θωρακικό τοίχωμα^{12,13}. Προς το παρόν δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Οι περισσότεροι πάντως συγγραφείς συνιστούν

ευρεία εκτομή της βλάβης και, εάν ο όγκος εντοπίζεται εγγύς της μασχάλης, λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης¹¹⁻¹⁴. Οι Kim και συνεργάτες¹³, οι οποίοι δημοσίευσαν μία από τις μεγαλύτερες σειρές επί του θέματος, συνέλεξαν εντός 11 ετών 9 ασθενείς με εμφύτευση καρκίνου του πνεύμονα στο θωρακικό τοίχωμα μετά από παρακέντηση πνευμονικής βλάβης με βελόνη. Εκ των 9 ασθενών σε 8 έγινε ευρεία εκτομή του εμφυτευθέντος όγκου και από αυτούς σε 6 έγινε και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή στο σημείο εκτομής της εμφύτευσης και απ' αυτούς 2 υποβλήθηκαν σε εκτομή και της υποτροπής.

Ο άρρωστος, που παρουσιάζεται σ' αυτό το άρθρο, είναι άνδρας, βαρύς καπνιστής, χωρίς συμπτώματα, με κοιλοτική εξεργασία στον πνεύμονα, η οποία δεν υπήρχε σε προηγούμενη ακτινογραφία θώρακος. Στη διαφορική διάγνωση μπορούν να περιληφθούν ο καρκίνος, η φυματίωση, το απόστημα, η μυκητίαση και η νόσος του Wegener. Οι θεράποντες ιατροί θεώρησαν απαραίτητο να προβούν σε παρακέντηση της πνευμονικής βλάβης με βελόνη, προφανώς διότι πίστευαν ότι η εξέταση θα έθετε ενδεχομένως τη διάγνωση φλεγμονώδους εξεργασίας, οπότε ο ασθενής θα απέφευγε τη χειρουργική επέμβαση. Βέβαια, θα μπορούσε να υποστηριχθεί και η αντίθετη άποψη, ότι δηλαδή η διενέργεια της παρακέντησης ήταν περιττή, διότι, ακόμη και αν στην εξέταση δεν βρισκόταν κακοήθη κύτταρα, ο ασθενής θα έπρεπε να οδηγηθεί στο χειρουργείο, διότι η πιθανότητα του καρκίνου δεν ήταν δυνατόν να αποκλεισθεί. Πάντως, αυτή η εξέταση στον συγκεκριμένο ασθενή έθεσε μεν προεγχειρητικώς τη διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου αλλά συγχρόνως είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη δεύτερου καρκινώματος στο θωρακικό τοίχωμα. Η

πρόγνωση αυτού του δεύτερου καρκινώματος είναι μάλλον χειρότερη από την πρόγνωση του βρογχογενούς καρκίνου.

Οπωσδήποτε, δεν είναι δυνατόν εξ αιτίας της επιπλοκής που παρουσιάστηκε σε έναν άρρωστο, να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι αυτή η εξέταση πρέπει να εγκαταλειφθεί. Ουδείς αμφισβητεί ότι η παρακέντηση αδιάγνωστης πνευμονικής βλάβης με λεπτή βελόνη υπό τον έλεγχο υπολογιστικού τομογράφου είναι πολύτιμη διαγνωστική μέθοδος. Είναι όμως λογικό να υποστηριχθεί ότι η κατάχρησή της πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να προκύψουν επιπλοκές, μερικές από τις οποίες θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου. Γι' αυτόν το λόγο η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία συνιστά να εφαρμόζεται η μέθοδος μόνον επί των ασθενών, για τους οποίους αναμένεται ότι το αποτέλεσμα της εξέτασης θα τροποποιήσει την απόφαση των θεράποντων ιατρών για την αντιμετώπιση των αρρώστων¹⁵. Πάντως η ίδια Εταιρεία προσθέτει ότι "η πείρα και η ορθή κλινική κρίση καθορίζουν τη χρήση (της μεθόδου) σε συγκεκριμένες περιπτώσεις"¹⁵.

Στην καθ' ημέραν πράξη ο κλινικός γιατρός πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη του αφ' ενός ότι η διαδερμική παρακέντηση πνευμονικού όζου με λεπτή βελόνη υπό τον έλεγχο υπολογιστικού τομογράφου δεν θέτει πάντοτε τη διάγνωση και δεν βοηθάει πάντοτε στην αντιμετώπιση του αρρώστου και αφ' ετέρου ότι η μέθοδος δεν είναι άμοιρη κινδύνων. Γι' αυτούς τους λόγους, στις περιπτώσεις κατά τις οποίες το αποτέλεσμα της εξέτασης δεν πρόκειται να επηρεάσει την απόφασή του για την αντιμετώπιση του αρρώστου, είναι προτιμότερο να αποφεύγει τη μέθοδο.

SUMMARY

Chest wall implantation of tumor after percutaneous transthoracic fine-needle aspiration cytology

Dosios Th., Chatziantoniou Chr.

Division of Thoracic Surgery, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

A patient with non small-cell bronchogenic carcinoma, who underwent percutaneous transthoracic fine-needle aspiration cytology under the guidance of computed tomography, is presented. The patient developed implantation of the tumor in the muscles of the chest wall one year after the fine-needle aspiration cytology. It is emphasized that this diagnostic method should be applied only on patients for

whom it is expected that the therapeutic decision will change on the basis of the cytological diagnosis.

Pneumon 2004, 17(3):327-331.

Key words: percutaneous transthoracic aspiration, lung cancer, thoracic wall

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Month* 1991; 37:271-318.
2. Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, Gupta S, Ahrar K, Morello FA, Hicks ME. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (=1cm) pulmonary lesions. *Radiology* 2002; 225:823-828.
3. Anderson JM, Murchison J, Patel D. CT-guided lung biopsy: factors influencing diagnostic yield and complication rate. *Clin Radiol* 2003; 58:791-797.
4. Larscheid RC, Thorpe PE, Scott WJ. Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest* 1998; 114:704-709.
5. Odel MJ, Reid KR. Does percutaneous fine needle aspiration biopsy aid in the diagnosis and surgical management of lung masses? *Can J Surg* 1999; 42:297-301.
6. Milman N, Faurschou P, Grode G. Diagnostic yield of transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in 103 patients with peripheral circumscribed pulmonary lesions. *Respiration* 1995; 62:1-3
7. Greene RE. Transthoracic needle aspiration biopsy. In: Athanasoulis CA, Pfister RC, Greene RE, Roberston GH, editors. *Interventional Radiology*. Philadelphia: WB Saunders; 1982(pp 587-634).
8. Tolly TL, Feldmeier JE, Czarneski D. Air embolism complicating percutaneous lung biopsy. *Am J Roentgenol* 1988; 150:555-556.
9. Wong RS, Ketai L, Temes RT, Follis FM, Ashby R. Air embolus during complicating transthoracic percutaneous needle biopsy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1010-1011.
10. Sinner WN, Zajicek J. Implantation metastasis after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. *Acta Radiol Diagn (Stockholm)* 1976; 17:473-480.
11. Seyfer AE, Walsh DS, Graeber GM, Nuno IN, Eliasson AH. Chest wall implantation of lung cancer after thin-needle aspiration biopsy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:284-286.
12. Sawabata N, Ohta M, Maeda H. Fine-needle aspiration cytologic technique for lung cancer has a high potential of malignant cell spread through the tract. *Chest* 2000; 118:936-939.
13. Kim IH, Kim YT, Lim HK, Kim YH, Sung SW. Management for chest wall implantation of non-small cell lung cancer after fine-needle aspiration biopsy. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2003; 23:828-832.
14. Raftopoulos Y, Furey WW, Kacey DJ, Podbielski FJ. Tumor implantation after computed tomography-guided biopsy of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:1288-1289.
15. Sokolowski JW, Burgher LW, Jones FL, for the American Thoracic Society. Guidelines for percutaneous transthoracic needle biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 255-256.

Ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella pneumophila* σε πλευριτικό υγρό

Σ. Καναβάκη¹,
Π. Μπακάκος²,
Σ. Καράμπελα³,
Μ. Μακαρώνα⁴,
Ε. Μωραΐτου⁵,
Ι. Νικολόπουλος⁶,
Σ. Τριανταφύλλου⁷,
Α. Ρασιδάκης⁸

¹Μικροβιολόγος-Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ²Πνευμονολόγος-Επιμελητής Β' ΜΕΘ, ³Μικροβιολόγος-Επιμελήτρια Β' Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ⁴Μικροβιολόγος-Επιμελήτρια Α' Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ⁵Μικροβιολόγος-Επιμελήτρια Β' Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ⁶Πνευμονολόγος-Επιμελητής Α' ΜΕΘ, ⁷Τεχνολόγος Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, ⁸Πνευμονολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής ΜΕΘ, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ΜΕΘ, Γενικό Νοσοκομείο "Η Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: Νόσος λεγεωναρίων, πλευριτικό υγρό, μέθοδος ICT Binax, RIA, legionella

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η πρόγνωση της νόσου των λεγεωναρίων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έγκαιρη και αξιόπιστη μικροβιολογική διάγνωση, γεγονός που απαιτεί σαφή γνώση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των εφαρμοζομένων μεθόδων και του χρόνου που απαιτείται για κάθε μία από αυτές. Το φάσμα των μικροβιολογικών εξετάσεων είναι ευρύ και περιλαμβάνει την καλλιέργεια, τη μικροσκοπήση με άμεσο ανοσοφθορισμό (DFA), τον ορολογικό έλεγχο, την ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα και την PCR σε πτύελα ή βρογχικές εκκρίσεις. Μεγαλύτερη ευαισθησία και πρακτική αξία συνδυάζει η ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα με μέθοδο ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης (ICT Binax Now *Legionella* Urinary Antigen). Για την εφαρμογή της μεθόδου δεν υπάρχουν οδηγίες, αλλά ούτε και αναφορές για δείγματα, άλλα εκτός των ούρων, με μόνη εξαίρεση, μία περίπτωση θετικού αποτελέσματος σε BAL, στην πρόσφατη βιβλιογραφία. Παρουσιάζουμε περίπτωση νεαρής ασθενούς με βαρύτερη πνευμονία της κοινότητας από *Legionella*, η διάγνωση της οποίας βασίστηκε στο θετικό αποτέλεσμα ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella* στο πλευριτικό υγρό με μέθοδο ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης. Η ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* σε πλευριτικό υγρό με μέθοδο ICT Binax είναι η πρώτη στη βιβλιογραφία, ενώ η μόνη περιγραφείσα περίπτωση ανίχνευσης του αντιγόνου αυτού σε πλευριτικό υγρό αφορά στην εφαρμογή της μεθόδου RIA, το 1991. *Πνεύμων 2004*, 17(3):332-335.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η *Legionella pneumophila* αναγνωρίζεται πλέον σήμερα, ως συχνό αίτιο της βαρειάς εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα και πρόγνωση εξαρτώμενη σημαντικά από την έγκαιρη διάγνωση και έναρξη αντιβιοτικής αγωγής. Η μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονίας περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα μεθόδων με

ποικίλη ευαισθησία. Εξ αυτών, η ανίχνευση του αντιγόνου του μικροβίου στα ούρα με τη μέθοδο της ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης αποτελεί αξιόλογη εναλλακτική λύση στη μικροβιολογική διάγνωση. Εξ' όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν οδηγίες για την εφαρμογή της μεθόδου σε άλλα κλινικά δείγματα, πλην των ούρων. Παρουσιάζουμε περίπτωση βαρύτατης εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, όπου η μικροβιολογική διάγνωση παρουσίασε εξαιρετικές δυσκολίες και η οποία τελικώς καθορίστηκε με την έντονα θετική ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* σε δείγμα πλευριτικού υγρού¹.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Νεαρή κοπέλα, 18 ετών, με αμφοτερόπλευρη πνευμονία της κοινότητας, εισήχθη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του νοσοκομείου μας, λόγω βαρειάς αναπνευστικής ανεπάρκειας και διασωληνώθηκε εντός ολίγων ωρών. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε αμφοτερόπλευρες κυψελιδικού τύπου διηθήσεις στους κάτω λοβούς. Οι χρώσεις Gram και Ziehl-Nielsen, όπως και η καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων δεν ανέδειξαν κανένα κοινό παθογόνο μικρόβιο. Τη δέκατη ημέρα της νοσηλείας της, στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώθηκε μικρή υπεζωκοτική συλλογή αριστερά. Το πλευριτικό υγρό ήταν εξίδρωμα με πολυμορφοκυτταρικό τύπο (70%), γλυκόζη 75 mg/dl, ολικό λεύκωμα 32 g/dl και pH 7,45. Η καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού για κοινά και αναερόβια μικρόβια ήταν αρνητική. Πραγματοποιήθηκαν επιπλέον καλλιέργειες πλευριτικού υγρού και βρογχικών εκκρίσεων σε BCYE άγαρ για την απομόνωση της *Legionella*, οι οποίες ήταν επίσης αρνητικές. Η εφαρμογή της μεθόδου ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης ICT Binax Urinary *Legionella* Antigen για ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella pneumophila* στα ούρα, έδωσε ασθενώς θετικό αποτέλεσμα, σε ένα μόνο από τα τρία δείγματα που εξετάστηκαν, ενώ παράλληλη εφαρμογή της ίδιας μεθόδου σε δείγμα πλευριτικού υγρού έδωσε έντονα θετικό αποτέλεσμα. Ο ορολογικός έλεγχος, με έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA) ήταν αρνητικός. Δυστυχώς, δεν κατέστη δυνατόν να ληφθεί νέα ποσότητα πλευριτικού υγρού, για ανίχνευση της *Legionella* με μέθοδο PCR. Τις επόμενες ημέρες, η κατάσταση της ασθενούς επιβαρύνθηκε πολύ, με ανάπτυξη συνδρο-

μου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Μετά από μακρόχρονη νοσηλεία, με πολλαπλές επιπλοκές όπως αμφοτερόπλευρο πνευμοθώρακα και πνευμονία του αναπνευστήρα, η ασθενής αποσωληνώθηκε και εξήλθε από τη ΜΕΘ μετά από 60 ημέρες νοσηλείας.

Αρχικά αντιμετωπίστηκε με αζιθρομυκίνη της οποίας όμως, η αποτελεσματικότητα δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί, λόγω της εμφάνισης των επιπλοκών που ακολούθησαν. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν πολλαπλά σχήματα αντιβιοτικής αγωγής στο πλαίσιο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, κατάλληλα κυρίως για Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μικροβιολογική διάγνωση της πνευμονίας από *Legionella pneumophila*, περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα μεθόδων, με ποικίλη ευαισθησία. Η επιλογή της μικροβιολογικής διαγνωστικής και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων κάθε εξέτασης απαιτεί ειδικές γνώσεις, σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα που παρουσιάζει η κάθε μία από αυτές.

Μέθοδος αναφοράς, ως γνωστόν, θεωρείται η καλλιέργεια και η απομόνωση του μικροβίου, με ευαισθησία που κυμαίνεται από 25 έως 75%. Στην πράξη όμως, η αξία της μεθόδου περιορίζεται από το μεγάλο χρόνο επώασης (8-10 ημέρες), καθώς και την αναγκαιότητα χρήσης εκλεκτικών υλικών, αλλά και ειδικής εμπειρίας¹⁻⁴.

Η μικροσκοπική μέθοδος του άμεσου ανοσοφθορισμού (DFA) έχει περιορισμένη ευαισθησία (27-50%), ενώ και αυτή απαιτεί ειδική εμπειρία²⁻⁴.

Ο ορολογικός έλεγχος με προσδιορισμό των IgG και IgM αντισωμάτων, είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος η οποία παρουσιάζει ευαισθησία 40-75%. Η διάγνωση βασίζεται στην ορομεταστροφή, με τετραπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων σε 1/128, γεγονός που όμως απαιτεί χρονικό διάστημα 4-6 εβδομάδων και προσδίδει στη μέθοδο αναδρομική μάλλον αξία²⁻⁴. Επισημαίνεται ότι, πρέπει να προσδιορίζονται τόσο τα IgM όσο και τα IgG αντισώματα, καθώς επίσης ότι, ένα σημαντικό ποσοστό (13-40%) των ασθενών, δεν παρουσιάζουν ορομεταστροφή³.

Η αντίδραση της PCR, για ανίχνευση του DNA του μικροβίου σε κλινικά δείγματα, είναι μέθοδος υψηλής ειδικότητας, αλλά χαμηλής σχετικά ευαισθησίας, συγκρί-

σιμης με αυτή της καλλιέργειας^{3,4}.

Η ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* οροτύπου 1 στα ούρα με τη μέθοδο της ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης (ICT Binax Now *Legionella* Urinary Antigen) αποτελεί σήμερα, αξιόλογη εναλλακτική μέθοδο στη μικροβιολογική διάγνωση της νόσου. Η ειδικότητα της μεθόδου είναι 100% και η ευαισθησία 70-90%. Η μέθοδος είναι απλή, δεν απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, ούτε ιδιαίτερη εμπειρία και δίδει αποτέλεσμα εντός 15 λεπτών. Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι το αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται από τη λήψη αντιβιοτικών. Η αντίδραση θετικοποιείται τη 2^η-3^η ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι αφορά αποκλειστικά τη *Legionella* οροτύπου 1. Αυτό όμως δεν περιορίζει την αξία της, δεδομένου ότι, η *Legionella* οροτύπου 1 ευθύνεται για 90% και πλέον των περιπτώσεων. Ένα δεύτερο μειονέκτημα είναι ότι, το αποτέλεσμα μπορεί να μείνει θετικό για χρονικό διάστημα λίγων μηνών^{1,2}. Για την εφαρμογή της ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης στην ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella*, σε δείγματα άλλα εκτός των ούρων, δεν υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Εξαίρεση αποτελεί μία πρόσφατη αναφορά για ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella*, σε BAL νεαρού άνδρα θετικού για HIV, με βαρεία εξωνοσοκομειακή πνευμονία, ενώ επίσης, αρκετά παλαιότερα έχει περιγραφεί περίπτωση ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella* σε πλευριτικό υγρό με ραδιομετρική μέθοδο^{5,6}.

Σχολιάζοντας την περίπτωση την οποία παρουσιάζουμε, αναφέρουμε ότι η ανάπτυξη μικρής ποσότητας πλευριτικής συλλογής σε περιπτώσεις πνευμονίας από *Legionella pneumophila* είναι συνήθης. Η υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να προηγηθεί της πύκνωσης, ενώ σπάνια δυνατόν να εξελιχθεί σε εμπύημα. Αναφέρεται ότι το 28% των ασθενών με πνευμονία από το συγκεκριμέ-

νο βακτήριο παρουσιάζει κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο υπεζωκοτική συλλογή, ενώ το ποσοστό ανέρχεται στο 63% κατά τη διάρκεια της νοσηλείας^{6,7}.

Ως προς τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου που εφαρμόσαμε και ειδικότερα ως προς το αρνητικό αποτέλεσμα της καλλιέργειας για *Legionella pneumophila*, θεωρούμε ότι τούτο δεν είναι ασυνήθες, δεδομένης της όχι ιδιαίτερα υψηλής ευαισθησίας της μεθόδου. Εξ άλλου, σε μειωμένη ευαισθησία της μεθόδου, θα μπορούσε να αποδοθεί και το αρνητικό αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου ή ακόμη στο γεγονός της αδυναμίας ορομεταστροφής σε σημαντικό ποσοστό ασθενών⁴.

Τέλος, το ασθενές αποτέλεσμα της ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα, προφανώς να οφείλεται σε μικρή συμπύκνωση του δείγματος. Η ιδιαίτερη όμως αξιοπιστία της μεθόδου προσδίδει ακόμη και σε αυτό το ασθενές αποτέλεσμα ιδιαίτερη διαγνωστική αξία.

Η ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* σε πλευριτικό υγρό με μέθοδο ICT Binax περιγράφεται απ' όσα γνωρίζουμε, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Το γεγονός όμως καθίσταται ιδιαίτερα ενδιαφέρον σε συνδυασμό με την πρόσφατη αναφορά για ανίχνευση του αντιγόνου αυτού σε BAL, με τη συγκεκριμένη μέθοδο, αλλά και σε συνδυασμό με παλαιότερη αναφορά σχετική με την ανίχνευση του ίδιου αντιγόνου σε πλευριτικό υγρό με ραδιομετρική μέθοδο (RIA)^{5,6}. Πιθανόν, θα ήταν ενδιαφέρον, παρά τις ισχύουσες οδηγίες, να διερευνηθεί ευρύτερα η εφαρμογή της μεθόδου ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella* με ICT Binax Now *Legionella pneumophila* Urinary Antigen και σε κλινικά υλικά άλλα πλην των ούρων και κυρίως σε πλευριτικό υγρό ούτως ώστε να διαπιστωθεί η χρησιμότητα της σε ανάλογες περιπτώσεις.

SUMMARY

Detection of Legionella Pneumophila antigen in pleural fluid

Kanavaki S., Bakakos P., Karabela S., Makarona M., Moraitou E., Nikolopoulos J., Triantafyllou S., Rasidakis A.

Microbiology Laboratory, ICU, Athens Chest Hospital (SOTIRIA)

Legionella pneumophila is considered as a relatively common cause of pneumonia characterized by high mortality rate. Microbiological diagnosis of Legionnaires' disease includes a wide variety of meth-

ods such as culture, direct fluorescent antibody staining (DFA), serum antibody (IFA) testing and *Legionella* urinary antigen testing. The reported sensitivities of these methods vary widely. Detection of *Legionella* urinary antigen by the immunochromatographic assay ICT Binax Now *Legionella* Urinary Antigen is considered a successful alternative to culture. There are no reports on the applicability of this test to specimens other than urine, in recent literature with an exception of a BAL positive ICT Binax *Legionella* antigen result. We present a case of an 18 year old girl with severe community-acquired pneumonia in whom diagnosis was mainly based on the detection of *Legionella* antigen in pleural fluid by the method of ICT Binax. Detection of *Legionella* antigen in pleural fluid by this particular method is the first described in literature, while a single case of detection of *Legionella* antigen in pleural fluid has been described in 1991 using RIA method. *Pneumon* 2004, 17(3):332-335.

Key words: Legionnaire's Disease, pleural fluid, ICT Binax method, RIA, *Legionella*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stout JE. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease: the expanding role of the *Legionella* Urinary Antigen Test. *Clinical Microbiology Newsletter* 2000:62-64.
2. Yu VL, Ly M, Nguyen T. Legionnaires' disease: new insights. *Contemporary Internal Medicine* 1992:49-59.
3. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337:682-687.
4. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. *Legionella* and community-acquired pneumonia: A review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001; 110:41-47.
5. Wever PC, Notermans DW, Tulevski II, Schattenkerk JKME, de Jong MD. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup1 antigen in bronchialveolar lavage fluid by an immunochromatographic assay. *J Clin Microbiol*, 2003:2265.
6. Oliverio MJ, Fisher MA, Vickers RM, Yu VL, Menon A. Diagnosis of Legionnaires' disease by radioimmunoassay of *Legionella* antigen in pleural fluid. *J Clin Microbiol* 1991; 29(12):2893-4.
7. Wever PC, Notermans DW, Tulevski II, Schattenkerk JKME, de Jong MD. Detection of *Legionella pneumophila* serogroup1 antigen in bronchialveolar lavage fluid by an immunochromatographic assay. *J Clin Microbiol*, 2003:2265.
8. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Bodet ML. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumophila* and other community-acquired pneumonia. *Chest* 1998, 113:1195-1200.

Λεμφόρροια από τους παροχτευτικούς σωλήνες μετά εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος για καρκίνο του πνεύμονα Επιτυχής συντηρητική αντιμετώπιση με ολική παρεντερική διατροφή και οκτρεοτίδη

Χ.Ν. Φορούλης¹
Ν. Δεσιμόνας,¹
Γ. Καλαφάτη,¹
Α. Χέβας,²
Π. Σπύρου³

¹Θωρακοχειρουργός – Επιμελητής Β', ²Επιμελητής Α', Ε.Σ.Υ., ³Καθηγητής Καρδιακής και Θωρακικής Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστημιακή Θωρακοχειρουργική Κλινική.

Λέξεις κλειδιά: Χυλοθώρακας, μείζονας θωρακικός πόρος, ολική παρεντερική διατροφή, οκτρεοτίδη, καρκίνος του πνεύμονα.

Αλληλογραφία:
Χριστόφορος Ν. Φορούλης
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 41110
Λάρισα, Τηλ: 2410-682979, 6944-910343
E-mail: foroulis@internet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Να παρουσιαστεί η εμπειρία της επιτυχούς συντηρητικής αντιμετώπισης μετεγχειρητικής λεμφόρροιας από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα με ολική παρεντερική διατροφή και υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης, μετά εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος για καρκίνο του πνεύμονα. Δύο άρρενες ασθενείς, με ηλικία 74 και 50 έτη αντίστοιχα, που υποβλήθηκαν σε δεξιά άνω και μέση λοβεκτομή ο πρώτος και αριστερή άνω λοβεκτομή ο δεύτερος για πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα, παρουσίασαν μετεγχειρητικά διαρροή λέμφου από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα. Η διαρροή λέμφου ήταν >600 ml/24 ώρες και εμφανίστηκε την 3^η μετεγχειρητική (μτχ) ημέρα και στις δύο περιπτώσεις. Η αντιμετώπιση έγινε με ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ), υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης και διακοπή της από του στόματος σίτισης για 9 και 7 ημέρες αντίστοιχα. Προοδεντική επανασίτιση των ασθενών τη 10^η και 8^η μτχ ημέρα αντίστοιχα με δίαιτα ελεύθερη λιπαρών, διακοπή της οκτρεοτίδης και προοδεντική μείωση της ΟΠΔ έδωσε τη δυνατότητα για αφαίρεση των σωλήνων παροχέτευσης τη 14^η και 12^η μτχ ημέρα αντίστοιχα. Οι ασθενείς σιτίστηκαν για ένα μήνα με δίαιτα ελεύθερη λίπους για πρόληψη υποτροπής. Η λεμφόρροια από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα μετά εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος, μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς συντηρητικά με διακοπή της από του στόματος σίτισης και χορήγηση ΟΠΔ και οκτρεοτίδης, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει πλήρης έκπτυξη του εναπομείναντα πνεύμονα στο χειρουργηθέν ημιθώρακιο. *Πνεύμων 2004, 17(3):336-340.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο χυλοθώρακας είναι μια σπάνια επιπλοκή των επεμβάσεων εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος, με αναφερόμενα ποσοστά εμφάνισης στη βιβλιογραφία μεταξύ 0,03% και 2,4%^{1,2}. Στα μέσα του αιώνα ο χυλοθώρακας αποτελούσε επιπλοκή των εγχειρήσεων εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος για πνευμονική φυματίωση, ενώ σήμερα αποτελεί κυρίως επιπλοκή των “επιθετικών” εγχειρήσεων για καρκίνο του πνεύμονα³. Η επιπλοκή αυτή είναι συχνότερη μετά πνευμονεκτομή και η αντιμετώπισή της είναι κατ’ αρχήν συντηρητική^{1,2,4,5}. Με αφορμή δύο πρόσφατα περιστατικά λεμφόρροιας από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα μετά λοβεκτομή για καρκίνο του πνεύμονα, που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς συντηρητικά με χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής και οκτρεοτίδης, γίνεται συζήτηση των αιτιών της επιπλοκής και του τρόπου αντιμετώπισης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 1^η: Άνδρας 74 ετών, υπεβλήθη σε δεξιά άνω-μέση λοβεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό του μεσοθωρακίου για πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα. Την 3^η μετεγχειρητική (μτχ) ημέρα ο ασθενής εμφάνισε διαρροή λέμφου (700 ml/24 ώρες) από τους σωλήνες παροχέτευσης, βιοχημικά επιβεβαιωμένη (τριγλυκερίδια 972 mg/dl, χοληστερόλη 46 mg/dl, αλβουμίνη 1,14 g/dl, ολικές πρωτεΐνες 1,86 g/dl, γλυκόζη 153 mg/dl, LDH: 425 U/l). Η αντιμετώπιση έγινε με χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ), υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης (0,1 mg X 3) και διακοπή της από του στόματος σίτισης για 9 ημέρες. Προοδευτική επανασίτιση του ασθενούς τη 10^η μτχ μέρα με δίαιτα ελεύθερη λιπαρών, διακοπή της οκτρεοτίδης και προοδευτική μείωσης της ΟΠΔ έδωσε τη δυνατότητα για αφαίρεση των σωλήνων παροχέτευσης τη 14^η μτχ μέρα.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ 2^η: Άνδρας 50 ετών, υποβλήθηκε σε αριστερή άνω λοβεκτομή και ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό μεσοθωρακίου για πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα. Την 3^η μτχ ημέρα εμφάνισε λεμφόρροια (600 ml / 24 ώρες) από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα, βιοχημικά επιβεβαιωμένη (τριγλυκερίδια: 478 mg/dl, χοληστερόλη: 54 mg/dl, γλυκόζη: 71mg/dl, ολικά λευκώματα: 3,38 mg/dl, LDH: 520 U/l). Αντιμετώπιστηκε με χορήγηση ΟΠΔ, υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης (0,1 mg

X 3) και διακοπή της από του στόματος σίτισης για 7 ημέρες. Προοδευτική επανασίτιση του ασθενούς την 8^η μτχ μέρα με δίαιτα ελεύθερη λιπαρών, διακοπή της οκτρεοτίδης και προοδευτική μείωσης της ΟΠΔ έδωσε τη δυνατότητα για αφαίρεση των σωλήνων παροχέτευσης τη 12^η μτχ μέρα.

Κατά τη χρονική περίοδο 2002-2003 έγιναν 48 επεμβάσεις εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος για πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα (14 πνευμονεκτομές, 31 λοβεκτομές, 4 διλοβεκτομές) και παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά λεμφόρροια από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα (>600 ml/24 ώρες) σε 2 περιπτώσεις. Η συχνότητα της επιπλοκής στον περιορισμένο αυτό αριθμό χειρουργηθέντων ασθενών ήταν υψηλή (4,16%).

Σε όλες τις 48 περιπτώσεις εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος για πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα έγινε ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου. Η παρασκευή και εκτομή του μεσοθωρακικού λίπους και των μεσοθωρακικών λεμφαδένων έγινε με εκτεταμένη χρήση ηλεκτροδιαθερμίας και σε λίγες περιπτώσεις με εφαρμογή αιμοστατικών clips ή απολινώσεων από μετάξι (3-0). Σε περιπτώσεις που δεν υπήρχαν διγλωμμένοι λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο, η παρασκευή του μεσοθωρακικού λίπους γινόταν αμβλέως (δακτυλικώς) και ακολουθούσε αιμόσταση με χρήση διαθερμοληξίας και εφαρμογή στην κοίτη του αφαιρεθέντος μεσοθωρακικού λίπους αιμοστατικών υλικών, όπως SURGICEL.

Οι ασθενείς σίτιστηκαν με δίαιτα ελεύθερη λίπους (σύμφωνα με τις οδηγίες διαιτολόγου), για ένα μήνα μετά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο, με σκοπό την πρόληψη της υποτροπής. Ακολούθησε σταδιακή επάνοδος στη φυσιολογική διατροφή, χωρίς να παρουσιαστεί συλλογή υγρού στο ημιθωράκιο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο χυλοθώρακας ή λεμφόρροια από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα (εφόσον αυτοί δεν έχουν ακόμη αφαιρεθεί), μετά από εγχειρήσεις εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος, οφείλεται σε τραυματισμό του μείζονα θωρακικού πόρου, οπουδήποτε στη διαδρομή του εντός του χειρουργηθέντος ημιθωρακίου ή σε τραυματισμό ενός ή περισσότερων απαγωγών λεμφαγγείων που προέρχονται από τον πνεύμονα ή τους λεμφαδένες του

μεσοθωρακίου και εκβάλλουν κατευθείαν στο θωρακικό πόρο¹⁻⁶. Η παρασκευή διηθημένων υποτροπιδικών αδένων, που απαιτεί αποκάλυψη του οισοφάγου, καθώς και η παρασκευή ευμεγέθων διηθημένων λεμφαδένων κατά μήκος του στελεχιαίου βρόγχου αριστερά, αποτελούν χειρουργικούς χειρισμούς που περικλείουν κίνδυνο τραυματισμού του θωρακικού πόρου³. Το τραύμα του μείζονα θωρακικού πόρου ή των μειζόνων μεσοθωρακικών κλάδων αυτού δεν αναγνωρίζεται συνήθως διεγχειρητικά, αλλά η βλάβη γίνεται αντιληπτή στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, συνήθως μετά την έναρξη της από του στόματος σίτισης του ασθενούς. Σε περιπτώσεις λοβεκτομής η επιπλοκή γίνεται συνήθως αντιληπτή με την αλλαγή του χρώματος του ρέοντα από τους θωρακικούς σωλήνες πλευριτικού υγρού (γίνεται γαλακτώδες και παχύρευστο) και από την αύξηση της ποσότητάς του, όπως ακριβώς συνέβη και στους δύο περιγραφέντες ασθενείς. Σε περιπτώσεις πνευμονεκτομής, όπου ο σωλήνας παροχέτευσης αφαιρείται το 1^ο ή 2^ο μετεγχειρητικό 24ωρο, η επιπλοκή γίνεται αντιληπτή από την ταχεία αύξηση του υγρού στο χειρουργηθέν ημιθώρακιο και την παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη πλευρά. Η παρακέντηση του πλήρους με υγρό ημιθωρακίου θέτει τη διάγνωση. Η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται και εργαστηριακά πριν από την έναρξη θεραπείας, αποστέλλοντας το υγρό που λαμβάνεται από τους σωλήνες παροχέτευσης μετά λοβεκτομή ή από την παρακέντηση του ημιθωρακίου μετά πνευμονεκτομή, για βιοχημική εξέταση. Υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων επιβεβαιώνουν την κλινική διάγνωση, όπως στους 2 περιγραφέντες ασθενείς. Η λέμφος έχει κλάσμα χοληστερόλης/τριγλυκερίδια <1 και αν η τιμή των τριγλυκεριδίων του πλευριτικού υγρού είναι >110 mg/dl, σε ποσοστό 99% το πλευριτικό υγρό είναι λέμφος¹.

Η κάκωση του θωρακικού πόρου ή των προσαγωγών κλάδων του οφείλεται συνήθως σε εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό του μεσοθωρακίου, κυρίως όταν οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες είναι προσβεβλημένοι από το νεόπλασμα ή κάποια χρόνια φλεγμονώδη επεξεργασία (όπως η φυματίωση στην 1^η περιγραφείσα περίπτωση), που οδηγεί σε εκτεταμένη και σε βάθος παρασκευή στο μεσοθώρακιο. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και σε εκτομή όγκων του πνεύμονα με διήθηση του μεσοθωρακίου ή εκτομή ευμεγέθων όγκων του οπισθίου μεσοθωρακίου, κυρίως δε σε αμβλεία αποκόλλησή τους

από τους πέριξ ιστούς¹⁻⁶. Οι παράγοντες που ενοχοποιήθηκαν για την επέλευση της επιπλοκής στις δύο περιγραφείσες περιπτώσεις ήταν: α) ο ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου στις θέσεις λεμφαδένων Νο 7, 4, 3 δεξιά και Νο 5, 6, 7 αριστερά, με εκτεταμένη χρήση της ηλεκτροδιαθερμίας στην παρασκευή των μεσοθωρακικών ιστών β) η εξαίρεση ευμεγέθων, αποτιτανωμένων λεμφαδενικών διογκώσεων στη θέση Νο 3 (4 X 5 εκατοστά) στην 1^η περιγραφείσα περίπτωση, αποτέλεσμα παλαιάς πνευμονικής φυματίωσης, που χρειάστηκε κινητοποίηση της αζύγου και άνω κοίλης φλέβας, λόγω ισχυρών συμφύσεων των λεμφαδένων με τις δομές αυτές. Πιστεύουμε, ότι η προσεκτική, με λεπτές απολινώσεις ή με τοποθέτηση clips, παρασκευή των διογκωμένων λεμφαδένων του μεσοθωρακίου ή του μεσοθωρακικού λίκτους (σε περίπτωση που δεν ανευρίσκονται διογκωμένοι λεμφαδένες), είναι δυνατό να προλάβει την εμφάνιση της επιπλοκής. Με δεδομένες τις πολυάριθμες παραλλαγές στην πορεία του μείζονα θωρακικού πόρου στο μεσοθώρακιο (που αποτελούν μάλλον τον κανόνα και όχι την εξαίρεση), ο παραπάνω χειρουργικός χειρισμός είναι επιβεβλημένος. Οι συχνότερα παρατηρούμενες παραλλαγές του μείζονα θωρακικού πόρου, που έχουν εντοπιστεί από τις αρχές του περασμένου αιώνα, είναι πορεία του πόρου στο αριστερό ημιθώρακιο σε όλη του την έκταση, εκβολή του στη δεξιά φλεβώδη γωνία, εκβολή του στην άζυγο φλέβα, ο εκτεταμένος διπλασιασμός του πόρου και η εκβολή του και στις δύο φλεβώδεις γωνίες¹.

Ο μετεγχειρητικός χυλοθώρακας έχει αναφερθεί στην Παιδοκαρδιο-θωρακο-χειρουργική, λόγω της πολυπλοκότητας των επεμβάσεων για τη διόρθωση των συγγενών ανωμαλιών, που απαιτούν εκτεταμένες αγγειακές και άλλες παρασκευές στο μεσοθώρακιο⁷⁻⁹. Λίγες περιπτώσεις αναφέρονται σαν επιπλοκή της Καρδιοχειρουργικής των ενηλίκων, κατά την παρασκευή της έσω μαστικής αρτηρίας κοντά στην έκφυσή της από την υποκλείδιο αρτηρία και κατά τη διατομή του θύμου αδένου με ηλεκτροδιαθερμία και όχι με απολινώσεις^{10,11}. Ο μετεγχειρητικός χυλοθώρακας μπορεί ακόμη να αποτελέσει επιπλοκή χειρουργικών επεμβάσεων για συγγενείς διαφραγματοκήλες και εξαίρεση νευρογενών όγκων του οπισθίου μεσοθωρακίου^{12,13}.

Η θεραπεία της επιπλοκής είναι κατ' αρχήν συντηρητική, με διακοπή της από του στόματος σίτισης και

υποστήριξη της θρέψης του ασθενούς με ολική παρεντερική διατροφή¹⁻⁶. Εναλλακτικά, σε μικρής ποσότητας λεμφόρροια, η αντιμετώπιση μπορεί να γίνει με σίτιση του ασθενούς με δίαιτα ελεύθερη λίπους ή με δίαιτα πλούσια σε τριγλυκερίδια μέσης αλύσου, επειδή τα τελευταία εισέρχονται στην κυκλοφορία δια της πυλαίας φλέβας, παρακάμπτοντας το λεμφικό σύστημα¹⁰. Η συντηρητική αγωγή εφαρμόζεται για διάστημα 7-14 ημερών και επί αποτυχίας (ημερήσια εκροή λέμφου >300 ml μετά πνευμονεκτομή και >500 ml μετά λοβεκτομή) αποφασίζεται η χειρουργική θεραπεία^{1-3,5}. Διαρροή λέμφου >500 ml / ημέρα που τείνει να μειωθεί με συντηρητική αγωγή σε <500 ml / ημέρα έχει σημαντικές πιθανότητες να αντιμετωπιστεί επιτυχώς συντηρητικά^{2,6}. Η χειρουργική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται συντομότερα μετά πνευμονεκτομή, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης εμπύματος⁵. Σε περιπτώσεις λοβεκτομής, η έκπτυξη του εναπομείναντα πνεύμονα είναι σημαντική προϋπόθεση για τη συντηρητική αντιμετώπιση της επιπλοκής, που είναι δυνατή σε >50% των περιπτώσεων. Εφόσον υπάρχει παγίδευση του πνεύμονα από συμφύσεις και πλήρης έκπτυξή του δεν είναι δυνατή, η πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση είναι επιβεβλημένη³. Η καλή λειτουργία των σωλήνων παροχέτευσης θώρακα είναι μια ακόμη σημαντική παράμετρος στη συντηρητική αντιμετώπιση της επιπλοκής³. Κατά την άποψή μας, που είναι σύμφωνη με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που προέρχονται από αναφορές μεμονωμένων ή λίγων περιπτώσεων, ή αντιμετώπιση πρέπει να αρχίζει άμεσα μετά τη διαπίστωση της επιπλοκής. Η αναμονή για πιθανή αυτόματη ίαση της διαρροής χωρίς τα προτεινόμενα μέτρα, οδηγεί σε επιβάρυνση του ασθενή (υποθρεψία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, επηρεασμό του αμυντικού συστήματος) και καθυστέρηση της λήψης απόφασης για χειρουργική αντιμετώπιση¹⁻⁶. Η χειρουργική αντιμετώπιση συνίσταται σε ανεύρεση του σημείου διαρροής και συρραφή του με μεμονωμένες ραφές ενισχυμένες με μικρά εμβλώματα από Teflon ή σε απολίνωση του μείζονα θωρακικού πόρου αμέσως πάνω από το διάφραγμα, αν δε βρεθεί το ακριβές σημείο της διαρροής. Αποφλοιώση του πνεύμονα μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις που

υπάρχει παγίδευσή του. Θωρακοσκοπική αντιμετώπιση έχει δοκιμαστεί, αλλά δε συνίσταται σε μετεγχειρητικούς ασθενείς¹⁻⁶.

Το οκταπεπίδιο οκτρεοτίδη, συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης, αποτελεί ένα επιπλέον βοήθημα στη συντηρητική αντιμετώπιση της επιπλοκής, ελαττώνοντας στο ελάχιστο την έξω έκκριση του πεπτικού συστήματος και τη ροή δια του θωρακικού πόρου⁷. Αρκετές πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν της αξία της στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού χυλοθώρακα^{7-9,12,14}. Η χορήγησή της είναι απλή (με μορφή υποδόριων ενέσεων) και δεν συνδυάζεται με επιπλοκές. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο συντελεί στον περιορισμό της διαρροής δεν είναι εξακριβωμένος⁷. Σε περίπτωση αντιμετώπισης του ασθενούς με δίαιτα ελεύθερη λίπους, βοηθάει στην ελάττωση της απορρόφησης των μικρών ποσοτήτων τριγλυκεριδίων που εμπεριέχονται από το πεπτικό σύστημα, αυξάνοντας την αποβολή τους στα κόπρανα⁷. Τα περιστατικά μετεγχειρητικής λεμφόρροιας από τους σωλήνες παροχέτευσης θώρακα ή μετεγχειρητικού χυλοθώρακα είναι σπάνια, και έτσι η αξία της χορήγησης οκτρεοτίδης με συγκριτική μελέτη δε μπορεί να πιστοποιηθεί.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του α-διεγέρτη ετιλεφρίνη έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού χυλοθώρακα, με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ο πιθανολογούμενος μηχανισμός δράσης του βασίζεται στη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των προσαγωγών λεμφαγγείων και του θωρακικού πόρου που προκαλεί, μειώνοντας έτσι τη διάμετρό τους και τη ροή της λέμφου¹⁵. Η χορήγηση της ετιλεφρίνης συνδυάζεται όμως με επιπλοκές (υπέρταση, ταχυκαρδία) και παρουσιάζει συνέργεια με άλλα αγγειοδραστικά φάρμακα που πιθανώς χορηγούνται στον ασθενή, η χορήγησή της δε πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους, διαβητικούς και ασθενείς με συστηματική αρτηριοσκλήρυνση. Η χορήγησή της γίνεται στάγδην ενδοφλεβίως και απαιτεί συνεχή παρακολούθηση λόγω του κινδύνου παρενεργειών, σε αντίθεση με την οκτρεοτίδη, που η χορήγησή της είναι απλή και δεν συνοδεύεται από παρενέργειες¹⁵.

SUMMARY

High volume lymph leakage after pulmonary parenchyma resection for lung cancer: Successful conservative management with total parenteral nutrition and octreotide.**Foroulis C.N., Desimonas N., Kalafati G., Hevas A., Spirou P.****Thoracic Surgery Department, University of Larissa**

*The experience obtained from the successful management of two recent cases of early, post-pulmonary resection, high volume lymph leakage, by the combined administration of total parenteral nutrition (TPN) and octreotide is presented. Significant lymph losses (>600 ml/24 hrs) through the chest tubes were observed the 3rd postoperative day in two male patients (74 and 50 years old), who underwent right middle and upper lobectomy and left upper lobectomy respectively for primary lung cancer. Complete cessation of oral feeding and the administration of TPN and octreotide resulted in conservative resolution of the leak within 9 and 7 days respectively. Chest tubes were removed on the 14th and the 10th postoperative day respectively, while both patients received a fat free oral diet for one month, to avoid recurrence of the lymph leak. Post-pulmonary parenchyma resection lymph leakage can be conservatively managed by cessation of oral feeding and the combined administration of TPN and octreotide, if full expansion of the remaining lung in the operated hemithorax by efficient chest tube drainage is achieved. **Pneumon 2004, 17(3):336-340.***

Key words: Chylothorax, thoracic duct, total parenteral nutrition, octreotide, lung cancer

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shields TW, Ponn RB. Complications of pulmonary resection. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB (eds). General Thoracic Surgery, 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, 481-505.
2. Shimizu K, Yoshida J, Nishimura M, Takamochi K, Nakahara R, Nagai K. Treatment strategy for chylothorax after pulmonary resection and lymph node dissection for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124(3):499-502.
3. Miller JI, Jr. Diagnosis and management of chylothorax. Chest Surg Clin North Am 1996; 6:139-148.
4. Penfield Faber L, Piccione W, Jr. Complications of surgery in the lung cancer patient. In: Mitchell JB, Johnson DH, Turissu AT (eds). Lung Cancer: Principles and Practice, Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 615-632.
5. Le Pimpec-Barthes F, D' Attellis N, Dujon A, Legman P, Riquet M. Chylothorax complicating pulmonary resection. Ann Thorac Surg 2002; 73:1714-9.
6. Terzi A, Furlan G, Terrini A, Iviv N. Chylothorax after pleuropulmonary surgery: a rare but unavoidable complication. Thorac Cardiovasc Surg 1994; 42:81-4.
7. Al-Zubairy SA, Al-Jazairi AS. Octreotide as a therapeutic option for management of chylothorax. Ann Pharmacother 2003; 37:679-82.
8. Pratap U, Slavik Z, Ofoe VD, Onuzo O, Franklin RC. Octreotide to treat postoperative chylothorax after cardiac operations in children. Ann Thorac Surg 2001; 72:1740-2.
9. Cheung Y, Leung MP, Yip M. Octreotide for treatment of postoperative chylothorax. J Pediatr 2001; 139:157-9.
10. Πράπας Σ, Παναγιωτόπουλος Ι, Ευαγγελάκης Ε, Σαμαρτζής Α, Μιχαλόπουλος Α, Παλατιανός Γ. Περίπτωση χυλοθώρακα σε ασθενή μετά αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση έσω μαστικής αρτηρίας. ΠΝΕΥΜΩΝ 2000; 13:226-230.
11. Joyce LD, Lindsay WG, Nicoloff DM. Chylothorax after median sternotomy for intrapericardial cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71:476-80.
12. Goyal A, Smith NP, Jesudason EC, Kerr S, Losty PD. Octreotide for treatment of chylothorax after repair of congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2003; 38:19-20.
13. Stefanidis C, el Nakadi I, Huynh CH, de Francquen P, Van Gossum A. Benign swannoma and postoperative chylothorax: case report and review of the literature. Acta Chir Belg 1994; 94:105-9.
14. Rosti L, Bini RM, Chessa M, Butera G, Drago M, Carminati M. The effectiveness of octreotide in the treatment of postoperative chylothorax. Eur J Pediatr 2002; 161:149-150.
15. Guillem P, Papachristos I, Peillon C, Triboulet J-P. Etilfrine use in the management of post-operative chyle leaks in thoracic surgery. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2004; 3:156-160.

Εμπύρετος συνδρομή και ξηρός βήχας με παθολογική ακτινογραφία θώρακα σε μαθήτρια ηλικίας 14 ετών

Τζ. Νταχάμπρε¹,
Α. Δούντσης¹,
Χ. Ζήσης¹,
Ε. Καραγιάννη²

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ιατρικό Αθηνών, Μαρούσι (Δ/ντής: Νταχάμπρε Τζαμπραήλ), ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιατρικό Αθηνών, Μαρούσι

Λέξεις κλειδιά: βλάστωμα πνεύμονα, αδενοκαρκίνωμα εμβρυϊκού τύπου, όγκος πνεύμονα, χειρουργική θεραπεία, υποτροπιάζουσα λοίμωξη αναπνευστικού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας ασθενούς 14 ετών με ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων αναπνευστικού από 3μήνου, σκίαση στο αριστερό άνω πνευμονικό πεδίο με επέκταση στην πύλη και παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου προς τη δεξιά υγιή πλευρά. Μετά από συντηρητική αντιμετώπιση της λοίμωξης η ασθενής υποβλήθηκε σε αριστερά πρόσθια θωρακοτομή (τομή Chamberlain) και αριστερά οπισθοπλάγια θωρακοτομή. Εγινε άνω λοβεκτομή με βρογχοπλαστική (Sleeve Lobectomy). Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή και η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα εμβρυϊκού τύπου. Πρόκειται για σπάνια παθολογική κατάσταση που εκπροσωπεί το 1% όλων των όγκων του πνεύμονα και η θεραπεία συνίσταται στη χειρουργική αφαίρεση ενώ η πρόγνωση αυτών των ασθενών είναι πτωχή. *Πνεύμων 2004, 17(3):341-344.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βλάστωμα του πνεύμονα αποτελεί σπάνια παθολογική κατάσταση και αντιπροσωπεύει ποσοστό περίπου 1% όλων των όγκων του πνεύμονα¹. Η περιγραφή αυτών των όγκων έγινε το 1982 από τον Kradin ο οποίος ανέφερε και τους υπότυπους του². Το βλάστωμα του πνεύμονα μιμείται, ως προς τη μορφολογία του, τα εμβρυϊκά στοιχεία του πνεύμονα ενώ διαφέρει από τα πλευροϋπεζωκοτικά βλαστώματα των παιδών τα οποία έχουν ευμενέστερη πρόγνωση. Τα πλευροϋπεζωκοτικά βλαστώματα των παιδών είναι όγκοι ανάλογοι των όγκων Wilms, με πνευμονική εντόπιση.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ:

Πρόκειται για μαθήτρια 14 ετών που μεταφέρθηκε στην Κλινική μας με εμπύρετο συνδρομή από 3μήνου. Η ασθενής νοσηλεύταν σε άλλο Νοσοκομείο για το ίδιο πρόβλημα. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρονται ανεμευλογιά σε ηλικία 8 μηνών, συχνές αμυγδαλίτιδες, παροξυσμικός βήχας από 4 μήνες, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από 3 μήνες αντι-

Αλληλογραφία:
Νταχάμπρε Τζαμπραήλ
Πάροδος Χελμού (αδιέξοδος), 14565 Άγιος Στέφανος, Αττική, Τηλ.: 210 8141178, 210 6157112,
Fax. 210 8141178, Κω.: 6944 331376

μετωπίζόμενες με αντιβιοτική αγωγή ευρέως φάσματος και εμπύρετος συνδρομή από 3 μήνες. Το οικογενειακό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο. Από τη φυσική εξέταση διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για άτομο αρτιμελές, με καλή όψη και θρέψη.

Η εξέταση κατά συστήματα αποκάλυψε τη μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο αριστερό άνω πνευμονικό πεδίο, αμβλύτητα στο αριστερό άνω ημιθωράκιο, ενώ οι φωνητικές δονήσεις ήταν μειωμένες στο αριστερό άνω ημιθωράκιο. Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν διαπιστώθηκε κάτι το παθολογικό.

Ο αιματολογικός έλεγχος έδειξε αιματοκρίτη 37,8%, λευκά 5.200/dl, ΤΚΕ 1^η ώρα 20, ενώ ο βιοχημικός έλεγχος ήταν μέσα σε φυσιολογικά όρια. Ο έλεγχος για αντίχνευση αντισωμάτων για μυκόπλασμα, τοξόπλασμα, CMV, γλαμύδια, εχινόκοκκο, ρικετσίες και για EBV ήταν αρνητικός. Η μέτρηση του CEA και της α-FP ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Ο έλεγχος για νοσήματα κολλαγόνου ήταν αρνητικός. Τα αέρια του αρτηριακού αίματος ήταν PaO₂: 93mmHg, PaCO₂: 43mmHg, και ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα ήταν 98%.

Η ακτινογραφία του θώρακα κατά την εισαγωγή της ασθενούς έδειξε την παρουσία σκίασης στον αριστερό άνω λοβό με επέκταση προς την πύλη και εμφυσηματική υπερεκπτυξη του αριστερού κάτω λοβού με μεγάλη

παρεκτόπιση της καρδιαγγειακής σκιάς προς τα δεξιά (Εικόνα 1).

Μετά από έντονη φυσικοθεραπεία και τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών, βρογχοδιασταλτικών και βλεννολυτικών παρατηρήθηκε υποχώρηση του εμφυσήματος στην ακτινογραφία του θώρακα και η καρδιαγγειακή σκιά επανήλθε σε φυσιολογική θέση (Εικόνα 2).

Η αξονική τομογραφία του θώρακα ανέδειξε την παρουσία μάζας πυκνότητας μαλακών μορίων που εντοπιζόταν στον αριστερό άνω λοβό, με επέκταση προς το μεσοθωράκιο και την πύλη του πνεύμονα (Εικόνα 3). Επίσης η ανασύνθεση της εικόνας έδειξε ότι ο όγκος προβάλλε στον αυλό του αριστερού κύριου βρόγχου (Εικόνα 4).

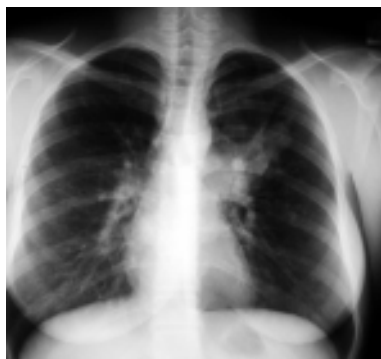
Η βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο ανέδειξε την παρουσία εξωφυτικής μάζας στο περιφερικό τριτημόριο του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου που τον απέφρασε κατά 90%.

Οι βρογχικές εκκρίσεις, η μετα-βρογχοσκοπική κυταρολογική εξέταση των πτυέλων όπως και η βιοψία του βρόγχου ήταν μη διαγνωστικές.

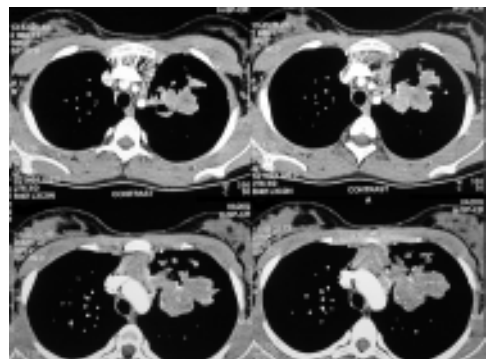
Η ασθενής υποβλήθηκε σε πρόσθια αριστερή μεσοθωρακοτομή από την οποία δεν διαπιστώθηκε η παρουσία διήθησης του μεσοθωρακίου, ενώ η πνευμονική αρτηρία ήταν σε επαφή με τη μάζα χωρίς σημεία διήθησης. Ακολούθως έγινε αριστερή θωρακοτομή και διενεργήθηκε άνω λοβεκτομή με βρογχοπλαστική (Sleeve



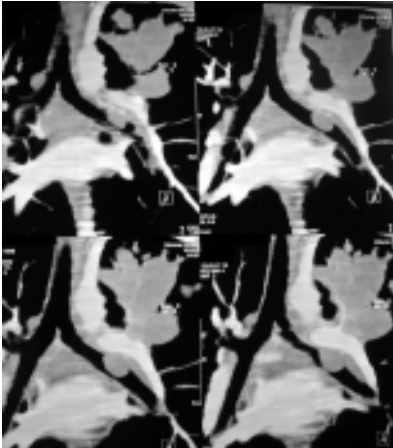
Εικόνα 1. Οπισθοπροσθία ακτινογραφία θώρακα με εμφυσηματική υπερεκπτυξη του αριστερού κάτω λοβού, μεγάλη παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου προς τα δεξιά, και σκίαση του αριστερού άνω λοβού.



Εικόνα 2. Οπισθοπροσθία ακτινογραφία θώρακα μετά από βρογχοσκόπηση, φυσικοθεραπεία και χορήγηση αντιβιοτικών. Το μεσοθωράκιο επανήλθε σε φυσιολογική θέση, η εμφυσηματική υπερδιάταση του αριστερού κάτω λοβού υποχώρησε, ενώ το μόνο παθολογικό εύρημα που παρέμεινε ήταν η σκίαση της αριστερής πύλης.



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία θώρακα. Διακρίνεται μάζα εκ μαλακών μορίων στον αριστερό άνω λοβό με επέκταση προς την αριστερή πύλη και το σύστοιχο μεσοθωράκιο.



Εικόνα 4. Ανασύνθεση της εικόνας της αξονικής τομογραφίας στην οποία φαίνεται ότι υπάρχει μάζα που προβάλλει μέσα στον αυλό του αριστερού κυρίου βρόγχου.

Lobectomy). Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή, και η ασθενής παραμένει ελεύθερη νόσου δύο χρόνια μετεγχειρητικά, με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα (Εικόνα 5). Έκτοτε η ασθενής υποβάλλεται σε περιοδικό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχουν δύο τύποι πνευμονικών βλαστωμάτων, το διαφορικό και το εμβρυϊκό, γνωστό και ως διαφοροποιημένο εμβρυϊκό αδενοκαρκίνωμα^{3,4}. Το διαφορικού τύπου βλάστωμα περιέχει νεοπλασματικό αδενικό ιστό και σαρκωματικό εμβρυϊκό μεσεγγυματικό ιστό^{5,6}. Τα εμβρυϊκού τύπου πνευμονικά βλαστώματα περιέχουν μόνον αδενικού τύπου νεοπλασματικό ιστό πρώιμου εμβρυϊκού σταδίου. Τα κύτταρα των όγκων αυτών εκφράζουν ειδικά εμβρυϊκά αντιγόνα, ενισχύοντας την εμβρυϊκή φύση του όγκου^{7,8}. Τα πνευμονικά βλαστώματα έχουν αναφερθεί σε όλες τις ηλικίες, με συχνότερη προσβολή ασθενών ηλικίας μεταξύ 35 και 40 ετών και το 80% των περιπτώσεων συνδυάζεται με τη συνήθεια του καπνίσματος⁹.



Εικόνα 5. Φυσιολογική οπισθοπροσθία ακτινογραφία θώρακα μετά από τη διενέργεια αριστεράς άνω λοβεκτομής με βρογχοπλαστική. Πλήρης έκπτωση του παραμένοντος κάτω λοβού.

Το βλάστωμα του πνεύμονα δεν παρουσιάζει ειδικά συμπτώματα και το 25-40% των ασθενών είναι ασυμπτωματικό κατά την ώρα της διάγνωσης, ενώ οι όγκοι αυτοί συνήθως αποτελούν τυχαίο ακτινολογικό εύρημα¹⁰. Τα πλέον συνήθη συμπτώματα είναι ο βήχας, η αιμόπτυση και το θωρακικό άλγος. Ακτινολογικά εμφανίζεται συνήθως ως περιφερική βλάβη που περιβάλλεται από ατελεκτατικό πνευμονικό ιστό. Μπορεί όμως να παρουσιασθεί ως πολυλοβωτή μάζα ή ως κοιλιακή εξεργασία και πιο σπάνια με ενδοβρογχική προβολή⁹. Η βιοψία με βελόνη δίνει θετικά αποτελέσματα στο 25% των περιπτώσεων μόνο, ενώ για να τεθεί η διάγνωση, στις περισσότερες περιπτώσεις, η χειρουργική βιοψία είναι απαραίτητη. Στην περίπτωσή μας, παρά τη διενέργεια εκτενούς κλινικοεργαστηριακού ελέγχου, δεν κατέστη δυνατόν να καθοριστεί η ακριβής φύση της βλάβης.

Το βλάστωμα του πνεύμονος εμφανίζεται ως μονήρης μάζα με τάση ταχείας ανάπτυξης και η διάμετρος της βλάβης μπορεί να κυμαίνεται από 2,5 εκ. μέχρι 25 εκ., με μέση διάμετρο 6 εκ. Συχνά στους όγκους μεγάλων διαστάσεων υπάρχουν περιοχές αιμορραγίας ή νέκρωσης¹¹. Ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του όγκου αυτού αποτελούν η θετική αντίδραση για κερατίνη, για καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο και για το αντιγόνο της επιθηλιακής μεμβράνης. Η θετική αντίδραση για Vimentin αναδεικνύει τον μη επιθηλιακό παράγοντα που ενδεχομένως να συμμετέχει. Το διαφορικό βλάστωμα έχει δυσμενέστερη πρόγνωση σε σχέση με εκείνο εμβρυϊκού τύπου. Οι όγκοι αυτοί δίνουν αιματογενείς μεταστάσεις στο ήπαρ, τον εγκέφαλο και τα οστά. Το 25% των ασθενών επιβιώνει ένα χρόνο, ενώ το 16% φθάνει τα πέντε χρόνια. Αρνητικά προγνωστικά στοιχεία αποτελούν η παρουσία απομεμακρυσμένων μεταστάσεων κατά τη διάγνωση, η προσβολή των τοπικοπεριοχικών λεμφαδένων και το μεγάλο μέγεθος του όγκου, ειδικά, όταν η διάμετρος είναι μεγαλύτερη των 5εκ.

Η θεραπεία των διαφορικών βλαστωμάτων του πνεύμονα περιλαμβάνει τη ριζική χειρουργική αφαίρεση, τη μετεγχειρητική ακτινοβολία και τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη και την ετοποσίδη.

Ως επέμβαση εκλογής θεωρείται η λοβεκτομή. Στην περίπτωση που περιγράφουμε έγινε άνω λοβεκτομή με βρογχοπλαστική, που είχε ως σκοπό τη διατήρηση του κάτω λοβού, εξασφαλίζοντας όμως ασφαλή όρια εκτομής. Για τα εμβρυϊκού τύπου πνευμονικά βλαστώματα δεν υπάρχουν διεθνώς παραδεκτοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι.

SUMMARY

*Fever and cough with an abnormal chest X-ray in a 14 years old female student*Dahabreh J.¹, Dountsis A.¹, Zisis C.¹, Karagianni E.²¹Thoracic Surgery Department, Athens Medical Center, Maroussi,²Pathology Department, Athens Medical Center, Maroussi

*We report a case of recurrent pulmonary infections in a 14 years old patient with an abnormal chest x-ray. The patient was admitted to our department with a high fever, for which she was treated in another hospital. The chest x-ray was abnormal, with a shadow of the left upper lobe and emphysematous hyperinflation of the left lower lobe. After a conservative treatment with the administration of wide spectrum antibiotics and physiotherapy, the patient became free of fever, while the chest x-ray showed the remaining mass of the left upper lobe, with the organs of the mediastinum in normal position and without the existence of emphysema of the lower lobe. Chest CT Scan, revealed the existence of a huge mass of the left upper lobe, with a tumor mass into the left main bronchus. Also there were enlarged mediastinal lymph nodes and a suspicion of mediastinal infiltration caused by the tumor mass. Bronchoscopy showed an endobronchial mass that caused a 90% obstruction of the left main bronchus lumen. The patient underwent a left anterior mediastinotomy (Chamberlain procedure), which demonstrated the absence of mediastinal infiltration. A left posterolateral thoracotomy followed, and a sleeve left upper lobectomy was performed. The postoperative course was uneventful. Histology examination confirmed the diagnosis of pulmonary blastoma. This rare tumor is called adenocarcinoma of embryonic type, it represents less than 1% of all lung tumors and is characterized by poor prognosis. *Pneumon* 2004, 17(3):341-344.*

Key words: Lung blastoma, embryonic type adenocarcinoma, surgery, lung tumor, recurrent respiratory infection

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kliem V, Bugge M, Leimenstoll K, Maschek H. Pulmonary blastoma-a rare tumor. *Clin Investig* 1992; 70:927-931.
2. Kradin RL, Kirkham SE, Young RH, et al. Pulmonary blastoma with argyrophil cells and lacking sarcomatous features (pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung). *Am J Surg Pathol* 1982; 6:1652.
3. Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Koide T, Naruke T, Shimase J. Six cases of well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in pseudoglandular stage: comparison with pulmonary blastoma. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:735-744.
4. Nakatani Y, Dickersin GR, Mark EJ. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: a clinicopathologic study of five cases with immunohistochemical and ultrastructural characterization. *Hum Pathol* 1990; 21:1097-1107.
5. Berho M, Moran C, Suster S. Malignant mixed epithelial/mesenchymal neoplasms of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:48-50.
6. Manning J Jr, Ordonez N, Rosenberg H, et al. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12:123-139.
7. Inoue H, Kasai K, Shinada J, Yoshimura H, Kameya T. Pulmonary Blastoma: comparison between its epithelial components and fetal bronchial epithelium. *Acta Pathol Jpn* 1992; 42:884-892.
8. Yazawa T, Ogata T, Kamma H, Shibagaki T, Iijima T, Horiguchi H. pulmonary blastoma with a topographic transition from blastic to more differentiated areas: an immunohistochemical assessment of its embryonic nature using stage-specific embryonic antigens. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1991; 419:513-518.
9. Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. *Cancer* 1991; 67:2368-2381.
10. Dail DH. Uncommon Tumors. In: Dail DH, Hammar SP, eds. *Pulmonary Pathology* 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 1994:1312-1317.
11. Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, et al. Pulmonary adenocarcinoma of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade forms. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:399-411.