

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



PNEUMON • VOL 9 • No 1
JANUARY-MARCH

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 9 • ΤΕΥΧΟΣ 1
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ

NEO

Diskus[®]

Ειδικά σχεδιασμένο
για εύκολη
χρήση



Flixotide Diskus[®]
φλουτικαζόνη

Serevent Diskus[®]
Σαλμετερόλη

Glaxo Wellcome α.ε.β.ε.

Λ. Κηφισίας 266, 15232 Αθήνα,
Αδριανουπόλεως 3, 55133 Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη,
Ν.Ε.Ο. Πατρών - Αθηνών 51Α, 26541 Πάτρα



ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome
ΑΝΑΓΙΝΕΥΣΤΙΚΑ

Αφήστε το άσθμα πίσω

Dracanyl®

 Turbuhaler®

Pulmicort®

 Turbuhaler®

ΚΛΙΚ! και βαθιά ανάσα

Τώρα
και τα 2 σκευάσματα
στον πίνακα
του ΙΚΑ

Dracanyl® Turbuhaler®
Terbutaline sulphate

Σύνθεση: Κάθε σκευή Dracanyl® Turbuhaler® περιέχει 200 δόσεις των 0,5 mg terbutaline sulphate. **Ενδείξεις:** Σε βρογχόσπασμο στο βρογχικό άσθμα και σε αναστρέψιμο βρογχόσπασμο, σε πνευμονικό εμφύσημα, βρογχίτιδα και γενικώς σε πνευμονοπάθειες συνοδευόμενες από βρογχόσπασμο. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στην τερβουταλίνη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η συχνότητα των παρενεργειών στις συνιστώμενες δόσεις είναι χαμηλή. Κατά τη χορήγηση της τερβουταλίνης με εισπνοή, δεν επιτυγχάνονται φαρμακολογικά δραστικές συγκεντρώσεις της ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται πρόκληση σημαντικών συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο τρόπος και σε μικρότερο βαθμό, το αίσθημα παλμών που έχουν αναφερθεί, αποτελούν χαρακτηριστικά της δράσης όλων των συμπαρομητικών αμιγών. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, όπως παρουσιάστηκαν, ανεστράφηκαν στην πλειοψηφία τους αυτοαίτια μέσα στη πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας. Μπορεί να εμφανισθούν κνίδωση και εξάνθημα. **Αλληλεπιδράσεις:** Οι β-αναστολείς,

και ειδικότερα οι μη εκλεκτικοί, μπορεί να αναστείλουν μερικώς ή ολικώς τη δράση των β-διεγερτών. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει, ως αρχική θεραπεία, να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση όταν απαιτείται, παρά σε συστηματική βάση. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικευτεί. **Ενηλίκαι και παιδιά άνω των 12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ' άπαξ δόση μπορεί ν' αυξηθεί μέχρι τις 3 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εισπνοές. **Παιδιά 3-12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ' άπαξ δόση μπορεί ν' αυξηθεί σε 2 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 εισπνοές. **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.

Pulmicort® Turbuhaler®
Budesonide/Βουδεσονίδη

Περιγραφή: Συσκευή για εισπνοές σταθερών δόσεων σκόνης, που ενεργοποιείται με την εισπνοή και απελευθερώνει, 200 mcg ανά δόση. Κάθε συσκευή περιέχει 200 δόσεις. Το Pulmicort®

Turbuhaler® δεν περιέχει προωθητικά, λιπαντικά, συντηρητικά, φορείς ή άλλα πρόσθετα. **Ενδείξεις:** Βρογχικό άσθμα. **Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαίσθησία στο φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Ελαφρός ερεθισμός του φάρυγγα, βήχας και βρογχός φαλγες. Έχει αναφερθεί καινιτίαση του στομάχου-τοφάρυγγα. Ο βήχας μπορεί συνήθως να προληφθεί με εισπνοή β-διεγέρτη, 5-10 λεπτά πριν από την εισπνοή του Pulmicort®. **Προσοχή στη χορήγηση:** Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική μυομίωση και μυκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις των αεραγωγών. **Κύηση - Γαλουχία:** Η χορήγηση του Pulmicort® κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει ν' αποφευχθεί, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. **Δοσολογία:** Η δοσολογία του Pulmicort® Turbuhaler® εξατομικεύεται. **Ενηλίκαι:** 200-1600 mcg την ημέρα, κατανεμημένα σε 2-4 δόσεις. (Στις λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις: 200-800 mcg την ημέρα, στις σοβαρότερες: 800-1600 mcg την ημέρα). **Παιδιά άνω των 6 ετών:** 200-800 mcg την ημέρα, κατανεμημένα σε 2-4 δόσεις. Η δόση συντήρησης εξατομικεύεται και θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή. Χορήγηση δύο φορές την ημέρα είναι συνήθως επαρκής (πρωί και απόγευμα). **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.

Λιανική Τιμή Dracanyl: 4.915 δρχ
Λιανική Τιμή Pulmicort: 16.863 δρχ.

Αντιπρόσωπος - Διανομέας

ASTRA
Astra-Hellas A.E.

Θεοτόκοπούλου 4 & Αστροντατών, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ, Τηλ.: 6847977,
Fax: 6859195 • Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

ΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ ΠΡΩΤΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΠΟΥ

ΑΡΧΙΖΕΙ & ΤΕΛΕΙΩΝΕΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

 ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ & ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

 ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

μόνο

ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ

Αντενδείξεις: Αντενδείκνυται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του. **Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσολογίας σε ασθενείς με σημαντικό βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αποβάλλεται εύκολα με την αιμοκάθαρση. Οι αιμοκάθαρομενοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η χορήγηση του Caedax να γίνεται αμέσως μετά την κάθαρση. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με ιστορικά επιπλεγμένων γαστρεντερικών παθήσεων, και ειδικότερα σε άτομα με χρόνια κολίτιδα. Οι κεφαλοσπορίνες πρέπει να χορηγούνται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αποδεδειγμένη ή πιθανολογούμενη αλλεργία στις πενικιλίνες. Περίπου 5% των ασθενών με αποδεδειγμένη αλλεργία στις πενικιλίνες εμφανίζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με τις κεφαλοσπορίνες. Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) έχουν αναφερθεί επίσης σε άτομα που παίρνουν μαζί πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες, ενώ είναι γνωστό ότι εμφανίζεται διασταυρούμενη υπερευαισθησία με εμφάνιση αναφυλακτικών αντιδράσεων. Στην περίπτωση που παρουσιασθεί αλλεργική αντίδραση στο Caedax, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, οι μεταβολές της εντερικής χλωρίδας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διάρροιας, σχετιζόμενης με το αντιβιοτικό, περιλαμβανομένης της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μέτρια έως βαριά ή και απειλητική για τη ζωή διάρροια, με ή χωρίς αφυδάτωση, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το αντιβιοτικό. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπ' όψη αυτή η διάγνωση σε οποιοδήποτε ασθενή εμφανίζει επίμονη διάρροια όταν παίρνει οποιοδήποτε αντιβιοτικό ευρέος φάσματος. **Παιδιατρική Χρήση:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Caedax σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχει τεκμηριωθεί. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Μελέτες αναφορικά με φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχουν διεξαχθεί με το Caedax και με κάθε ένα από τα εξής φάρμακα ή ουσίες: αντιόξινα που περιέχουν υψηλή δόση υδροξειδίου του αργιλίου-μαγνησίου, ρανιτιδίνη και θεοφυλλίνη (μία δόση ενδοφλέβια). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακευτικά. Δεν έχουν παρατηρηθεί γνωστές χημικές αλληλεπιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις με εργαστηριακές δοκιμασίες. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των καψουλών Caedax. Εν τούτοις ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης του εναιωρήματος Caedax είναι δυνατόν να επηρεασθεί από την ανταπόκριση σε ανθράκους, η χορήγηση του Caedax σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να σταματάει βάσει του δυναμικού κινδύνου και οφέλους τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo. Το Caedax δεν έχει ανηχθεί στο γάλα γυναικών που θηλάζουν. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν υπάρχει. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε κλινικές μελέτες, το Caedax ήταν γενικά ασφαλές και καλά ανεκτό και η φύση/τόπος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν ήταν μέτριας βαρύτητας, παροδικές και σπάνιες ως πολύ σπάνιες. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν γαστρεντερικές, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας (<3%), της διάρροιας (3%) και της κεφαλαλγίας (2%). Στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σπάνια περιλαμβάνονται οι: δυσπεψία, γαστρίτιδα, εμετός, κοιλιακό άλγος και ζάλη. Πολύ σπάνια αναφέρθηκε σε ενήλικες η ανάπτυξη *Clostridium difficile*, σε συνδυασμό με την εμφάνιση μέτριας έως βαριάς διάρροιας, για την οποία δεν απαιτήθηκε νοσηλεία των ασθενών. Πολύ σπάνια αναφέρθηκαν επίσης σπασμοί, που δεν είναι δυνατόν όμως να αποδοθούν με βεβαιότητα στη θεραπεία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανταποκρίθηκαν στη συμπτωματική αγωγή ή έπαψαν με τη διακοπή της θεραπείας με το Caedax. Πολύ σπάνια αναφέρθηκαν κλινικές εργαστηριακές ανωμαλίες, όπως: μείωση της αιμοσφαιρίνης, λευκοπενία, ηπαισιφαλία και θρομβοκυττάρωση. Πολύ σπάνια επίσης αναφέρθηκαν παροδικές αυξήσεις της AST, της ALT και της LDH. Σπάνια, οι μεταβολές αυτές θεωρήθηκαν ότι πιθανά σχετίζονται με τη χορήγηση του Caedax. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:** Οι καψούλες και η σκόνη για την παρασκευή εναιωρήματος πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου μεταξύ 2° έως 25° C. Μετά την ανασύστασή του, το εναιώρημα των 180mg/5ml, μπορεί να φυλαχθεί επί 14 ημέρες σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2° έως 8° C. **Συσκευασία** - Κοπάτι των 6 καψουλών των 200 mg σε φύλλα αλουμινοχαρτού καλυμένα με πολυεθυλαίνιο. Λ.Τ. 6.259 ΔΡΧ. - Κοπάτι των 4 καψουλών των 400 mg σε φύλλα αλουμινοχαρτού καλυμένα με πολυεθυλαίνιο. Λ.Τ. 7.606 ΔΡΧ. - 15g σκόνη για την παρασκευή πόσμου εναιωρήματος 90mg/5ml σε γυάλινο σκουρόχρωμο φιαλίδιο των 60 ml. Λ.Τ. 6.500 ΔΡΧ. - 15g σκόνη για την παρασκευή πόσμου εναιωρήματος 180mg/5ml σε γυάλινο σκουρόχρωμο φιαλίδιο των 60 ml. Λ.Τ. 10.275 ΔΡΧ.

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Διευθύντρια Σύνταξης: Ν. Μαγκίνα-Βλαχαντών
Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης: Κ. Γουργουλιάνης
Μέλη: Δ. Γκιουλέκας, Λ. Γρηγοράκος,
Κ. Κατής, Στ. Κωνσταντόπουλος,
Γ. Μπαλτόπουλος, Βλ. Πολυχρονόπουλος,
Γ. Τρακόπουλος

ISSN 1105-848X

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα	Αθήνα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μπούρος Δημοσθένης	Ηράκλειο
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Green Malcolm	London	Παπά Ιόλη	Αθήνα
James Yves	Marseille	Πατάκας Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
Ιορδάνογλου Ιωάννης	Αθήνα	Permutt Solbert	Baltimore
Καρατζάς Νίκος	Αθήνα	Ρίγγος Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
Κονταξής Αργύρης	Αθήνα	Ρούσσος Χαράλαμπος	Αθήνα
Macklem Peter	Montreal	Σιδεράς Δημήτρης	Αθήνα
Milic-Emili Joseph	Montreal	Σπαντίδος Δημήτριος	Ηράκλειο
Μιχάλης Άλκης	Αθήνα	Σταυρίδης Ιωάννης	Αθήνα

Γραμματεία
Επιστημονική Αλληλογραφία
Συνδρομές - Διαφημίσεις
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Παπαδιαμαντοπούλου 4
Αθήνα 115 28 - Τηλ.: 72.11.845

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού	δρχ. 2.000
Μέλη ΕΠΕ-ΕΒΕ	δρχ. 1.000
Ειδικούμενοι-Φοιτητές	δρχ. 1.000
Εταιρείες-Οργανισμοί	δρχ. 4.000
Βιβλιοθήκες	δρχ. 4.000
Εξωτερικού	\$ U.S. 40

Πόσο ενοχλητική μπορεί να είναι η αλλεργική ρινίτιδα;

Συμπεριλαμβά-
νεται στον πίνακα
ΙΚΑ

Απλό δοσολογικό σχήμα:
Μία ή δύο φορές την ημέρα

Ανεπίφυλακτα

Pulmicort® Nasal

Δίνει το πρόβλημα της ρινίτιδας

Σύνθεση: Κάθε ml περιέχει 1mg (50 mcg/δόση) budesonide και έκδοχα q.s.

Ενδείξεις: Εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα. Αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Αντενδείξεις: Υπερκαλιαιμία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος.

Αντιπαραρτητικές ενέργειες: Ενίοτε, αμέσως μετά τη χρήση του προϊόντος, μπορεί να εμφανισθούν τοπικές συμπτώματα, όπως νυγμοί, ερυθρότητα και πταρμοί. Μπορεί να εμφανισθεί ελαφρύ αιμορραγικό έκκριμα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις (κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα κ.λπ.) σχετιζόμενες με την τοπική γλυκοκορτικοειδοθεραπεία. Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών ενδορινικά, μπορεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις να συνδεθεί από εξελίξεις του βλεννογόνου και διά-

τηρηση του ρινικού διαφράγματος.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ρινικές λοιμώξεις, μυκητιασική ή ιογενή αιτιολογία. Ιδιαίτερη επίσης προσοχή χρειάζονται οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι μεταφέρονται από τα συστηματικά χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή σε Pulmicort® Nasal Aqua Spray, οπότε και είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαταραχές του άξονα: υποθαλαμο-υπόφυση-επινεφρίδια.

Κύηση και γαλουχία: Η χορήγηση του Pulmicort® Nasal Aqua Spray κατά την διάρκεια της κύησης θα πρέπει ν' αποφεύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. Σ' έγκυα πειραματόζωα, η χορήγηση της budesonide προκάλεσε ανωρλίες της ανάπτυξης του εμβρύου. Η σημασία

του ως άνο ευρήματος για τον άνθρωπο παραμένει ατεκμηρίωτη. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διόδο της budesonide στο μητρικό γάλα.

Αλληλεπιδράσεις: Η επίδραση της επιτείνεται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της budesonide, μετά από ταυτόχρονη από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση, είναι μικρής κλινικής σημασίας. Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τυχόν αλληλεπιδράσεις της budesonide με άλλες ουσίες.

Δοσολογία: Η δοσολογία του Pulmicort® Nasal Aqua Spray εατορικοποιείται. *Ενήλικες και παιδιά 6 ετών και άνω:*

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 400 mcg ημερησίως. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί απαρά ημερησίως (το πρωί) ή να καταναλωθεί σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ), π.χ.: 200 mcg (4 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνη το πρωί ή 100 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνη το πρωί και το βράδυ.

Συσκευασία: Φιαλίδια των 10ml (περίπου 200 δόσεων) με πλαστική συσκευη ψεκασμού και ρινικό ρυγχος.

Λιανική Τιμή: 5.052 δρχ. Παροσκευάζεται και συσκευάζεται στη Σουηδία από την

ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTION AB



Αντιπρόσωπος-Διανομέας

ASTRA
Astra Hellas A.E.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναύτων, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 6847977 Fax: (01) 6859195 Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

OFFICIAL MEDICAL PUBLICATION OF



THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)

THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)



OWNER: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

Editor: N. Maguina-Vlahantoni
Co-editor: K. Gourgoulianis
MEMBERS: G. Baltopoulos, D. Gioulekas,
L. Grigorakos, K. Katis,
St. Konstantopoulos, Vi. Polychronopoulos,
G. Tracopoulos

ISSN 1105-848X

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina	Athens	Moulopoulos Spyros	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Bouros Dimosthenis	Heraclion
Vesslemes Marinou	Athens	Papavassiliou Kostas	Athens
Gautier Henry	Paris	Papadakis Emmanouil	Athens
Green Malcolm	London	Papa Ioli	Athens
James Yves	Marseille	Patakas Dimitris	Thessaloniki
Jordanoglou John	Athens	Permutt Solbert	Baltimore
Karatzas Nicos	Athens	Rigos Dimitris	Thessaloniki
Kontaxis Argiris	Athens	Roussos Charis	Athens
Macklem Peter	Montreal	Sideris Dimitris	Athens
Milic-Emili Joseph	Montreal	Spantidos Dimitris	Heraclion
Michalis Alkis	Athens	Stavridis John	Athens

Address:
PNEUMON
Medical Journal
4, Papadiamantopoulou Str.,
Athens 11528
Greece
Tel.: 72.11.845

Annual Subscriptions	
In land	Dr. 2.000
Members of HTS and GBS	Dr. 1.000
Interns-Medical Students	Dr. 1.000
Medical Societies	Dr. 4.000
Medical Libraries	Dr. 4.000
Abroad	\$ U.S. 40

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ: **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Σκοπός της έκδοσης του περιοδικού είναι η προαγωγή της ιατρικής έρευνας στο χώρο της Πνευμονολογίας. Το περιοδικό απευθύνεται σε ιατρούς όλων των ειδικοτήτων και ιδιαίτερα σε Πνευμονολόγους, Θωρακοχειρουργούς, Αναισθησιολόγους και Εντατικολόγους.

Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή και όλες οι εργασίες που υποβάλλονται, κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι εργασίες που δημοσιεύονται αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και η δημοσίευσή τους, μερική ή ολική, απαγορεύεται χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Επίσης, το περιοδικό δέχεται να δημοσιεύσει εργασίες γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο αναπνευστικό σύστημα και περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Ανασκοπήσεις, 3) Βραχείες ανασκοπήσεις, 4) Μελέτες, 5) Επίκαιρα Θέματα, 6) Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, 7) Ειδικά Άρθρα, 8) Γράμματα προς τη Σύνταξη.

Ανασκοπήσεις: Οι ανασκοπήσεις αναφέρονται σε ένα συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο και περιλαμβάνουν όλες τις θεωρίες που διατυπώθηκαν κατά καιρούς για το θέμα, με ιδιαίτερη έμφαση στις επικρατούσες σύγχρονες απόψεις και περιλαμβάνουν πλήρη και ολοκληρωμένη παρουσίαση της βιβλιογραφίας. Η έκταση των ανασκοπήσεων δεν είναι δυνατό να είναι μικρότερη από 25 ή μεγαλύτερη από 30 δακτυλογραφημένες σελίδες. Τα άρθρα των ανασκοπήσεων γράφονται από ένα συγγραφέα και σε ειδικές περιπτώσεις (μετά από άδεια της Συντακτικής Επιτροπής) από δυο συγγραφείς διαφορετικής ειδικότητας.

Βραχείες Ανασκοπήσεις: Οι βραχείες ανασκοπήσεις έχουν ως σκοπό την ενημέρωση στις απόψεις επί ενός θέματος, γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και η έκτασή τους περιορίζεται σε 10-15 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Μελέτες: Οι μελέτες αναφέρονται σε κλινικές, εργαστηριακές και πειραματικές εργασίες και η έκτασή τους περιορίζεται σε 20 δακτυλογραφημένες σελίδες. Κάθε μελέτη περιλαμβάνει εισαγωγή, σκοπό, υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδο, αποτελέσματα και συζήτηση.

Επίκαιρα Θέματα: Τα επίκαιρα θέματα γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και αναφέρονται σε θέματα που απασχολούν την τρέχουσα βιβλιογραφία. Τα επίκαιρα θέματα έχουν έκταση 3-5 δακτυλογραφημένων σελίδων και η περίληψή τους περιλαμβάνει τον τίτλο του άρθρου και το όνομα του συγγραφέα, ενώ οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από δέκα.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις: Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις αποσκοπούν στην παρουσίαση σπανίων περιπτώσεων ή σπανίων εκδηλώσεων συνήθων νόσων. Η έκταση του χειρογράφου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6-8 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι από επτά. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις περιλαμβάνουν βραχεία εισαγωγή, περιγραφή του ασθενή και συζήτηση ή σχόλιο.

Ειδικά Άρθρα: Τα ειδικά άρθρα αναφέρονται σε ποικίλα θέματα, που δεν είναι δυνατό να ενταχθούν σε άλλη κατηγορία, και έχουν έκταση μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Γράμματα προς τη Σύνταξη: Τα γράμματα προς τη σύνταξη αφορούν παρατηρήσεις ή αντιρρήσεις του αποστολέα αναφορικά με πρόσφατα δημοσιεύματα του περιοδικού. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από πέντε.

Άρθρα σύνταξης, ανασκοπήσεις και ειδικά άρθρα δημοσιεύονται, επίσης, και μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Η τελευταία διατηρεί το δικαίωμα για δημοσίευση και άλλου τύπου εργασιών.

Εργασίες, ανεξάρτητα από το αν θα δημοσιευθούν ή όχι δεν επιστρέφονται.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες υποβάλλονται σε τρία αντίτυπα και πρέπει να είναι δακτυλογραφημένες στη μία μόνο όψη της σελίδας, σε διπλό διάστημα και με περιθώρια 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην απλή δημοτική, ορθογραφημένα και συντακτικώς άψογα. Αν η εργασία έχει γραφεί με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, να υποβάλλεται μαζί με το κείμενο και η δισκέττα.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα τα παρακάτω:

1. α) Ο τίτλος με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπό-τίτλος. β) Τα ονόματα και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική. γ) Το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση εφ' όσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. δ) Το όνομα, η διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας.

2. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση 100–200 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 λέξεις–κλειδιά. Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική, και από Αγγλική περίληψη. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις δεν συνοδεύονται από περίληψη.

3. Το κύριο σώμα της εργασίας, εφ' όσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει: α) Εισαγωγή, β) Υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδος, γ) Αποτελέσματα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές γίνονται με το σύστημα Vancouver, δηλαδή αριθμούνται κατά τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Βιβλιογραφικές παραπομπές συνοδεύουν κάθε εργασία που υποβάλλεται για δημοσίευση.

4. Ο βιβλιογραφικός κατάλογος περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αρίθμησής τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει, μετά τον αριθμό, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, όπως π.χ. Milic–Emili J, Henderson JAM, Dolovitch MB, Trop D, Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol*, 1996, 21: 749–759. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, όπως π.χ. Gibson JG, Pride NB. Pleural, alveolar and systemic diseases affecting the chest wall function. In Roussos C, Macklem PT. (eds), *The Thorax*, 1st Edition, Marcel Dekker, New York, 1966, 1123–1133. Οι συντμήσεις των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τους κανόνες του Index Medicus.

5. Οι πίνακες, δακτυλογραφημένοι ο καθένας σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους με αραβικά στοιχεία και στη συνέχεια τον τίτλο, όπως π.χ. Πίνακας 1. Αίτια επαγγελματικού άσθματος. Οι πίνακες περιέχουν μόνο οριζόντιες διακριτικές γραμμές και μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο, κάθετες.

6. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1, κ.ο.κ. Άψογες, σε γυαλιστερό χαρτί και κατάλληλες για άμεση αναπαραγωγή πρέπει να είναι όλες οι εικόνες (ακτινογραφίες, φωτογραφίες παρασκευασμάτων κ.λπ.) που στέλνονται. Τα σχήματα πρέπει να είναι κατασκευασμένα με σινική μελάνη σε ρυζόχαρτο και τα διάφορα επεξηγηματικά δεδομένα (αριθμοί, γράμματα κ.λπ.) σχεδιασμένα ή σε λέτρασετ. Τα σχήματα πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο μέσα σε ιδιαίτερο φάκελο ή σε φωτογραφίες καλής ποιότητας. Όλες οι φωτογραφίες πρέπει να φέρουν στο πίσω μέρος την αρίθμησή τους, με απλό μολύβι, καθώς και τόξο δηλωτικό της ορθής τους τοποθέτησης στη σελίδα. Σημειώνεται ότι οι υπότιτλοι των σχημάτων κ.λπ. που συνοδεύουν Ελληνικά κείμενα και έχουν ληφθεί από την ξένη βιβλιογραφία πρέπει να έχουν μεταγλωττισθεί.

Οι εργασίες στέλνονται στη Διεύθυνση: Περιοδικό «ΠΝΕΥΜΩΝ», Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα, 10η Κλινική (υπόψη κ. Γ. Τρακόπουλου).

· Το περιοδικό θα δημοσιεύει κατά διαστήματα «Συντμήσεις τίτλων» των περισσότερων ξένων περιοδικών, για διευκόλυνση των συγγραφέων.

Contents

from the editor	10
prize awarded studies of the 8th Panhellenic Congress on Chest Diseases	
P53 protein expression in neoplastic, preneoplastic and normal bronchial mucosa D. Orphanidou, J. Kalomenidis, G. Papamichalis, A. Rasidakis, M. Toubis, J. Lampaditis, I. Papastamatiou, J. Jordanoglou	11
special articles	
Streptokinase or urokinase in complicated pleural effusions D. Bouros, S. Schiza, N. Tzanakis, P. Panagou, I. Drossitis, N. Siafakas	23
Hormonal receptors in lung cancer A. Ninos, S. Pierrakakis, M. Zachariadis, T. Dahabreh, S. Legaki, K.E. Sekeris	32
Stage III_A non-small cell lung cancer due to N₂ disease. The con- tribution of surgery T. Dahabreh, E. Zachariadis	38
Limited resection of lung parenchyma T. Dahabreh, D. Garbis	43
clinical study	
Clinical value of tumor markers in the diagnosis of lung cancer A. Haritou, G. Kolios, S. Loukas, K. Seferiadis, St. Constantopoulos	49
presentations of Hellenic Bronchologic Society	
Bilateral hilar and right paratracheal nodes enlargement asso- ciated with pulmonary infiltrates and dyspnea K. Bikou, S. Sava, A. Polychronaki, A. Filippou, S. Parastratidis, E. Kosmas, A. Damianos, V. Polychronopoulos, E. Koka	54
Chronic cough and pleural pain in a young woman with Taka- yasu arteritis D. Papaioannidis, O. Panayotou, N. Philipou, X. Stabelou, I. Stylianou, Th. Mountokalakis	58

Περιεχόμενα

από τη σύνταξη	10
βραβευμένες εργασίες 8ου Πανελληνίου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος (Αθήνα, 1996)	Έκφραση της P53 πρωτεΐνης σε νεοπλασματικό, προνεοπλασματικό και φυσιολογικό βρογχικό βλεννογόνο Δ. Ορφανίδου, Ι. Καλομενίδης, Γ. Παπαμιχάλης, Α. Ρασιδάκης, Μ. Τουμπής, Ι. Λαμπαδίτης, Η. Παπασταματίου, Ι. Ιορδάνογλου 11
ειδικά άρθρα	Στρεπτοκινάση ή ουροκινάση σε επιπλεγμένες υπεζωκοτικές συλλογές; Δ. Μπούρος, Σ. Σχίζα, Ν. Τζανάκης, Π. Πανάγου, Ι. Δροσίτης, Ν. Σιάφακας 23
	Ορμονικοί υποδοχείς στον καρκίνο του πνεύμονος Α. Νίνος, Σ. Πιερρακάκης, Μ. Ζαχαριάδης, Γ. Νταχάμπρε, Σ. Λεγάκη, Κ.Ε. Σέκερης 32
	Μη-Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα σταδίου III_A λόγω N₂ νόσου-Συμβολή της χειρουργικής Τ. Νταχάμπρε, Ε. Ζαχαριάδης 38
	Περιορισμένη εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος Τ. Νταχάμπρε, Δ. Γαρμπής 43
κλινική μελέτη	Κλινική αξία καρκινικών δεικτών στη διάγνωση καρκίνου πνεύμονος Α. Χαρίτου, Γ. Κολιός, Σ. Λουκάς, Κ. Σεφεριάδης, Σ. Κωνσταντόπουλος 49
απο τις παρουσιάσεις της Ελληνικής Βρογχολικής Εταιρείας	Αμφοτερόπλευρη διόγκωση πυλαίων και δεξιών παρατραχειακών λεμφαδένων μετα πνευμονικών διηθήσεων και δύσπνοιας Κ. Μπίκου, Σ. Σάββα, Α. Πολυχρονάκη, Α. Φιλίππου, Σ. Παραστατίδης, Ε. Κοσμάς, Α. Δαμιανός, Β. Πολυχρονόπουλος, Ε. Κόκκα 54
	Χρόνιος βήχας και πλευροδυνία σε νεαρή γυναίκα με αρτηρίτιδα Takayasu Δ. Παπαιωαννίδης, Ο. Παναγιώτου, Ν. Φιλίππου, Χ. Σταπέλου, Ι. Στυλιανού, Θ. Μουντοκαλάκης 58

ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ

Τα μέλη της νέας Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού "ΠΝΕΥΜΩΝ" θα ήθελαν να ευχαριστήσουν τα Διοικητικά Συμβούλια της Ελληνικής Βρογχολογικής και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας για την ανάθεση των ευθυνών της έκδοσης του περιοδικού για την επόμενη πενταετία. Τα τελευταία χρόνια ο ΠΝΕΥΜΩΝ αποτελεί το κατ' εξοχήν έντυπο δημοσίευσης θεμάτων Πνευμονολογίας στον Ελληνικό χώρο. Η σημαντική απήχηση που απέκτησε στην ιατρική κοινότητα, καθιστά το έργο της νέας Συντακτικής Επιτροπής δύσκολο. Μετά την προσπάθεια συμπλήρωσης της καθυστέρησης στην έκδοση, ελπίζουμε ότι το περιοδικό θα φθάνει στους αναγνώστες του έγκαιρα.

Στο περιοδικό θα δημοσιεύονται εργασίες στα Ελληνικά χωρίς μετάφραση στα Αγγλικά. Εργασίες από συναδέλφους που εργάζονται στο εξωτερικό μπορούν να δημοσιεύονται μόνο στα Αγγλικά με εκτεταμένη όμως Ελληνική περίληψη. Η αύξηση του αριθμού των υποβαλλομένων εργασιών θα βελτιώσει την ποιότητα και επομένως την απήχηση του περιοδικού. Η Συντακτική Επιτροπή περιμένει να φιλοξενήσει, μετά από αξιοκρατική διαδικασία κρίσης, την ερευνητική δραστηριότητα στην Πνευμονολογία και οι γνώμες όλων των πνευμονολόγων είναι απαραίτητες στη διαμόρφωση της οριστικής εμφάνισης ενός σύγχρονου επιστημονικού περιοδικού.

ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ

ΑΛΛΑΓΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Μετά την εκλογή και ανάληψη καθηκόντων της νέας Συντακτικής Επιτροπής του Περιοδικού "ΠΝΕΥΜΩΝ", που αποτελείται από τους συναδέλφους κ.κ. Νίνα Μαγκίνα, Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, Γεώργιο Τρακόπουλο, Δημήτριο Γκιουλέκα, Σταύρο Κωνσταντόπουλο, Κωνσταντίνο Κατή, Γεώργιο Μπαλτόπουλο, Βλάση Πολυχρονόπουλο και Λεωνίδα Γρηγοράκο, τα Διοικητικά Συμβούλια της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, αισθάνονται την υποχρέωση να ευχαριστήσουν τα μέλη της απερχόμενης Συντακτικής Επιτροπής κ.κ. Χρυσόστομο Μελισσηνό, Παναγιώτη Μπεχράκη, Νικόλαο Σιαφάκα, Αντώνη Ρασιδάκη, Μάνο Ζαχαριάδη και Μάνο Αλχανάτη, για την προσπάθεια που κατέβαλαν, προκειμένου το περιοδικό των Ελλήνων Πνευμονολόγων να καταξιωθεί στο χώρο του ιατρικού περιοδικού τύπου της χώρας μας.

Ευχόμαστε στη νέα Συντακτική Επιτροπή, να συνεχίσει το έργο που έχει έως σήμερα επιτελεσθεί και να αναβαθμίσει ακόμη περισσότερο το περιοδικό που καταγράφει κάθε αξιόλογη επιστημονική δραστηριότητα των Ελλήνων Πνευμονολόγων.

**Τα Διοικητικά Συμβούλια
Ελληνικής Βρογχολογικής και Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας**

Έκφραση της P53 πρωτεΐνης σε νεοπλασματικό, προνεοπλασματικό και φυσιολογικό βρογχικό βλεννογόνο

Δ. ΟΡΦΑΝΙΔΟΥ*, Ι. ΚΑΛΟΜΕΝΙΔΗΣ, Γ. ΠΑΠΑΜΙΧΑΛΗΣ, Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ,
Μ. ΤΟΥΜΠΗΣ, Ι. ΛΑΜΠΑΔΙΤΗΣ, Η. ΠΑΠΑΣΤΑΜΑΤΙΟΥ, Ι. ΙΟΥΡΔΑΝΟΓΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρκινογένεση στον πνεύμονα θεωρείται ότι είναι μία πολυσταδιακή διαδικασία κατά την οποία συσσώρευση γενετικών αλλαγών προκαλεί την μετάβαση από τον φυσιολογικό σε προνεοπλασματικό φαινότυπο και τελικά, σε διηθητικό όγκο. Το πιο σημαντικό γενετικό γεγονός στον καρκίνο του πνεύμονα είναι οι αλλαγές στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53. Μεταλλάξεις στο p53 και έκφραση της αντίστοιχης πρωτεΐνης έχουν διαπιστωθεί σε καρκινώματα και σε προνεοπλασματικές βλάβες του πνεύμονα. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσουμε την έκφραση της πρωτεΐνης p53 σε καρκινικό ιστό, προνεοπλασματικές βλάβες και φυσιολογικό βρογχικό βλεννογόνο σε ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο. Μελετήθηκαν 59 ασθενείς, 46 με ιστολογικά αποδεδειγμένο καρκίνο του πνεύμονα και 13 ασθενείς με καλοήγη νοσήματα. Από κάθε ασθενή, κατά την διάρκεια της ινοβρογχοσκόπησης, λαμβάνονταν βιοψίες από τρία διαφορετικά σημεία: α) τον όγκο β) βλεννογόνο γύρω από τον όγκο, γ) βλεννογόνο από τον ετερόπλευρο, υγρή πνεύμονα. Για ανοσοϊστοχημική χρώση με το μονοκλωνικό αντίσωμα DO-7 χρησιμοποιήθηκαν τομές από μπλοκ παραφίνης των δειγμάτων που ελήφθησαν κατά τη βρογχοσκόπηση. P53 θετική χρώση διαπιστώθηκε σε 21/46 (45,6%) καρκινικούς ιστούς. Σε 19 ασθενείς, βρέθηκε τουλάχιστον μία εστία προνεοπλασματικής βλάβης. P₅₃ θετικές ήταν 7 από τις 22 συνολικά εστίες πλακώδους μεταπλάσεως (M). Σε 9 από τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα βρέθηκαν και p53 θετικά φυσιολογικά βρογχικά, επιθηλιακά κύτταρα. Εστία M βρέθηκε και σε 5 ασθενείς από την ομάδα - μάρτυρα. Σε 2 από αυτούς ασθενείς η M ήταν p53 θετική. Σε 1 ασθενή από αυτήν την ομάδα βρέθηκαν θετικά κύτταρα στον φυσιολογικό βλεννογόνο. Η ινοβρογχοσκόπηση είναι ένα χρήσιμο μέσο για την λήψη υλικών και μελέτη του p53 σε καρκίνο και προνεοπλασματικές βλάβες του πνεύμονα. Η απορρύθμιση του p53 συμβαίνει στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης στον πνεύμονα. P₅₃ θετικά κύτταρα μπορεί να βρεθούν και στον φυσιολογικό βρογχικό βλεννογόνο αλλά αυτό το εύρημα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (1): 11-22

Λέξεις - Κλειδιά

καρκίνος πνεύμονα, προνεοπλασματικές βλάβες, έκφραση p53

*Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών & Παθολογοανατομικό Εργαστήριο ΝΝΘΑ "Σωτηρία", Αθήνα.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι υπεύθυνος για το 28% των θανάτων απο νεοπλάσματα και για το 6% των θανάτων απο οποιαδήποτε αιτία¹. Παρά τις εξελίξεις στην αντιμετώπιση της νόσου, η συνολική πενταετής επιβίωση ασθενών με βρογχογενές καρκίνωμα παραμένει περίπου στο 10%².

Μη-διηθητικές προνεοπλασματικές βλάβες που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα και θεωρούνται ότι αντιστοιχούν μορφολογικά σε πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης είναι: επιθηλιακή υπερπλασία, πλακώδης μετάπλαση, άτυπη πλακώδης μετάπλαση, δυσπλασία με τρεις βαθμούς βαρύτητας και καρκίνωμα *in situ*^{3,4,5,6}. Οι δύο πρώτες στην σειρά βλάβες θεωρούνται αντιδραστικές και αναστρέψιμες^{6,7}. Η αλληλουχία αυτών των μορφολογικών αλλαγών είναι συμβατή με την θεωρία της πολυσταδιακής διαδικασίας καρκινογένεσης (*multistep carcinogenesis*) για το βρογχικό επιθήλιο. Σύμφωνα με αυτήν, η εμφάνιση του κακοήθους φαινοτύπου είναι αποτέλεσμα μιας διαδικασίας πολλών σταδίων στην οποία εμπλέκονται μια σειρά απο επίκτητες γενετικές αλλαγές⁸.

Από τις 10 – 20 γενετικές αλλαγές, που όπως υπολογίζεται, είναι παρούσες στον καρκίνο του πνεύμονα, οι πιο σημαντικές είναι αυτές που αφορούν το γονοκατασταλακτικό γονίδιο p53⁹. Η πρωτεΐνη p53 ενώνεται με το DNA και εμπλέκεται στην σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA, στην αντιγραφή, στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο¹⁰⁻¹⁴. Φαίνεται ότι ακόμη παίζει κάποιο ρόλο στην διαφοροποίηση των β-λεμφοκυττάρων, την σπερματογένεση^{15,12}, πιθανά στην γήρανση των κυττάρων^{16,13} και στην αγγειογένεση¹⁷.

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 είναι συχνό φαινόμενο στον καρκίνο του πνεύμονα με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα (70%) και χαμηλότερη στο αδενοκαρκίνωμα (33%)¹¹. Η ανίχνευση των μεταλλάξεων γίνεται με διάφορες μοριακές μεθόδους βασισμένες στην τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης ή με ανοσοϊστοχημεία^{18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}. Όταν επισυμβούν μεταλλάξεις, ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής της φυσιολογικής πρωτεΐνης επιμηκύνεται ουσιαστικά καθιστώντας την ανιχνεύσιμη^{27,28}.

Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ μοριακών μεθόδων και ανοσοϊστοχημείας, η ανοσοϊστοχημεία για ανίχνευση της πρωτεΐνης p53 έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες καρκίνου του πνεύμονα (χειρουργικό υλικό)^{29,30,31,32,33}. Τα ποσοστά θετικότητας κυμαίνονται μεταξύ 33% και 77%^{31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43}.

Μεταλλάξεις του p53 και θετική ανοσοϊστοχημική χρώση έχουν επίσης αναφερθεί και σε προνεοπλα-

σματικές βλάβες του βρογχικού βλεννογόνου, από πλακώδη μετάπλαση μέχρι καρκίνωμα *in situ* (CIS)^{29,44,45}. Τέτοιου είδους γενετικές αλλοιώσεις παρατηρούνται συχνότερα σε προνεοπλασματικές βλάβες ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα και φαίνεται να είναι πιο συχνές στις πιο "εξελιγμένες" (*progressed*) μορφές βλάβης, δηλαδή κυρίως δυσπλασίες και CIS^{29,46,47,48,49,50,51,52}. Έκφραση p53 έχει επίσης αναφερθεί και σε άτυπη κυψελιδική υπερπλασία που θεωρείται ότι παριστά την προνεοπλασματική βλάβη του αδενοκαρκινώματος⁵³. Τέλος δεν έχει μέχρι τώρα αναφερθεί έκφραση p53 πρωτεΐνης σε φυσιολογικό βρογχικό βλεννογόνο.

Στην παρούσα προοπτική μελέτη, σκοπός μας ήταν να ερευνήσουμε την έκφραση της πρωτεΐνης p53 σε ιστολογικά παρασκευάσματα από ενδοβρογχικές βιοψίες καρκινικού ιστού, προνεοπλασματικής βλάβης και υγιούς βλεννογόνου στον ίδιο ασθενή που πάσχει απο βρογχογενές καρκίνωμα. Εξ όσων γνωρίζουμε για πρώτη φορά γίνεται παρόμοια προοπτική μελέτη και σε τέτοιου είδους υλικά.

Υλικά και μέθοδοι

Ασθενείς - συλλογή δειγμάτων

Τα ιστολογικά παρασκευάσματα της μελέτης συγκεντρώθηκαν από 69 ασθενείς: 61 ασθενείς με κλινική υποψία βρογχογενούς καρκίνου και 8 χωρίς κλινική υποψία νεοπλάσματος οι οποίοι βρογχοσκοπήθηκαν στο πλαίσιο διερεύνησης προς άλλη κατεύθυνση.

Σε κάθε έναν απο τους ασθενείς, λαμβάνονταν 3 – 4 ιστοτεμάχια από κάθε μία από τις ακόλουθες θέσεις: α) περιοχή της βλάβης (όταν υπήρχε οποιασδήποτε μορφής αλλοίωση του βλεννογόνου), β) περιοχή του βλεννογόνου σε ακτίνα 1 – 2 εκατοστών από την βλάβη, και από βλεννογόνο που δεν παρουσίαζε σοβαρότερη μορφολογική αλλοίωση από ηπίου βαθμού ερυθρότητα (η θέση αυτή επιλέχθηκε λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας να εντοπίζονται εκεί προνεοπλασματικές βλάβες) και γ) τυχαία περιοχή μακροσκοπικά φυσιολογικού βλεννογόνου από τον άλλο, υγιή πνεύμονα.

Από τους 61 ασθενείς με κλινική υποψία νεοπλασίας, στους 46 αποδείχθηκε ιστολογικά βρογχογενές καρκίνωμα. Σε άλλους 10, ο καρκίνος αποδείχθηκε από τα κυτταρολογικά δείγματα και οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν από την μελέτη λόγω μη διαθεσιμότητας καρκινικού ιστού για ανοσοϊστοχημική μελέτη. Από τους υπόλοιπους 5, οι 4 βρέθηκαν να πάσχουν από καλοήθες νόσημα ενώ στον 1 τέθηκε η διάγνωση του μη-Hodgkin λεμφώματος. Από τους παραπάνω ασθενείς σχηματίστηκαν 2 ομάδες: 1)

ομάδα καρκινοπαθών στους οποίους υπήρχε διαθέσιμος καρκινικός ιστός (No = 46) και 2) ομάδα μη πασχόντων απο βρογχογενές καρκίνωμα, μαρτύρων (No = 13).

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκε το φύλο, η ηλικία, οι καπνιστικές συνήθειες, το τυχόν οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας, η εκτίμηση της γενικής καταστάσεως (performance status), ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου. Στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έγινε ενδελεχής έλεγχος σταδιοποίησης και ακολουθήθηκε το σύστημα ταξινόμησης TNM.

Την ομάδα των καρκινοπαθών αποτελούσαν 45 άνδρες και 1 γυναίκα, ηλικίας 45 – 83 ετών (μέση ηλικία 65 έτη). Τα κλινικοπαθολογικά δεδομένα των ασθενών αυτών παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.

Από την δεύτερη ομάδα 10 ήταν άνδρες και 3 γυναίκες, ηλικίας 31 – 66 ετών (μέση ηλικία 47,5 έτη), καπνιστές και μη καπνιστές.

Ιστολογικά παρασκευάσματα

Το βιοψτικό υλικό από τη θέση της βλάβης, γύρω από αυτήν και από τον άλλο πνεύμονα εγκλείσθηκε εξ ολοκλήρου σε κύβους παραφίνης. Από κάθε κύβο κόπηκαν και αριθμήθηκαν κατά αύξουσα σειρά 12 έως 15 τομές, πάχους 2 έως 4 μικρών. Από τις τομές, η πρώτη και η τελευταία βαφτηκαν με Αιματοξυλίνη – Ηωσίνη και μελετήθηκαν μικροσκοπικά για ανίχνευση μεταπλάσεων και καρκινωματούδους ιστού. Οι υπόλοιπες τομές χρησιμοποιήθηκαν στην ανοσοϊστοχημική μελέτη.

Προετοιμασία των ιστών

Οι τομές παραφίνης αποπαραφινώθηκαν σε τρεις αλλαγές ζεστής ξυλόλης επί 20 λεπτά συνολικά και ενυδατώθηκαν σε κατιούσα οιοπνευμάτων και αποσταγμένο νερό. Η ανάκτηση του αντιγόνου έγινε με τοποθέτηση των πλακιδίων στο ειδικό υγρό (Antigen Retrieval Citra, BIOGENEX) και στον φούρνο μικροκυμάτων στα 600w επί 15 λεπτά. Ακολούθησε έκπλυση σε αποσταγμένο νερό και PBS και επώαση των τομών με το κυρίως αντίσωμα (Mad p53 clone DO7 BIOGENEX) και του αρνητικού μάρτυρα με PBS επί 12 έως 18 ώρες σε θερμοκρασία 6°C. Για την ανίχνευση του κυρίως αντισώματος χρησιμοποιήθηκαν δύο ανιχνευτικά συστήματα Βιοτίνης – Εξτραβιδίνης συνδεδεμένα με Υπεροξειδάση και Αλκαλική Φωσφατάση (Dakopatts, Glostrup, Denmark). Οι τομές επώασθηκαν με το βιοτυνιλιωμένο αντίσωμα επί 30 λεπτά και μετά από δύο πλύσεις με TBS επώασθη-

καν με το σύμπλεγμα Βιοτίνης–Εξτραβιδίνης επί 45 λεπτά. Ακολούθησε παρασκευή των υποστρωμάτων και επώαση των τομών επί 5 λεπτά για την δράση της Υπεροξειδάσης και 30 λεπτά για την δράση της Αλκαλικής Φωσφατάσης. Τέλος οι τομές βάφτηκαν με Αιματοξυλίνη ή με Πράσινο του Μεθυλίου και εκαλύφθηκαν με καλυπτρίδες με χρήση του κατάλληλου για κάθε περίπτωση μέσου (EUKITT, Γλυκερίν–ζελατίνη) είτε μετά από αφυδάτωση σε ανιούσα οιοπνευμάτων και δύο αλλαγές ξυλόλης, είτε αμέσως μετά την τελευταία έκπλυση στο τέλος της ιστοχημικής χρώσης.

Θετική χρώση για κάθε κύτταρο χαρακτηρίστηκε καφέ η κόκκινη χρώση του πυρήνα του κυττάρου. Θετικά θεωρήθηκαν τα δείγματα με περισσότερα του 1% θετικά κύτταρα. Κυτταροπλασματική χρώση παρατηρήθηκε μόνο σε ελάχιστα κύτταρα με πυρηνορρηξία. Η εκτίμηση των πλακιδίων μετά τις χρώσεις έγινε από έναν Παθολογοανατόμο. Στις λίγες περιπτώσεις αμφισβητούμενης θετικότητας ή πολύ ασθενούς εντάσεως της χρώσεως, χρησιμοποιήθηκε τρίτο πρωτόκολλο και η εκτίμηση των πλακιδίων έγινε από δεύτερο Παθολογοανατόμο με χρήση του Συστήματος Αναλύσεως Εικόνας CAS 200.

1. Ανοσοϊστοχημεία σε καρκινικά κύτταρα

Σε 21 από τα 46 παρασκευάσματα καρκινικού ιστού (45,6%) διαπιστώθηκε θετική αντίδραση της p53 πρωτεΐνης. Τα θετικά κύτταρα ήταν από 2% μέχρι 90% των κυττάρων. Σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο τα θετικά νεοπλάσματα κατανέμονταν ως εξής: 7 από τα 18 πλακώδη καρκινώματα, 4 από τα 7 αδενοκαρκινώματα, 4 από 8 μικροκυτταρικά καρκινώματα, 5 από τα 11 αδιαφοροποίητα μεγαλοκυτταρικά και 1 από τα 2 μη–μικροκυτταρικά με νευροενδοκρινικούς χαρακτήρες.

2. Ανοσοϊστοχημεία σε προνεοπλασματικές βλάβες

Πλακώδης μετάπλαση:

Σε 18 από τους 46 ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα βρέθηκε πλακώδης μετάπλαση (M) στα ιστολογικά παρασκευάσματα. Στους 6 η πλακώδης μετάπλαση ήταν p53 θετική. Τα θετικά κύτταρα σε αυτές τις βλάβες ήταν από 2% μέχρι 30% των κυττάρων.

Όσον αφορά την εντόπιση της βλάβης στους 4 από τους 6 [No 18, 30, 42, 46] ασθενείς, η M εντοπιζόταν γύρω από τον όγκο. Σε 2 από τους 4 αυτούς ασθενείς [No 18, 42] ανευρέθηκε και M στον ετερόπλευρο πνεύμονα που ήταν p53 αρνητική.

Πίνακας 1. Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με βρογχογενές καρκίνωμα

A/a	Ιστολο- γικός τύπος	Διαφο- ροποιί- ηση	Ηλικία	Φύλο	Οικογ. Ιστορικό	Κάπνισ- μα Π.Ε.	Στάδιο	P.S. WHO
1	A	X	81	A		100	4	2
2	A	X	69	A		70	3α	1
3	A	M-X	66	A		90	1	1
4	A	Y	76	A		πρ	3α	0
5	A	Y	67	A		46	3β	1
6	A	M	45	A	+	45	4	1
7	A	X	74	A		135	3β	2
8	Με	X	58	A		180	3β	2
9	Με	X	77	A		45	4	2
10	Με	X	70	A		48	4	2
11	Με	X	63	A		45	4	1
12	Με	X	74	A		120	4	0
13	Με	X	82	A		80	4	3
14	Με	X	73	A		πρ	4	2
15	Με	X	52	A		75	1	0
16	Με	X	73	A		50	1	1
17	Με	X	76	A		60	3β	3
18	Με	X	56	A		80	4	1
19	N	X	73	A		70	4	1
20	N	X	60	A		90	4	4
21	ΜΙ	Y	65	A		80	3α	0
22	ΜΙ	Y	57	A	+	80	3α	1
23	ΜΙ	X	68	A		110	3β	2
24	ΜΙ	X	65	A	+	48	3β	1
25	ΜΙ	X	63	A		πρ	3α	1
26	ΜΙ	X	58	A	+	35	3β	1
27	ΜΙ	Y	62	A		40	4	1
28	ΜΙ	X	59	Θ		60	4	1
29	Π	M	55	A		75	3α	0
30	Π	M	51	A		80	3β	1
31	Π	X	70	A		60	1	1
32	Π	X	57	A		100	4	1
33	Π	M	76	A		60	1	0
34	Π	X	69	A		150	3β	2
35	Π	X	78	A		πρ	3α	2
36	Π	X	61	A		35	1	1
37	Π	M	58	A	+	40	1	0
38	Π	X	65	A		80	1	0
39	Π	Y-M	73	A	+	60	3β	1
40	Π	M	75	A		20	1	2
41	Π	X	60	A		60	1	0
42	Π	X	49	A		70	4	0
43	Π	M	59	A		30	3α	1
44	Π	X	52	A		80	1	1
45	Π	X	57	A		60	3β	0
46	Π	M	83	A		πρ	3β	0

A: Αδενοκαρκίνωμα, Με: Αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό, N: Μικροκυτταρικό με νευροενδοκρινικούς χαρακτήρες, ΜΙ: Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, Π: Πλακώδες X: Χαμηλή διαφοροποίηση, Y: Υψηλή διαφοροποίηση, M: Μέση διαφοροποίηση, Οικογενειακό Ιστορικό: (Καρκίνου), Π.Ε.: Κάπνισμα σε πακέτα/έτη, Πρ: Πρώην καπνιστής, P.S.: Performance status σύμφωνα με την κλίμακα του WHO.

Σε 1 από τους 6 ασθενείς [No 24] η p53 θετική βλάβη εντοπιζόταν στον ετερόπλευρο πνεύμονα, ενώ σε 1 [No 13] ανευρέθηκε p53 θετική βλάβη και γύρω από τον όγκο και στον ετερόπλευρο πνεύμονα. Αναφορικά με τον ιστολογικό τύπο, p53 θετική Μ βρέθηκε σε 3 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα, σε

2 με αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και σε 1 με μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Όλοι εκτός από έναν [No 42] από αυτούς του ασθενείς είχαν και p53 θετικό νεόπλασμα.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, στους 18 ασθενείς βρέθηκαν συνολικά 22 δείγματα πλακώδους

Πίνακας 2. Έκφραση της p53 πρωτεΐνης στους ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα

Α/α	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ		ΠΡΟΝΕΟΠΛΑΣΜΑ- ΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ Παράπλευρα	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΣ		
		Θετικά κύτταρα			Ετερόπλευρα	Παράπλευρα	Ετερόπλευρα
1	A	-					
2	A	+	2%				
3	A	+	90%				
+(12%)							
4	A	-		(Y-) (M-)			
5	A	-			(M-)		
6	A	+	70%				
7	A	+	90%				
8	Με	+	35%	(M-)			
9	Με	-					
10	Με	+	30%				
11	Με	-					
12	Με	-					
13	Με	+	70%	(M+5%)	(M+2%)		+(8%)
14	Με	+	20%				+(5%)
15	Με	-		(M-) (MΔ-)	(Y-)		
16	Με	+	20%				
17	Με	-			(M-)		
18	Με	+	70%	(Y-) (M+10%)	(M-)		+(10%)
+(8%)							
19	N	+	46%				
20	N	-					
21	ΜΙ	-					
22	ΜΙ	-					
23	ΜΙ	+	90%				+(15%)
24	ΜΙ	+	20%		(M+30%)		+(6%)
25	ΜΙ	-		(M-)			
26	ΜΙ	+	50%	(M-)			
27	ΜΙ	+	80%	(M-)			
28	ΜΙ	-					
29	Π	+	50%				
30	Π	+	90%	(M+10%)(MΔ+95%)	+(15%)		
31	Π	+	58%				
32	Π	-		(M-)			
33	Π	-		(MΔ-)(CIS-)			
34	Π	-					
35	Π	-					
36	Π	-		(Y+30%)(M-)(HΔ-)	(M-)(HΔ-)		+(6%)
37	Π	-		(M-)			
38	Π	-					
39	Π	+	75%				
40	Π	-					
41	Π	-					
42	Π	-		(M+15%)	(M-)		
43	Π	+	70%	(M-)			+(14%)
44	Π	-					
45	Π	-					
46	Π	+	90%	(M+5%)			

Στον πίνακα αυτό καταγράφονται αναλυτικά, τα ευρήματα από τους ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα 1) Οι ασθενείς στους οποίους βρέθηκε προνεοπλασματική βλάβη, το είδος και η εντόπιση των βλαβών 2) Η θετική ή αρνητική έκφραση p53 και τα ποσοστά θετικών κυττάρων στα ιστολογικά παρασκευάσματα. Α: Αδενοκαρκίνωμα, Με: Αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό, Ν: Μικροκυτταρικό με νευροενδοκρινικούς χαρακτήρες, Μι: Μικροκυτταρικό καρκίνωμα, Π: Πλακώδες καρκίνωμα Υ: Υπερπλασία του βλεννογόνου, Μ: Πλακώδης μετάπλαση, ΗΔ: Ήπια δυσπλασία, ΜΔ: Μέτρια Δυσπλασία, CIS: Καρκίνωμα in situ

μετάπλασης και 7 από τα 22 (32%) αυτά δείγματα ήταν p53 θετικά.

Λοιπές προνεοπλασματικές βλάβες:

Υπερπλασία: Σε 1 από τις 4 ασθενείς στους οποίους βρέθηκε υπερπλασία, η βλάβη αυτή ήταν p53 θετική [No 36] και εντοπιζόταν δίπλα σε p53 αρνητικό καρκινικό ιστό.

Δυσπλασίες – CIS: Από τους 3 ασθενείς με μέτρια δυσπλασία, στον 1 η βλάβη ήταν p53 θετική [No 30]. Τα 2 ανεξάρτητα δείγματα ήπιας δυσπλασίας που βρέθηκαν στον ίδιο ασθενή και το CIS στον ασθενή [No 33] ήταν p53 αρνητικά.

3. Ανοσοϊστοχημία σε φυσιολογικό βλεννογόνο

Στα ιστολογικά παρασκευάσματα του φυσιολογικού βρογχικού βλεννογόνου p53 θετικά κύτταρα βρέθηκαν σε 9 από τους 46 ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα. Τα θετικά κύτταρα ήταν μεμονωμένα ή κατά ομάδες των 5 – 15 κυττάρων και δεν διέφεραν μορφολογικά από τα γειτονικά τους p53 αρνητικά κύτταρα. Σε μερικές από αυτές τις περιπτώσεις, ο βλεννογόνος παρουσίαζε ιστολογικά ήπια ή μέτρια φλεγμονή ενώ σε άλλες ήταν απόλυτα φυσιολογικός.

Σε 6 από τους 9 παραπάνω ασθενείς [No 13, 14, 23, 30, 36, 43] p53 θετικά φυσιολογικά κύτταρα ανευρέθησαν περίξ της βλάβης, σε 2 [No 2, 24] στον ετερόπλευρο πνεύμονα και σε έναν [No 18] τόσο σε θέσεις περίξ της βλάβης όσο και ετερόπλευρα.

Όλοι εκτός από έναν [No 36] ασθενή, με θετικά φυσιολογικά κύτταρα είχαν και p53 θετικό όγκο. Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο, 3 ασθενείς έπασχαν από πλακώδες καρκίνωμα, οι 3 από αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα, οι 2 από μικροκυτταρικό καρκίνωμα και ο 1 από αδenoκαρκίνωμα.

4. Ανοσοϊστοχημία σε βιοψίες ασθενών χωρίς βρογχογενές καρκίνωμα

Σε 5 από τους ασθενείς της ομάδας αυτής βρέθηκε πλακώδης μετάπλαση και σε 2 από αυτούς η βλάβη αυτή ήταν p53 θετική. Ο ένας από τους ασθενείς με θετική πλακώδη μετάπλαση έπασχε από non-Hodgkin λέμφωμα με πνευμονική εντόπιση και η θετική βλάβη εντοπιζόταν στον περιβάλλοντα το λέμφωμα φλεγμονώδη βλεννογόνο. Το λέμφωμα ήταν p53 αρνητικό. Ο άλλος ασθενής έπασχε από σαρκοείδωση και η p53 θετική βλάβη εντοπιζόταν σε τμήμα βλεννογόνου με ηπιότατη μη-ειδική φλεγμονή. Αυτός ο ασθενής ήταν ο μοναδικός μη καπνιστής

στον οποίο βρέθηκε p53 έκφραση σε μεταπλαστικά ή φυσιολογικά κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου.

Αξιοσημείωτο είναι ότι σε έναν από τους ασθενείς αυτής της ομάδας βρέθηκαν p53 θετικά κύτταρα σε φυσιολογικό βλεννογόνο. Ο ασθενής αυτός έπασχε από βρογχεκτασίες και ο p53 θετικός βλεννογόνος δεν είχε ιστολογικά στοιχεία φλεγμονής.

Συζήτηση

Οι γενετικές αλλαγές στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 είναι ανάμεσα στις συχνότερες ανωμαλίες που συναντώνται σε νεοπλασίες του ανθρώπου⁵⁴⁻⁵⁸.

Για την ανίχνευση των μεταλλάξεων του p53 χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι προεπιλογής βασισμένες στην τεχνική της Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης (SSCP*/PCR, DGGE*/PCR), ακολουθούμενες από ανάγνωση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας (sequencing) του γονιδίου στα δείγματα εκείνα που εμφανίζονται θετικά στην προεπιλογή. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανοσοϊστοχημική μέθοδος. Η φυσιολογική πρωτεΐνη p53 έχει πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής και δεν είναι ανιχνεύσιμη με ανοσοϊστοχημεία²⁷. Όταν επισυμβούν όμως συγκεντρωμένες μεταλλάξεις ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται από 6 – 20 λεπτά σε αρκετές ώρες κάνοντας την ανίχνευση εφικτή²⁸. Έτσι η ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιεί τα αυξημένα ποσά της πρωτεΐνης σαν δείκτη ύπαρξης μεταλλάξεων. Σε αντίθεση με τις μοριακές μεθόδους που προαναφέρθηκαν είναι πολύ πιο εύκολο να εφαρμοστεί σαν τεχνική ρουτίνας ενώ επίσης μπορεί να αποκαλύπτει συμβάντα που αφορούν μειοψηφία κυττάρων ή ένα μόνο κύτταρο. Αντίθετα για να είναι τεχνικά εφικτή η ανίχνευση μετάλλαξης με τις DGGE και SSCP πρέπει η βλάβη να υπάρχει σε ποσοστό μεγαλύτερο από 5% των κυττάρων του δείγματος³³. Στην παρούσα μελέτη ερευνώντας δείγματα ενδοβρογχικών βιοψιών από βρογχογενή καρκινώματα με ανοσοϊστοχημεία βρήκαμε έκφραση p53 πρωτεΐνης σε ποσοστό 45,6%. Τα αποτελέσματα μας βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελετών που εξετάζουν νεοπλασμάτα του πνεύμονα με ανοσοϊστοχημεία σε χειρουργικά όμως δείγματα νεοπλασμάτος^{31,34-43}. Από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη στην οποία χρησιμοποιούνται αποκλειστικά δείγματα από ενδοβρογχικές βιοψίες. Η χρήση ενδοβρογχικών βιοψιών για την μελέτη του p53 σε βρογχογενή νεοπλασμάτα παρέχει την δυνατότητα αξιολόγησης της σημασίας βλαβών του p53 σε μικροκυτταρικά και μη μικροκυτ-

* SSCP: Single Strand Conformation Polymorphism

** DGGE: Denaturing Gradient Gel Electrophoresis

ταρικά νεοπλάσματα σταδίου 3β και 4 που δεν χειρουργούνται και που λόγω της απογοητευτικής τους πρόγνωσης –ιδίως τα τελευταία– είναι πιθανό να αποτελέσουν το αρχικό κλινικό πεδίο εφαρμογής χειρισμών γονιδιακής ή άλλης θεραπείας που παρεμβαίνει στο p53^{59,60,61,62}.

Οι ανωμαλίες στο p53 εμπλέκονται στην καρκινογένεση πολλών νεοπλασμάτων και μπορεί να συμβαίνουν στα αρχικά ή σε πιο προχωρημένα στάδια ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου⁴⁹. Στην καρκινογένεση του παχέως εντέρου –η οποία έχει κατανυθεί καλύτερα– το p53 εμπλέκεται στο στάδιο της μετάβασης από το αδένωμα στο διηθητικό καρκίνωμα^{63,64}.

Η επιθηλιακή υπερπλασία, η πλακώδης μετάπλαση, η δυσπλασία και το καρκίνωμα in situ θεωρούνται ότι αποτελούν πρόδρομες βλάβες του πλακώδους καρκινώματος του πνεύμονα^{3,4,5,6}. Υπάρχουν στοιχεία που δηλώνουν ότι οι προνεοπλασματικές βλάβες που εντοπίζονται δίπλα σε πλακώδη καρκινώματα μπορεί να κατάγονται από τον ίδιο κλώνο κυττάρων με τον διηθητικό καρκίνο^{44,45,48,65}. Αντίθετα, προνεοπλασματικές βλάβες που εντοπίζονται σε απομακρυσμένες από τον όγκο περιοχές του βρογχικού επιθηλίου καθώς και δυσπλασίες ή μεταπλάσεις του βρογχικού βλεννογόνου σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνωμα ή αδενοκαρκίνωμα πρέπει να θεωρούνται ανεξάρτητες βλάβες^{10,44,45,48}.

Στην μελέτη μας, με την μέθοδο που περιγράφηκε παραπάνω, εξασφαλίσαμε μέσω του βρογχοσκοπίου προνεοπλασματική βλάβη σε 19 από τους 46 ασθενείς που μελετήσαμε, ποσοστό μάλλον υψηλό 41% αν σκεφτεί κανείς ότι μία άλλη ομάδα ερευνητών εξασφάλισε προνεοπλασματική βλάβη από χειρουργικά παρασκευάσματα σε 16 από 51 ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα (31%)⁵⁰.

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ινοβρογχοσκόπηση μπορεί να αποδειχτεί πολύ χρήσιμη μέθοδος ανεύρεσης προνεοπλασματικών βλαβών στο βρογχικό επιθήλιο.

Ο πιο συχνός τύπος που συνοδεύεται από θετική Μ ήταν το πλακώδες καρκίνωμα, παρατήρηση που συμφωνεί με άλλες μελέτες^{29,48,50,52}. Σε αντίθεση με τα μέχρι τώρα δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία p53 έκφραση σε πλακώδεις μεταπλάσεις δεν παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 6,7%, στην παρούσα εργασία το ποσοστό αυτό βρέθηκε πολύ υψηλό (32%)⁴⁹.

Ποιά όμως θα μπορούσε να είναι η λειτουργική σημασία θετικής χρώσης για p53 στις προνεοπλασματικές βλάβες; Ίσως μια πιθανή απάντηση σε αυτό το ερώτημα να προέρχεται από μία μελέτη, σύμφωνα με την οποία, σε προνεοπλασματική βλάβη, η εμφάνιση έκφρασης p53 συμβαίνει μετά από την αύξηση του δείκτη πολλαπλασιασμού και την ανευ-

πλοειδία, είναι σημείο αθανασίας των κυττάρων και συνδέεται με υψηλό κίνδυνο κακοήθους μεταμόρφωσης⁶⁶.

Έχει επίσης αναφερθεί, ότι η χρόνια έκθεση του επιθηλίου των αναπνευστικών οδών σε καρκινογόνα επιδρά σε όλη την επιφάνεια του βλεννογόνου, προκαλώντας μορφολογικές αλλαγές σε διαφορες περιοχές του, που είναι δυνατόν να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο (“field cancerization”)⁶⁷. Αν η έκφραση p53 στις προνεοπλασματικές βλάβες προδιαθέτει πράγματι στην εξέλιξή τους σε διηθητικά καρκινώματα, τα ευρήματα σε δύο από τους ασθενείς μας είναι πιθανό να σχετίζονται με μια τέτοια διαδικασία⁶⁶. Ο πρώτος [No 13] εμφάνιζε p53 θετικό αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Παράπλευρα του όγκου έμφανιζε p53 θετική μετάπλαση που θα μπορούσε να έχει κοινή καταγωγή με τον όγκο. Στον ίδιο ασθενή όμως βρέθηκε πλακώδης μετάπλαση και στον ετερόπλευρο πνεύμονα (ανεξάρτητη βλάβη) η οποία ήταν επίσης p53 θετική. Ο δεύτερος ασθενής [No 24] εμφάνιζε p53 θετικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα και στον ετερόπλευρο πνεύμονα υπήρχε εστία πλακώδους μετάπλασης, επίσης p53 θετική.

Σε τέσσερις από τους ασθενείς μας [No 13, 18, 30, 46] η p53 θετική πλακώδης μετάπλαση εντοπιζόταν παράπλευρα σε p53 θετικό πλακώδες ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Στον ασθενή [30], στην ίδια περιοχή βρέθηκε και εστία μέτριας δυσπλασίας η οποία ήταν επίσης p53 θετική. Αν οι προνεοπλασματικές βλάβες και ο παράπλευρα εντοπιζόμενος καρκίνος έχουν πράγματι κοινή προέλευση, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η συσσώρευση της p53 συμβαίνει πιθανά πριν από την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου.

Οι ασθενείς [8] και [43] παρουσιάζουν p53 θετικό νεόπλασμα και παράπλευρα σε αυτό p53 αρνητική πλακώδη μετάπλαση. Φαίνεται λοιπόν, ότι μπορεί να επισυμβεί διήθηση χωρίς να προϋπάρχει συσσώρευση p53 πρωτεΐνης, που μπορεί να συμβαίνει στην συνέχεια. Οι δύο προηγούμενες παρατηρήσεις φαίνεται να συμφωνούν με απόψεις που διατύπωσαν άλλες ομάδες που ερεύνησαν την έκφραση του p53 σε προνεοπλασματικές βλάβες σε χειρουργικά παρασκευάσματα^{49,52,68,69,70}.

Στον ασθενή [42] παρατηρούμε p53 αρνητικό πλακώδες καρκίνωμα και δίπλα σε αυτό p53 θετική πλακώδη μετάπλαση. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι μετά το στάδιο της μετάπλασης επισυνέβη δεύτερη γενετική αλλαγή που αφορούσε το p53, πιθανά απώλεια του εναπομένοντος μεταλλαγμένου αλληλού του γονιδίου p53, η οποία οδήγησε σε απώλεια της έκφρασης της πρωτεΐνης. Ανάλογο φαινόμενο έχει περιγραφεί και από άλλους συγγραφείς⁵⁰. Το ίδιο θα μπορούσε να συμβαίνει και στον ασθενή 36 όπου παρατηρούνται p53 αρνητικά κύτταρα στον καρκινο-

κό ιστό, στην ήπια δυσπλασία και στην πλακώδη μετάπλαση, ενώ κοντά σε αυτές τις βλάβες υπάρχουν p53 θετικά κύτταρα σε υπερπλασία.

Το πιο ενδιαφέρον ίσως, στην μελέτη μας, ήταν η ανεύρεση θετικών p53 κυττάρων σε μακροσκοπικά και ιστολογικά φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο. Η ανοσοϊστοχημική χρώση αφορούσε τους πυρήνες των κυττάρων. Τα θετικά κύτταρα εντοπίζονταν τόσο παραπλεύρως εστιών βρογχογενούς καρκίνου, όσο και σε τυχαίες θέσεις, στο επιθήλιο του ετερόπλευρου φυσιολογικού πνεύμονα και δεν διέφεραν μορφολογικά από τα γειτονικά τους αρνητικά p53 κύτταρα.

Αυτή είναι μία από τις πρώτες εργασίες όπου μελετήθηκε η έκφραση της πρωτεΐνης p53 σε μη νεοπλασματικό ιστό και η πρώτη, από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, σαφής αναφορά για βρογχικό βλεννογόνο. Σε μία μόνο μελέτη⁴⁹, οι συγγραφείς αναφέρουν κάποιες περιπτώσεις με αμφίβολη χρώση, χωρίς να επεκταθούν σε σχόλια. Στην μελέτη μας για πρώτη φορά εξετάζεται συστηματικά, σε όλους τους ασθενείς και φυσιολογικός βρογχικός βλεννογόνος για έκφραση p53.

Για την εξήγηση του φαινομένου ανεύρεσης θετικών p53 κυττάρων σε φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο υπάρχουν τέσσερις εκδοχές. Σύμφωνα με την πρώτη εκδοχή, τα θετικά κύτταρα μπορεί να περιέχουν μεταλλαγμένο γονίδιο p53, άρα και σταθεροποιημένη πρωτεΐνη που ανιχνεύεται ανοσοϊστοχημικά. Αυτή η πιθανότητα ενισχύεται από μία παρόμοια παρατήρηση σε επιθήλια του ανώτερου αναπνευστικού από ασθενείς με νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου⁷¹. Σε μερικούς ασθενείς, κυρίως με p53 θετικούς όγκους, βρέθηκαν σε απομακρυσμένες από τον όγκο περιοχές φυσιολογικού βλεννογόνου p53 θετικά κύτταρα. Όταν κάποια από τα θετικά φυσιολογικά επιθήλια αναλύθηκαν με SSCP/PCR και sequencing, βρέθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο p53, οι οποίες μάλιστα ήταν διαφορετικές από τις μεταλλάξεις που περιείχαν τα καρκινικά κύτταρα του ίδιου ασθενή. Αν πράγματι η θετική χρώση των φυσιολογικών κυττάρων που βρέθηκαν στην μελέτη μας οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου p53, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι οι μεταλλάξεις αυτού συμβαίνουν πολύ πρώιμα στην διαδικασία της καρκινογένεσης των βρόγχων, ίσως και πριν την μορφολογική αλλοίωση των κυττάρων.

Μία δεύτερη εξήγηση, θα μπορούσε να είναι αυτή που προτάθηκε για να εξηγήσει την ανεύρεση p53 θετικών φυσιολογικών κυττάρων γύρω από παγκρεατικό καρκίνο και γύρω από καρκίνο σιελογόνων αδένων⁷⁰⁻⁷⁴. Σύμφωνα με αυτή την εκδοχή, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εκκρίνουν ουσίες που προκαλούν συσσώρευση φυσιολογικής p53 πρωτεΐνης στα περίγυρα του όγκου κύτταρα. Αυτή όμως η θεωρία δεν εξηγεί

την έκφραση της p53 σε κύτταρα βρογχικού βλεννογόνου από τον ετερόπλευρο πνεύμονα.

Η τρίτη πιθανή εξήγηση σχετίζεται με μία από τις βασικές βιολογικές λειτουργίες που επιτελεί η πρωτεΐνη p53. Σε φυσιολογικά κύτταρα, η p53 κατέχει κομβική θέση στις διαδικασίες που εξασφαλίζουν την ακεραιότητα του γενώματος*¹⁵. Σύμφωνα με το πρότυπο που προτάθηκε από τον Lane, η p53 συσσωρεύεται σαν απάντηση σε βλάβη του DNA¹⁰. Η συσσώρευση φυσιολογικής πρωτεΐνης φαίνεται ότι προκαλεί παύση του κυτταρικού κύκλου στο τέλος της G1 φάσης, δίνοντας έτσι την ευκαιρία στους κυτταρικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA να δράσουν. Αν η γενετική βλάβη είναι τόσο σοβαρή που δεν επιδέχεται επιδιόρθωση, η p53 κινητοποιεί τους μηχανισμούς του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση). Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων με σοβαρή γενετική βλάβη. Η υπόθεση αυτή που θα μπορούσε να εξηγήσει την συσσώρευση p53 πρωτεΐνης σε μη καρκινικά κύτταρα, επιβεβαιώνεται από *in vitro* παρατηρήσεις σε αιμοποιητικά κύτταρα και ινοβλάστες αλλά και *in vivo* σε κύτταρα επιδερμίδας μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία^{68,75,76}. Δεδομένου ότι το βρογχικό επιθήλιο των καπνιστών "βομβαρδίζεται" σε χρόνια βάση από μεταλλαξιογόνα που περιέχονται στον καπνό, είναι πιθανό η έκφραση p53 σε φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο καπνιστών να οφείλεται σε συσσώρευση φυσιολογικής πρωτεΐνης σε κύτταρα που επιτελούν διαδικασίες επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού. Επίσης η πυρηνική χρώση που παρατηρήσαμε στα φυσιολογικά κύτταρα είναι συμβατή με αυτή την υπόθεση γιατί όπως είναι γνωστό, στα φυσιολογικά κύτταρα η p53 είναι κυτταροπλασματική πρωτεΐνη και μετατοπίζεται στον πυρήνα μετά από γενοτοξική βλάβη¹⁶.

Τέλος, συσσώρευση φυσιολογικής αλλά βιολογικά ανενεργούς πρωτεΐνης p53, ειδικά όταν τα θετικά κύτταρα βρίσκονται σε ποσοστά μικρότερα του 10% είναι δυνατόν να σχετίζεται με μεταβολές στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον π.χ. παρουσία αυξημένων ποσοτήτων της ενδοκυττάριας πρωτεΐνης *mdm2*, προϊόντος του ομώνυμου ογκογονιδίου⁷⁷. Η πρωτεΐνη *mdm2* δεσμεύει την p53, μπορεί να την σταθεροποιεί και εξουδετερώνει την δράση της, αποτελώντας έναν εναλλακτικό τρόπο απενεργοποίησης του p53 απουσία μεταλλάξεων^{49,78,79,80}. Η εμπλοκή του *mdm2* στη συσσώρευση της p53 στα φυσιολογικά κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου, θα είχε λειτουργική σημασία ανάλογη με την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο, μιας και τα δύο χαρακτηρίζουν νεοπλασματικά κύτταρα και θα σήμαινε ότι το p53 απενε-

*Γένωμα: το σύνολο των γονιδίων ενός οργανισμού

γοποιείται πολύ νωρίς στην διαδικασία καρκινογένεσης του βρογχικού επιθηλίου. Η συσσώρευση φυσιολογικής πρωτεΐνης λόγω φλεγμονής που έχει πιθανολογηθεί από κάποιους συγγραφείς^{70,73}, δεν φαίνεται να συνδέεται με τα ευρήματά μας, δεδομένης της απουσίας αξιολογού βαθμού φλεγμονής στα δείγματα με τα θετικά φυσιολογικά κύτταρα. Η ερμηνεία των θετικών αντιδράσεων για p53 σε ασθενείς χωρίς βρογχογενή καρκίνο, τόσο σε εστίες πλακώδους μετάπλασης όσο και σε φυσιολογικό βλεννογόνο είναι ακόμη πιο δύσκολη. Η έκφραση p53 σε φυσιολογικό βλεννογόνο του ασθενή που πάσχει από βρογχεκτασίες και είναι καπνιστής πιθανόν να έχει σχέση με διαδικασίες επιδιόρθωσης του DNA.

Τα βασικά συμπεράσματα που προκύπτουν από την μελέτη μας είναι:

α) Η ανοσοβρογχοσκόπηση θα μπορούσε να είναι μία πολύ χρήσιμη μέθοδος συλλογής δειγμάτων για

την μελέτη του γονιδίου p53 σε καρκίνο και προνεοπλασματικές βλάβες του πνεύμονα.

β) Η απορρύθμιση του p53 μέσω μεταλλάξεων ή αλλαγών στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον, συμβαίνει πολύ νωρίς στην διαδικασία καρκινογένεσης του πνεύμονα αλλά δεν είναι πάντα απαραίτητη για την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου.

γ) Η πρωτεΐνη p53 μπορεί να εκφράζεται σε μεμονωμένα κύτταρα ή σε μικρές ομάδες κυττάρων του φυσιολογικού βλεννογόνου, ιδίως ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Η ερμηνεία αυτού του φαινομένου πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.

Δυστυχώς η αραιή κατανομή των θετικών κυττάρων στον φυσιολογικό βλεννογόνο δυσχεραίνει ιδιαίτερα την έρευνα της μοριακής βάσης αυτού του φαινομένου. Ο *in situ* υβριδισμός και η "PCR σε ένα κύτταρο" (single cell PCR), προγραμματίζεται να χρησιμοποιηθούν σε αυτήν την κατεύθυνση.

Summary

P53 protein expression in neoplastic, preneoplastic and normal bronchial mucosa

D. Orphanidou, J. Kalomenidis, G. Papamichalis, A. Rasidakis, M. Toubis, J. Lampaditis, I. Papastamatiou, J. Jordanoglou

Lung carcinogenesis is considered to be a multistep process, where the progressive accumulation of genetic alterations is responsible for the transition from normal to preinvasive phenotype and finally to invasive tumour. Alterations involving p53 tumour-suppressor-gene are the most important genetic events in lung cancer. P53 mutations and protein expression have been previously detected in lung carcinomas and preneoplastic lesions. The aim of this study was to investigate the expression of p53 protein in cancer tissue, preneoplastic lesions and normal bronchial mucosa from lung cancer patients. We have studied 59 patients, 46 diagnosed as having lung cancer by histologic examination and 13 patients with benign diseases. In all patients, during fiberoptic bronchoscopy, biopsy specimens were obtained from three different sites: a) Tumour specimens, b) Mucosa adjacent to the lung cancer and c) Bronchial tissue from the disease-free contralateral lung. Immunocytochemical staining of the p53 protein was carried out using the monoclonal antibody DO-7 in sections of formalin-fixed, paraffin embedded bronchial tissue from the biopsy specimens. Positive p53 staining was detected in 21/46 (45,6%) tumour specimens. In 19 of the patients, at least one focus of preneoplastic lesion, most frequently, SM (in 18 cases) was found. P53 positive SM were found in 6/18 patients with such a lesion. 7 of the 22 SM foci obtained from all the patients were p53 positive. P53 positive cells were also found in 1/4 cases of H and 1/3 of moderate D. In 9 of the lung cancer patients p53 positive cells were also found in the normal bronchial mucosa. SM foci were also found in 5 of the patients of the control group. 2 of these SM foci were p53 positive. In 1 patient of this group p53 positive cells were found in normal mucosa. Fiberoptic bronchoscopy may be a very useful tool for investigating the p53 status of lung carcinomas and preinvasive lesions. P53 protein deregulation is an early event in lung carcinogenesis. P53 reactive cells can be detected in normal bronchial mucosa but this finding must be interpreted with caution.

PNEUMON 1996, 9 (1): 11-22

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beckett W. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14(1):1-16.

2. American Cancer Society, Cancer Facts and figures.1994. Atlanta: American Cancer Society,1994.

3. Auerbach O, Gere GB, Forman JB, et al. Changes in the bronchial epithelium in reaction to smoking and cancer

- of the lung. *N Engl J Med* 1957; 256:97–104.
4. Auerbach O, Stout A, Hammond E, Garfunkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to sex, age, residence, smoking and pneumoniae. *N Engl J Med* 1962; 267:111–125.
 5. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RP, and Brennan LM. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer* 1974; 33: 256–270.
 6. Auerbach O, Hammond C, Garfunkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking 1955–1960 vs. 1970–77. *N Engl J Med* 1979; 300:381–386.
 7. Lee JS, Lippman SM, Benner SE, Lee JJ, Ro JY, Luke-man JM, Morice RC, Peters EJ, Pang AC, Fritsche HA and Hong WK. Randomized placebo–controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994; 12:937–945.
 8. Viallet G and Minna JD. Dominant oncogenes and tumour suppressor genes in the pathogenesis of lung cancer. *Am. J. Resp. Cell Mol, Biol* 1990; 2:225–232.
 9. Ihde DC, Minna JD. Non–small cell lung cancer. Part I: Biology, diagnosis and staging. *Curr Probl Cancer* 1991; 15:65–147.
 10. Lane D. p53, the guardian of the genome. *Nature* 1992; 358:15–16.
 11. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein Mand Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54:4855–78.
 12. Prokocimer M. and Rotter V. Structure and function of p53 in normal cells and their aberrations in cancer cells: projection on the hematologic cell lineages. *Blood* 1994; 84:2391–2411.
 13. Ozbun MA, Butel JS. Tumor suppressor p53 mutations and breast cancer: a critical analysis. *Adv Cancer Res* 1995; 60:71–141.
 14. Selivanova G and Wiman KG. p53: a cell cycle regulator activated by DNA damage *Adv Cancer Res* 1995; 60:143–180.
 15. Rotter V, Aloni–Grinstein R, Schwartz D, Elkind NB, Simons A, Wolkowicz R, Lavigne M, Beserman P, Kapon A, Goldfinger N. Does wild–type p53 play a role in normal cell differentiation? *Semin Cancer Biol* 1994; 5:229–236.
 16. Spandau DF. Distinct conformations of p53 are observed at different stages of keratinocyte differentiation. *Oncogene* 1994; 9:1861–1868.
 17. Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin–I. *Science* 1994; 265:1582–84.
 18. Casey G, Lo–Hsueh M, Lopez ME, Vogelstein B, Stanbridge EJ. Growth suppression of human breast cancer cells by the introduction of a wild–type p53 gene. *Oncogene* 1991; 6:1791–1797.
 19. Chen PL, Chen Y, Bookstein R, Lee WH. Genetic mechanisms of tumor suppression by the human p53 gene. *Science* 1990; 250:1576–79.
 20. Takahashi T, Carbone D, Takahashi T, Nau MM, Hida T, Linnoila I, Ueda R, Minna JD. Wild–type but not mutant p53 suppresses the growth of human lung cancer cells bearing multiple genetic lesions. *Cancer Res* 1992; 52: 2340–43.
 21. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto–oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989; 57:1083–93.
 22. Michalovitz D, Halevy O, Oren M. Conditional inhibition of transformation and of cell proliferation by a temperature–sensitive mutant of p53. *Cell* 1990; 62:671–680.
 23. Chen Y, Chen PL, Arnaiz N, Goodrich D, Lee WH. Expression of wild–type p53 in human A673 cells suppresses tumorigenicity but not growth rate. *Oncogene* 1991; 6:1799–1805.
 24. Cheng J, Yee JK, Yeargin J, Friedmann T, Haas M. Suppression of Acute Lymphoblastic leukemia by the human wild–type p53 gene. *Cancer Res* 1992; 52: 222–226.
 25. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JK, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild–type p53. *Science* 1990; 249:912–915.
 26. Vogelstein B and Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70:523–526.
 27. Rodrigues NR, Rowan A, Smith MEF, Kerr IB, Bodmer WF, Gannon JV and Lane DP. p53 mutations in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:7555–9.
 28. Burns JE, Baird MC, Clark LJ, Burns PA, Edington K, Chapman C, Mitchell R, Robertson G, Soutar D and Parkinson EK. Gene mutations and increased 21 levels of p53 protein in human squamous cell carcinomas and their cell lines. *Br J Cancer* 1993; 67:1274–84.
 29. Vahakangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, Lane DP, Harris CC. Mutations of p53 and ras genes in radon–associated lung cancer from uranium miners. *Lancet* 1992; 339:576–580.
 30. Marchetti A, Buttitta F, Merlo G, Diella F, Pellegrini S, Pepe S, Macchiarini P, Chella A, Angeletti CA, Callahan R, Bistocchi M and Squartini F. p53 alterations in Non–Small Cell Lung Cancers correlate with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes. *Cancer Res* 1993; 53:2846–2851.
 31. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Caron de Fromental C, Gouyer V, Jacrot M, Brambilla C. Immunohistochemical study of p53 in human lung carcinomas. *Am J Pathol* 1993; 143:199–210.
 32. Sameshima Y, Matsuno Y, Hirohashi S, Shimosato Y, Mizoguchi H, Sugimura T, Terada M. and Yokota J. Alterations of the p53 gene are common and critical events for the maintenance of the malignant phenotypes in small–cell lung carcinoma. *Oncogene* 1992; 7:451–7.
 33. Top B, Mooi WJ, Klaver SG, Boerrigter L, Wisman P, Elbers HR, Visser S, Rodenhuis S. Comparative analysis of p53 gene mutations and protein accumulation in human non–small–cell lung cancer. *Int J Cancer* 1995; 64:83–91.
 34. Iggo R, Gatter K, Bartek J, Lane D, Harris AL. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 1990; 355:675–79.
 35. McLaren R, Kuzu I, Dunnill M, Harris A, Lane D and Gatter KC. The relationship of p53 immunostaining to survival in

- carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1992; 66:735–8.
36. Morkve O, Halvorsen OJ, Skjaerven R, Stangeland L, Gulsvik A, Laerum OD. Prognostic significance of p53 protein expression and DNA ploidy in surgically treated non-small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 1993; 13:571–78.
 37. Fontanini G, Bigini D, Vignati S, Macchiarini P, Pepe S, Angeletti CA, Pingitore R and Squartini F. p53 expression in non small cell lung cancer: clinical and biological correlations. *Anticancer Res* 1993; 13:737–742.
 38. Papadakis E, Malliri A, Linardopoulos S, Karaioussifidi H, Field JK, Spandidos DA. Ras and p53 expression in non small cell lung cancer patients: p53 over-expression correlates with a poor prognosis. *Int J Oncology* 1992; 1:403–413. 22
 39. Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL, Warden HE and Doshi HM. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res* 1992; 52:4828–4831.
 40. Westra WH, Offerhaus GJ, Goodman SN, Slebos RJ, Polak M, Baas IO, Rodenhuis S and Hruban RH. Overexpression of the p53 tumor suppressor gene product in primary lung adenocarcinomas is associated with cigarette smoking. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:213–220.
 41. Ebina M, Steinberg SM, Mulshine JL and Linnoila I. Relationship of p53 overexpression and up-regulation of proliferating cell nuclear antigen with clinical course of non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54:2496–2503.
 42. Harpole DH, Herndon JE, Wolf WG, Iglehart JD and Marks JR. A prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology and oncoprotein expression. *Cancer Res* 1995; 55: 51–56.
 43. Passlick B, Izbicki Jr, Haussinger K, Thetter O and Pantel K. Immunohistochemical detection of p53 protein is not associated with a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:1205–11.
 44. Sozzi G, Miozzo M, Pastorino U, Pilotti S, Donghi R, Giarola M, De Gregorio L, Manenti G, Radice P, Minoletti F, Della Porta G and Pierotti MA. Genetic evidence for an independent origin of multiple preneoplastic and neoplastic lung lesions. *Cancer Res* 1995; 55:135–140.
 45. Zheng J, Shu Q, Li ZH, Tsao JI, Weiss LM and Shibata D. Patterns of p53 mutations in squamous cell carcinoma of the lung. Acquisition at a relative early age. *Am J Pathol* 1994; 145:1444–1449.
 46. Sozzi G, Miozzo M, Donghi R, Pilotti S, Cariani CT, Pastorino U, Della Porta G and Pierotti MA. Deletions of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung. *Cancer Res* 1992; 52: 6079–82.
 47. Sundaresan V, Ganly P, Hasleton P, Rudd R, Sinha G, Bleehen NM and Rabbits P. p53 and chromosome 3 abnormalities, characteristic of malignant lung tumors, are detectable in preinvasive lesions of the bronchus. *Oncogene* 1992; 7:1989–97.
 48. Nuorva K, Soini Y, Kamel D, Autio-Hermaineri H, Risteli L, Risteli J, Vahakangas K and Paakko P. Concurrent p53 expression in bronchial dysplasias and squamous cell lung carcinomas. *Am J Pathol* 1993; 142:725– 732.
 49. Bennett WP, Colby TV, Travis WD, Borkowski A, Jones RT, Lane DP, Metcalf Ra, Samet JM, Takeshima Y, Gu, Vahakangas KH, Soini Y, Paakko P, Welsh JA, Trump BE and Harris CC. p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. *Cancer Res* 1993; 53:4817–4822.
 50. Miller RR. Bronchioalveolar cell adenomas. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:904– 12.
 51. Weng SU, Tsuchiya E, Kasuga T. et al. Incidence of atypical bronchioalveolar cell hyperplasia of the lung: relation to histological subtypes of lung cancer. *Virchows Arch A* 1992; 420:463–71.
 52. Kameya T, Kodoma T, Shimosato Y. Ultrastructure of the small cell carcinoma of the lung (oat and intermediate types) in relation to histogenesis and carcinoid tumors. In: Shimosato Y, Melamed MR, Nettesheim P. Morphogenesis of lung cancer vol. 2 Boca Raton, Florida. CRC Press, 1982; 15–43.
 53. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 235:49–53.
 54. Mitsudomi T, Lam S, Shirakusa T and Gazdar A. Detection and sequencing of p53 gene mutations in bronchial biopsy samples in patients with lung cancer. *Chest* 1993; 104:362–65.
 55. Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, Zhang WW, Owen-Schaub LB and Roth JA. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res* 1994; 54:2287–91.
 56. Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, Cai DW, Owen-Schaub LB and Roth JA. A retroviral wild type p53 expression vector penetrates human lung cancer spheroids and inhibits growth by inducing apoptosis. *Cancer Res* 1993; 53:4129–4133.
 57. Fujiwara T, Cai DW, Georges RN, Mukhopadhyay T, Grimm EA and Roth JA. Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1458–62.
 58. Carbone DP, Minna JD. In vivo gene therapy of human lung cancer using wild-type p53 delivered by retrovirus. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1437–38.
 59. Fearon ER and Vogelstein BA. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759–767.
 60. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Wilson JK, Hamilton S and Vogelstein B. p53 gene mutations occur with combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50:7717–22. 24
 61. Yesner R. Pathogenesis and pathology. *Clin Chest Med* 1993; 14:17–30.
 62. Hirano T, Franzen B, Kato H, Ebihara Y and Auer G. Genesis of squamous cell lung carcinoma. Sequential changes of proliferation, DNA ploidy and p53 expression. *Am J Pathol* 1994; 144:296–302.
 63. Slaughter DP, Southwick HW and Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953; 6:693–698.
 64. Hall PA, McKee PH, Menage HP, Dover R and Lane D.

- High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene* 1993; 8:203–207.
69. Deitos AP, Doglioni C, Laurino L, Barbareschi M and Fletcher CDM. p53 protein expression in non-neoplastic lesions and benign and malignant neoplasms of soft tissue. *Histopathology* 1993; 22:45–50.
 70. Kalthoff H, Schmiegel W, Roeder C, Kasche D, Schmidt A, Lauer G, Thiele HG, Honold G, Pantel K, Riethmuller G, Scherer E, Mauer J, Maacke H and Deppert W. p53 and K-ras alterations in pancreatic epithelial cell lesions. *Oncogene* 1993; 8:289–98.
 71. Nees M, Homann H, Discher H, Andl T, Enders C, Herold-Mende C, Schumann A. and Bosch FX. Expression of mutated p53 occurs in tumor- distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 1993; 53:4189–96.
 72. Villenduas R, Piris MA, Orrade JL et al. p53 protein expression in lymphomas and reactive lymphoid tissues. *J Pathol* 1992; 166:235–241.
 73. Bosari S, Roncalli M, Viale G, Bossi P and Coggi G. p53 immunoreactivity in inflammatory and neoplastic diseases of the uterine cervix. *J Pathology* 1993; 169:425–30.
 74. Li X, Tsuji T, Wen S, Sobhan F, Wang Z, Shinozaki F. Cytoplasmic expression of p53 protein and its morphological features in salivary gland lesions. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:201–5.
 75. Maltzman W, Czyzyk L. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumour antigen in nontransformed mouse cells. *Mol Cell Biol* 1984; 4:1689–94.
 76. Kastan MB, Radin AI, Kuerbitz SJ et al. Levels of p53 protein increase with maturation in human hematopoietic cells. *Cancer Res* 1991; 51:4279–86.
 77. Hall PA, Lane DP. p53 in tumour pathology: can we trust immunohistochemistry? – Revisited! *J Pathology* 1994; 172:1–4.
 78. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D and Levine AJ. The mdm2-2 oncogene protein product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 1992; 69:1237–45. 25
 79. Chilosì M, Doglioni C, Menestrina F, Montagna L, Rigo A, Lestani M, Barbareschi M, Scarpa A, Mariuzzi GM and Pizzolo G. Abnormal expression of the p53-binding protein MDM-2 in Hodgkin's disease. *Blood* 1994; 84:4295–4300.
 80. Soussi T, Legros Y, Lubin R, Ory K and Schlichtholz B. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: a review. *Int J Cancer* 1994; 57:1–9.

Στρεπτοκινάση ή ουροκινάση σε επιπλεγμένες υπεζωκοτικές συλλογές;

Δ. ΜΠΟΥΡΟΣ^{1,3}, Σ. ΣΧΙΖΑ¹, Ν. ΤΖΑΝΑΚΗΣ¹, Π. ΠΑΝΑΓΟΥ², Ι. ΔΡΟΣΙΤΗΣ⁴, Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι καλύτερες μέθοδοι για την αντιμετώπιση των επιπλεγμένων παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών (ΕΠΣ) είναι συζητήσιμες. Με την ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών είναι δυνατόν να αποφευχθούν επεμβατικές τεχνικές. Η στρεπτοκινάση προτείνεται ως το ινωδολυτικό εκλογής, όμως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν περιγραφεί από τη χρήση της. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ της στρεπτοκινάσης και της ουροκινάσης σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και το κόστος της θεραπείας από τη χρήση τους δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Μελετήθηκαν προοπτικά 42 συνεχόμενοι ασθενείς με πολυεγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή, στους οποίους η κλειστή παροχέτευση με θωρακοσωλήνα ήταν ανεπιτυχής. Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 15-92 χρόνια. Μετά από τυχαιοποίηση, 22 ασθενείς έλαβαν στρεπτοκινάση (ομάδα I) και 20 ουροκινάση (ομάδα II). Στην ομάδα που έλαβε στρεπτοκινάση η μέση ηλικία ($\bar{x} \pm SD$) ήταν $47 \pm 25,8$ έτη, 16 ήταν άνδρες και 6 γυναίκες. Στην ομάδα που έλαβε ουροκινάση η μέση ηλικία ήταν $51 \pm 14,6$ έτη, 15 ήταν άνδρες και 5 γυναίκες. Αμφότερα τα φάρμακα χορηγήθηκαν ως διάλυμα σε 100 ml φυσιολογικού ορού μέσω του θωρακοσωλήνα, η μεν στρεπτοκινάση σε ημερήσια δόση 250.000 IU η δε ουροκινάση σε δόση 100.000 IU. Η αξιολόγηση της μεθόδου έγινε με κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια, καθώς και από τη μέτρηση του όγκου του παροχετευθέντος υγρού. Πλήρης παροχέτευση της υπεζωκοτικής συλλογής επιτεύχθηκε σε όλους τους ασθενείς εκτός από ένα ασθενή σε κάθε ομάδα, όπου χρειάστηκε η διενέργεια επεμβατικής τεχνικής με βιντεοθωρακοσκόπηση. Η παροχέτευση του πλευριτικού υγρού αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.001$) μετά τη χορήγηση των ινωδολυτικών. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στον ολικό μέσο όγκο του παροχετευθέντος υγρού μεταξύ των δύο ομάδων (1597 ± 259 και 1511 ± 347 για την ομάδα I και II, αντιστοίχως, $p > 0.05$). Ο μέσος αριθμός εγχύσεων ήταν 5 ± 2.2 για την στρεπτοκινάση και 4 ± 1.8 για την ουροκινάση ($p > 0.05$). Δύο ασθενείς της ομάδας στρεπτοκινάσης εμφάνισαν αλλεργικού τύπου υψηλό πυρετό. Το κόστος ανά δόση ήταν 3.750 δρχ. για την στρεπτοκινάση και 8.500 δρχ. για την ουροκινάση. Η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης είναι αποτελεσματική συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας των ΕΠΣ, μπορεί δε να ελαττώσει σημαντικά την ανάγκη για θωρακοτομή. Η ουροκινάση μπορεί να θεωρηθεί ως το ινωδολυτικό εκλογής δεδομένων των δυνητικών επικινδύνων αλλεργικών αντιδράσεων της στρεπτοκινάσης και το ελάχιστο υψηλότερο κόστος της συγκριτικά με την στρεπτοκινάση.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (1): 23-31

Λέξεις-κλειδιά:

στρεπτοκινάση, ουροκινάση, υπεζωκοτική συλλογή – επιπλοκές, εμπύημα θώρακος, ινωδολυτικά, λοιμώξεις αναπνευστικού, παραπνευμονική συλλογή, πνευμονία

¹Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης, ²Πνευμονολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, ³Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, ⁴Θωρακοχειρουργική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

Εισαγωγή

Παραπνευμονικές συλλογές εμφανίζονται σε ποσοστό 36–57% των αρρώστων με πνευμονία^{1,2}. Το φάσμα των υπεζωκοτικών συλλογών που συνδέονται με βακτηριακές πνευμονίες περιλαμβάνει τις απλές παραπνευμονικές συλλογές, τις εγκυστωμένες παραπνευμονικές συλλογές (ΕΠΣ) και το υπεζωκοτικό εμπύημα (ΕΥ). Οι εξεργασίες αυτές εκδηλώνονται εν σειρά. Οι τελευταίες δύο καταστάσεις συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία (ATS)³, η φλεγμονώδης υπεζωκοτική διεργασία δυνατόν να εξελίσσεται σε τρία κύρια στάδια: το εξιδρωματικό (στάδιο I), το ινωδοπυώδες (στάδιο II) και της οργάνωσης (στάδιο III)³.

Η φλεγμονώδης διεργασία της πλευριτικής συλλογής εξελίσσεται σε τρία στάδια: το εξιδρωματικό (στείο πλευριτικό υγρό, συνήθως από την 1 έως και την 3 ημέρα), το ινωδοπυώδες (ανάπτυξη μικροβίων, εναπόθεση ινικής και σχηματισμός εγκυστώσεων, συνήθως από την 4 έως και 14 ημέρα) και της οργάνωσης (εναπόθεση ινικής και αντικατάσταση κολλαγόνου, συνήθως μετά τη 14η ημέρα).

Κατά τη μετάβαση από το πρώτο στάδιο στο τρίτο, το pH του υγρού και η γλυκόζη ελαττώνονται, η γαλακτική δεϋδρογενάση και ο αριθμός των λευκών αυξάνονται, το υγρό γίνεται πυκνότερο και αμιγώς πυώδες ή στερεοποιείται και ο υπεζωκότας παχύνεται από τη φλεγμονή και τη δραστηριότητα των ινοβλαστών (όψιμος παχυπλευρίτις). Πολυεγκύστωση δυνατόν να αναπτυχθεί στα στάδια II και III, όπου η ινική εναποτίθεται στην επιφάνεια του υπεζωκότα. Ο Ιπποκράτης⁴ πρώτος παρατήρησε ότι "η υπεζωκοτική κοιλότητα που δεν παροχετεύεται σε διάστημα 14 ημερών, καταλήγει στη δημιουργία εμπύματος". Παρατείνόμενη νόσος χαρακτηρίζεται από πυρετό, πόνο, ινοθύρακα και αναπνευστική δυσλειτουργία. Η πιο σοβαρή επιπλοκή είναι το αμιγές εμπύημα που οδηγεί σε σήψη, διάσπαρτα αποστήματα και θάνατο στο 8–33% των περιπτώσεων^{1–3}.

Οι καλύτερες μέθοδοι για την αντιμετώπιση των ΕΠΣ και ΕΥ παραμένουν υπό συζήτηση^{5–10}. Εκτός από την αντιβίωση, είναι αναγκαία η επαρκής παροχέτευση για την αποφυγή άλλων επιπλοκών^{1,5–12}.

Μολονότι παραδοσιακές χειρουργικές πρακτικές (απλή θωρακοστομία, εκτομή πλευρών, αποφλοίωση και θωρακοπλαστική) είναι αποτελεσματικές, οποιαδήποτε θεραπεία που ελαττώνει τον αριθμό των χειρουργικών επεμβάσεων θεωρείται προτιμητέα από τους ασθενείς και τους γιατρούς^{5–10}. Απλή παροχέτευση δυνατόν να είναι ανεπαρκής, λόγω αποφράξεως του σωλήνος, εγκυστώσεως ή στρεβλώσεως και κακής τοποθέτησής του.

Η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση στρεπτοκινάσης για

τη θεραπεία των εγκυστωμένων ΕΠΣ και του ΕΥ, μολονότι περιγράφηκε αρχικά από τους Tillet και συν. το 1949¹¹ και υιοθετήθηκε από την Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία το 1962, δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής, κυρίως λόγω αλλεργικών αντιδράσεων. Η παρασκευή αργότερα περισσότερο κεκαθαμένων σκευασμάτων συνετέλεσε στην επαναχρησιμοποίησή της. Τα τελευταία χρόνια βρέθηκε σε λίγες σειρές αποτελούμενες από μικρό σχετικά αριθμό ασθενών ότι η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση στρεπτοκινάσης είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας των ΕΠΣ και του εμπύματος^{5–18}. Εν τούτοις ενζυματική αποφλοίωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας είναι μια πρακτική η οποία συχνά παραλείπεται στους ασθενείς αυτούς.

Η στρεπτοκινάση είναι μια μη ενζυματική στρεπτοκοκκική πρωτεΐνη (εξωτοξίνη) που έμμεσα διεγείρει το ινωδολυτικό σύστημα¹⁹. Αρχικά ενώνεται με ένα μόριο πλασμινογόνου και ακολούθως το σύμπλοκο απελευθερώνει ένα δεύτερο μόριο πλασμινογόνου που μετατρέπεται σε πλασμίνη. Η πλασμίνη είναι μια πρωτεΐνη παρόμοια της θρυψίνης και διασπά δι' υδρολύσεως την ινική, το ινωδογόνο και άλλους παράγοντες πήξεως²⁴. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης στρεπτοκινάσης είναι ο αλλεργικού τύπου πυρετός που μπορεί να είναι σοβαρός σε ορισμένες περιπτώσεις⁵. Επιπροσθέτως η χρήση της αντενδείκνυται σε αρρώστους με πρόσφατη στρεπτοκοκκική λοίμωξη²⁰.

Η ουροκινάση είναι ένα ένζυμο που παράγεται από το νεφρό και παρουσιάζει ινωδολυτικές δράσεις παρόμοιες με αυτές της στρεπτοκινάσης¹⁹. Είναι άμεσος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου και αρχικά απομονώθηκε από ανθρώπινα ούρα. Για κάθε μόριο ουροκινάσης αντιστοιχεί ένα μόριο πλασμινογόνου, τοιούτοτρόπως γίνεται πλέον αποτελεσματική η χρησιμοποίηση του προϋπάρχοντος πλασμινογόνου. Η ουροκινάση ως προϊόν του οργανισμού δεν είναι αντιγονική και οι σπάνιες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με τη χρήση της οφείλονται πιθανώς σε διάφορα έκδοχα (πυρετογόνα) του διαλύματος²¹.

Η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ουροκινάσης βρέθηκε ότι ήταν αποτελεσματική στις ελάχιστες μικρές σειρές αρρώστων με ΕΠΣ και ΕΥ που υπάρχουν στη βιβλιογραφία^{22–27}. Παρά ταύτα η στρεπτοκινάση σήμερα θεωρείται το ινωδολυτικό εκλογής, λόγω του ότι είναι φθηνότερη από τα υπόλοιπα ινωδολυτικά¹⁷.

Συγκριτικές μελέτες μεταξύ της στρεπτοκινάσης σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και το κόστος της θεραπείας από τη χρήση τους δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία.

Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και το κόστος θεραπείας της ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης σαν συμπλήρωμα της απλής μέσω σωλήνα

θωρακοστομίας, στην αντιμετώπιση των ΕΠΣ και ΕΥ σε σειρά αρρώστων όπου η αρχική απλή παροχέτευση δεν ήταν επιτυχής στην παροχέτευση της συλλογής.

Υλικό - μέθοδοι

Ασθενείς

Από τον Ιανουάριο 1990 μέχρι το Σεπτέμβριο 1994, 42 άρρωστοι με ΕΠΣ νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο μας. Παραπνευμονική ορίσθηκε η υπεζωκοτική συλλογή που ήταν συνοδός βακτηριακής πνευμονίας, πνευμονικού αποστήματος ή βρογχεκτασιών^{1,2}. Πολυεγκυστωμένες θεωρήθηκαν οι υπεζωκοτικές συλλογές οι οποίες είχαν εμφανή διαφραγμάτια στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος (ΥΤΘ), και/ή στο υπερηχογράφημα θώρακος (ΥΠΘ) ή είχαν πολλαπλά υδραερικά επίπεδα στον υπεζωκότα στην ακτινογραφία θώρακος ή και τα δύο και δεν ήταν δυνατόν να παροχετευθούν με απλή θωρακοστομία.

Όλοι οι ασθενείς μελετήθηκαν προοπτικά. Η ηλικία των ήταν 15–92 χρόνια (μέση ηλικία 48,5 χρόνια). Μετά από τυχαιοποίηση 22 ασθενείς έλαβαν στρεπτοκινάση (ομάδα Ι) και 20 ουροκινάση (ομάδα ΙΙ). Στην ομάδα που έλαβε στρεπτοκινάση η μέση ηλικία ($x \pm SD$) ήταν $47 \pm 25,8$ έτη, 16 ήταν άνδρες και 6 γυναίκες. Στην ομάδα που έλαβε ουροκινάση η μέση ηλικία ήταν $51 \pm 14,6$ έτη, 15 ήταν άνδρες και 5 γυναίκες (πίνακας Ι). Το πρωτόκολλο περιελάμβανε τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη: α) Ασθενείς με πολυεγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή επιβεβαιωμένη με ΥΤΘ και/ή ΥΠΘ, β) Ανεπιτυχής παροχέτευση του υγρού με τη θωρακοστομία (<70 ml τις τελευταίες 24 ώρες) μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών ατελούς παροχέτευσης, όπως απόφραξη, στρέβλωση, η κακή τοποθέτηση του σωλήνα εντός της συλλογής.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών και στοιχεία από την ανάλυση του πλειυριτικού υγρού

Ασθενείς Χαρακτηριστικά ασθενών	Ομάδα		p
	στρεπτοκινάσης	ουροκινάσης	
No (Α/Γ)	22 (16/6)	20 (15/5)	
Ηλικία (έτη) ($x \pm SD$) (εύρος)	$47 \pm 25,8$ (15–90)	$51 \pm 14,6$ (17–89)	
Ανάλυση πλειυριτικού υγρού			
Παράμετρος			
pH	7.1 ± 0.15	7.07 ± 0.16	NS
γλυκόζη (mg/dl)	40.5 ± 7	41 ± 8	NS
λευκά (10 ³ /ml)	(12 ± 6.6)	22.6 ± 21.5	< 0.05
LDH (IU)	1100 ± 180	11250 ± 260	NS

• NS=στατιστικά μη σημαντικό

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: α. Η βαριά σηπτική κατάσταση, β. Το βρογχοπλευρικό συρίγγιο και γ. Η αντέδραση ινωδολυτικής αγωγής, όπως π.χ. ιστορικό αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκρανικού νεοπλάσματος, εγχειρήσεως ή τραύματος στον εγκέφαλο εντός 14 ημερών ή μείζων επέμβαση στο θώρακα ή την κοιλιά εντός 10 ημερών. Οι υποκείμενες παθήσεις και οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη πνευμονικής λοίμωξης στην ομάδα της στρεπτοκινάσης και της ουροκινάσης φαίνονται στον πίνακα 2. Κανένας άρρωστος δεν είχε παθολογική αιμοκαλλιέργεια για κοινά παθογόνα. Η καλλιέργεια των πτυέλων ήταν θετική σε τρεις αρρώστους κάθε ομάδας και η καλλιέργεια του πλειυριτικού υγρού ήταν θετική σε 6 ασθενείς στην ομάδα της στρεπτοκινάσης και σε 5 ασθενείς στην ομάδα της ουροκινάσης (πίνακας 2). Κανείς ασθενής δεν είχε ιστορικό αλλεργίας σε κάποιο από τα φάρμακα.

Πίνακας 2. Προδιαθεσικοί παράγοντες και αποτελέσματα καλλιέργειών πτυέλων και πλειυριτικού υγρού

Προδιαθεσικοί παράγοντες	Ομάδα	
	Στρεπτοκινάσης	Ουροκινάσης
Προδιαθεσικοί παράγοντες		
Τοξικομανία	1	–
Αλκοολισμός	1	2
Καρκίνος του πνεύμονος	2	2
Περιοδοντική νόσος	2	1
ΚΕΚ–εισρόφηση	2	1
Επιληψία–εισρόφηση	1	–
Υποδιαφραγματική λοίμωξη	1	2
Χειρ. επέμβαση άνω κοιλίας	–	2
Καλλιέργειες		
<i>Πλειυριτικό υγρό</i>		
Staphylococcus aureus	1	2
Streptococcus uritis	1	1
Peptostreptococcus magnus	1	–
Pseudomonas aeruginosa	2	2
Bacteroides ureolyticus	1	–
<i>Πτύελα</i>		
Pseudomonas aeruginosa	2	2
Staphylococcus hominis	1	–
Haemophilus parainfluenzae	–	1

Προσδιορίστηκε επίσης ο αιματοκρίτης, ο αριθμός αιμοπεταλίων, ο χρόνος προθρομβίνης, ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης και το ινωδογόνο.

Τεχνική έγχυσης στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης

Σε όλους τους ασθενείς έγινε παροχέτευση με κλειστή θωρακοστομία μέσω θωρακοσωλήνα 28–32 F που συνδέονταν με υδατοστεγές σύστημα (water–

sealed). Η παροχέτευση ελεγχόταν κάθε 8 ώρες. Η στρεπτοκινάση εγχέοταν ενδοϋπεζωκοτικά από το θωρακοσωλήνα ανά 24ωρο υπό μορφή διαλύματος 250.000 IU σε 100 ml 0.9% φυσιολογικού ορού. Η ουροκινάση εγχέονταν μέσω της ίδιας οδού ενδοϋπεζωκοτικά ανά 24ωρο υπό μορφή διαλύματος 100.000 IU σε 100 ml 0.9% φυσιολογικού ορού. Ακολούθως ο σωλήνας έκλεινε για 3 ώρες και ο άρρωστος περιστρέφονταν σε διάφορες θέσεις για την ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου. Στη συνέχεια ο θωρακοσωλήνας άνοιγε για παροχέτευση. Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της τοποθέτησης του θωρακοσωλήνος και της χορηγήσεως της ουροκινάσης κυμάνθηκε από 1 έως 5 ημέρες. Το ιωδολυτικό επαναχορηγείτο, όταν υπήρχε απεικονιστική ένδειξη ατελούς παροχευέσεως της υπεζωκοτικής συλλογής 24 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση. Σε αντίθεση περίπτωση ο θεράπων ιατρός απεφάσιζε τη διακοπή της εγχύσεως και την αφαίρεση του θωρακοσωλήνα. Κριτήριο αφαίρεσης του θωρακοσωλήνα ήταν η παροχέτευση πλευρικού υγρού < 50 ml σε 24 ώρες και απεικονιστική εικόνα συμβατή με πλήρη παροχέτευση.

Αξιολόγηση της θεραπείας

Η αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου ελέγχεται με: 1) την κλινική έκβαση (ελάττωση του πυρετού, του πόνου, της δύσπνοιας και του βήχα), 2) τη μέτρηση του παροχετευόμενου όγκου του πλευρικού υγρού ημερησίως, 3) την ακτινογραφία θώρακος και 4) τις διαδοχικές εξετάσεις με ΥΠΘ και/ή ΥΤΘ.

Ως μη ικανοποιητική ανταπόκριση παρά την καλή τοποθέτηση του θωρακοσωλήνα εθεωρείτο: α. Η συνεχιζόμενη ή επιδεινούμενη συμπτωματολογία και β. Η μη βελτίωση ή η επιδείνωση της απεικονιστικής εικόνας και η εμφάνιση νέων υδραερικών επιπέδων.

Η ακτινολογική βελτίωση αξιολογήθηκε ανεξάρτητα από δύο ειδικούς, έναν πνευμονολόγο και έναν ακτινολόγο. Εκτιμήθηκε η τελευταία ακτινογραφία θώρακος πριν τη χορήγηση στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης και η όμοια μετά το τέλος της θεραπείας. Οι μεταβολές στην ακτινογραφία θώρακος που χρησιμοποιήθηκαν για την κλίμακα αξιολόγησης ήταν η ελάττωση κατά το ένα τρίτο των διαστάσεων της συλλογής, όπως έχουμε περιγράψει προηγουμένως⁵. Περιληπτικά η αριθμηση έγινε ως εξής: 0 (καμία αλλαγή), 1 (βελτίωση < του 1/3), 2 (βελτίωση μεταξύ του 1/3 και 2/3) και 3 (βελτίωση > των 2/3). Εάν υπήρχε διαφωνία μεταξύ των εξεταστών γινόταν αποδεκτή η κατώτερη βαθμολόγηση. Διαδοχικά ΥΠΘ γίνονταν από έμπειρο εξεταστή για την παρουσία εγκυστώσεων.

Ο όγκος του πλευρικού υγρού που παροχετεύεται καταμετρείτο καθημερινά όπως επίσης και ο συνολικός όγκος διαλύματος που ενιόταν ενδοϋπεζωκοτικά. Η θερμοκρασία σώματος καταγραφόταν κάθε 3 ώρες και οι μεγαλύτερες τιμές συγκρινόταν πριν και μετά την έγχυση στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης. Το πρωτόκολλο εξετάστηκε και εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας και την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου.

Ανάλυση πλευρικού υγρού

Η ανάλυση του πλευρικού υγρού στην αρχική παρακέντηση έδειξε ότι ήταν εξίδρωμα σε όλους τους αρρώστους σύμφωνα με τα κριτήρια του Light^{1,2} (πίνακας 1). Σε όλους τους ασθενείς το πλευρικό υγρό ήταν θολερό. Οι μετρήσεις περιλάμβαναν: α) pH που μετρήθηκε χρησιμοποιώντας αναλυτή αερίων αίματος (AVL-995) και βρέθηκε χαμηλή και στις δύο ομάδες ασθενών (7.1 ± 0.15 και 7.07 ± 0.16 , αντίστοιχα, $p > 0.05$), β) γλυκόζη (μετρηθείσα με φωτομετρική μέθοδο), βρέθηκε χαμηλή και στις δύο ομάδες (40.5 ± 7 και 41 ± 8 mg/dl, αντίστοιχα, $p > 0.05$), γ) αριθμό λευκών (μετρηθέντων με αιματολογικό αναλυτή τύπου Coulter) ήταν αυξημένος και στις δύο ομάδες (12.8 ± 66 και 22.60 ± 21.5 /ml αντίστοιχα, $p > 0.05$) και δ) γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), η οποία ήταν αυξημένη και στις δύο ομάδες (1100 ± 180 IU και 1250 ± 260 IU, αντίστοιχα, $p > 0.05$). Οι λοιπές αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

Αντιβιοτικά

Από την ομάδα της στρεπτοκινάσης 14 ασθενείς λάμβαναν αντιβιοτικά προ της εισαγωγής τους στο νοσοκομείο και από την ομάδα της ουροκινάσης 12. Κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο έλαβαν συνδυασμό αντιβιοτικών για αερόβια και αναερόβια βακτηρίδια. Ο συχνότερος συνδυασμός αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κεφταζιδίμη, αμικασίνη και κλινδαμυκίνη.

Παρακολούθηση

Όλοι οι άρρωστοι παρακολούθηθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 15 μηνών (εύρος 6-30 μήνες) με κλινική εξέταση, ακτινογραφία θώρακος, ΥΠΘ και/ή ΥΤΘ.

Στατιστική ανάλυση

Οι μετρήσεις εκφράζονται ως μέση τιμή ± SD. Η σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των διαφόρων ομάδων έγινε με τη δοκιμασία χ^2 και αμφίδρομη ανάλυση διακύμανσης (analysis of variance). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ελήφθη το $p < 0.05$.

Αποτελέσματα

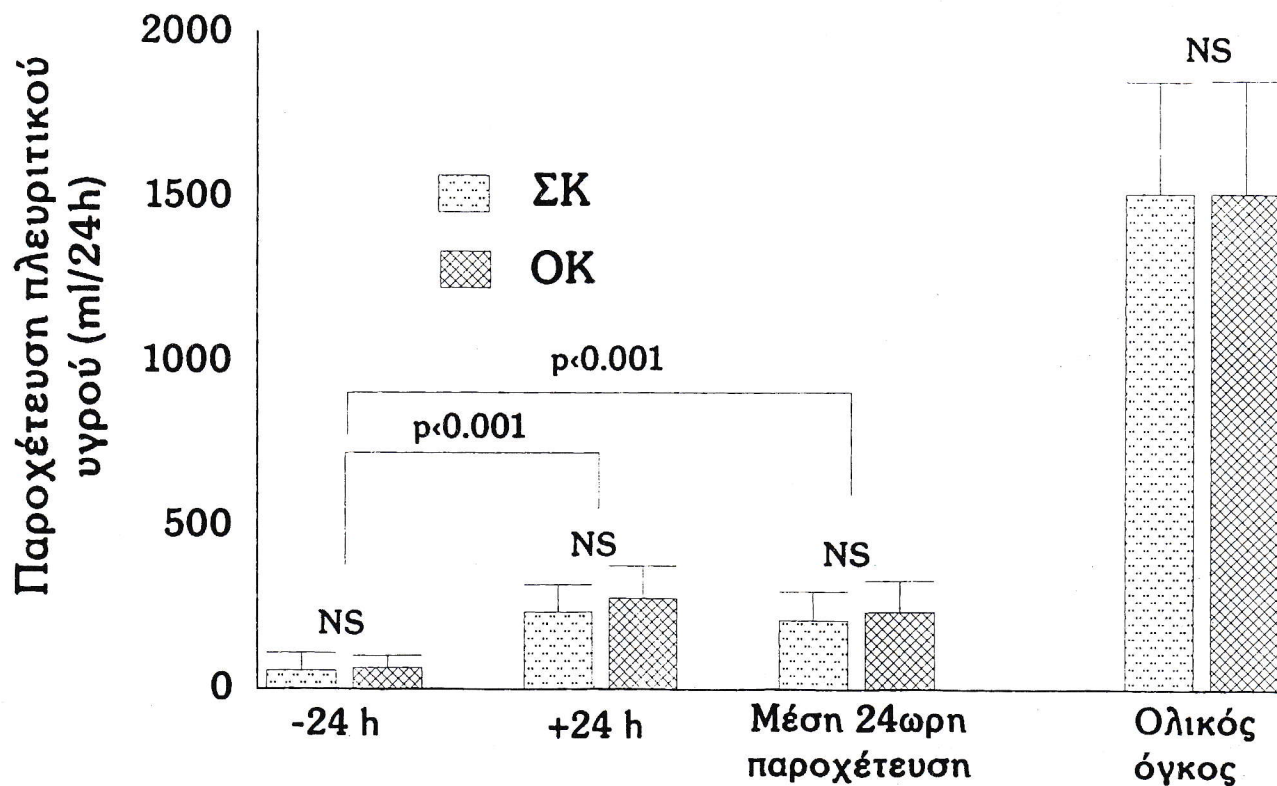
Κλινική βελτίωση είχαν όλοι οι άρρωστοι εκτός από έναν της ομάδας της στρεπτοκινάσης, ο οποίος κατέληξε λόγω γενικευμένης καρκινωμάτωσης. Άλλος ένας ασθενής από την ίδια ομάδα υποβλήθηκε σε θωρακοτομή, λόγω μικρής βελτίωσης στην ακτινογραφία θώρακος και επιμένουσας εγκύστωσης σε επανειλημμένα ΥΠΘ, παρά την κλινική του βελτίωση. Κατά τη βιντεο-θωρακοσκόπηση έγινε παροχέτευση και λύση συμφύσεων, λόγω παραμονής των μετά από 8 εγχύσεις ουροκινάσης.

Η θερμοκρασία μειώθηκε σε όλους τους ασθενείς και στις δύο ομάδες μετά από τη χορήγηση στρε-

πτοκινάσης ή ουροκινάσης. Όμως 6 ασθενείς (27%) της ομάδας της στρεπτοκινάσης παρουσίασαν αύξηση της θερμοκρασίας μετά από κάθε έγχυση στρεπτοκινάσης, σε δύο (9%) από τους οποίους ήταν υψηλή (39–40° C). Αντικατάσταση της στρεπτοκινάσης από ουροκινάση είχε σαν αποτέλεσμα την αποδρομή του πυρετού. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες αλλεργικές αντιδράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ικανοποιητική εξέλιξη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (follow-up) και μόνο 5 από αυτούς είχαν βαθμιαίως λυόμενη παχυπλευρίτιδα απεικονιστικά.

Από την ομάδα της ουροκινάσης κανείς δεν εμφάνισε αλλεργικού τύπου αντίδραση ή άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια. Ένας ασθενής με εμπύημα υποβλήθηκε σε βιντεο-θωρακοσκόπηση και λύση συμφύσεων, λόγω παραμονής των μετά από 5 εγχύσεις ουροκινάσης.

Το παροχτευθέν υγρό 24 ώρες πριν τη χορήγηση της στρεπτοκινάσης ήταν 57.6±53.2 ml και προ της ουροκινάσης ήταν 65.5±37.2 ml. Η μέση τιμή (X±SD) του όγκου του πλευριτικού υγρού που παροχετεύθηκε τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χορήγηση



Σχήμα 1. Μέσος όγκος παροχτευθέντος πλευριτικού υγρού 24 ώρες πριν (-24h), και 24, 48 και 72 ώρες μετά (+24 h, + 72 h), την έγχυση στρεπτοκινάσης (ΣΚ) ή ουροκινάσης (ΟΚ). Επίσης φαίνεται η ολική παροχέτευση μετά την έγχυση. Παρατηρείται σημαντική αύξηση στην παροχέτευση του πλευριτικού υγρού μετά την έγχυση ($p < 0.01$). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της θεραπείας με το ινωδολυτικό μεταξύ των δύο ομάδων ($p > 0.05$).

στρεπτοκινάσης ήταν 235.2 ± 83.6 ml και μετά τη χορήγηση ουροκινάσης ήταν 278.3 ± 347.3 ml (σχεδιάγραμμα 1). Παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση του όγκου του παροχέτευθέντος υγρού 24,48 και 72 ώρες μετά την έγχυση στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης σε σύγκριση με τις πριν την έγχυση τιμές ($p < 0.001$). Η μέση ημερήσια παροχέτευση του υγρού ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με την έγχυση ινωδολυτικού (210 ± 88 ml και 235 ± 95 ml, για την ομάδα I και II, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την παροχέτευση τις τελευταίες 24 ώρες πριν την έγχυση (57.6 ± 53.2 ml και 65.5 ± 37.2 ml, αντίστοιχα για την ομάδα I και II, $p < 0.001$) (σχήμα 1).

Ο αριθμός των εγχύσεων της στρεπτοκινάσης ήταν 5 ± 2.2 ημέρες και της ουροκινάσης 4 ± 1.8 ημέρες (πίνακας 3). Η βελτίωση της ακτινογραφίας θώρακος ήταν 2.59 ± 0.7 στην ομάδα I και 2.65 ± 0.6 στην ομάδα II (πίνακας 3). Βελτίωση της τάξης 3 (εξαιρετη) στην ακτινογραφία θώρακος βρέθηκε σε 16 ασθενείς στην ομάδα I και σε 15 ασθενείς στην ομάδα II. Βελτίωση της τάξης 2 (μέτρια) είχαν 3 άρρωστοι σε κάθε ομάδα. Τέλος 3 ασθενείς της ομάδας I και 2 της ομάδας II είχαν βελτίωση 1 (ελαχίστη βελτίωση).

Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ηχητικότητα των ασθενών. Όλοι ανέχθηκαν τη διαδικασία παροχέτευσης της εγχύσεως της στρεπτοκινάσης και της ουροκινάσης καλώς. Το κόστος ανά δόση (250.000 IU) της στρεπτοκινάσης ήταν 3.700 δρχ. και της ουροκινάσης ανά δόση (100.000 IU) 8.500 δρχ. (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Μέσος αριθμός (\pm SD) εγχύσεων θρομβολυτικών, βαθμός ακτινολογικής βελτιώσεως και κόστος θρομβολυτικού ανα δόση (NS: Στατιστικά μη σημαντικό)

Παράμετροι	Ομάδα στρεπτοκινάσης	ρ ουροκινάσης	
Εγχύσεις	6 ± 22	5.9 ± 2	NS
Βαθμός ακτινολογικής βελτιώσεως	2.59 ± 0.7	2.65 ± 0.7	NS
Ημερήσιο κόστος (δρχ.)	3.750	8.500	

Συζήτηση

Η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών ενζύμων έχει δείχθει σε μικρό αριθμό ασθενών ότι αποτελεί αποτελεσματικό και ασφαλή τρόπο αντιμετώπισης των επιπλεγμένων παραπνευμονικών συλλογών. Αν και η στρεπτοκινάση προτείνεται σαν το ινωδολυτικό εκλογής δεν υπάρχει συγκριτικές μελέτες μεταξύ των ινωδολυτικών. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και το κόστος θεραπείας της ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης

στρεπτοκινάσης και της ουροκινάσης, σε προοπτική, διπλή-τυφλή μελέτη 42 ασθενών με ΕΠΣ, όπου η αρχική απλή παροχέτευση και η αντιβιοτική θεραπεία δεν ήταν επιτυχής στην παροχέτευση της συλλογής. Δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου, λόγω των ηθικών προβλημάτων τα οποία εγείρονται από μία τέτοια ομάδα. Στο λόγο αυτό οφείλεται το ότι δεν υπάρχει καμία μελέτη με ομάδα ελέγχου στη βιβλιογραφία.

Προσφάτως έχει προταθεί διαφορετική ταξινόμηση των παραπνευμονικών συλλογών από τον Light¹. Σύμφωνα με αυτή οι παραπνευμονικές υπεζωκοτικές συλλογές και το εμπύημα ταξινομούνται σε επτά κατηγορίες. Τα ινωδολυτικά προτείνονται για την κατηγορία 5 (πολυεγκυστωμένες επιπλεγμένες υπεζωκοτικές συλλογές) και την κατηγορία 7 (πολυεγκυστωμένο εμπύημα). Όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας ανήκαν στην κατηγορία 5, εκτός από ένα ασθενή και των δύο ομάδων, οι οποίοι χρειάστηκαν να υποβληθούν σε βιντεο-θωρακοσκόπηση για την πλήρη λύση των συμφύσεων και παροχέτευση.

Η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ινωδολυτικών ενζύμων περιγράφηκε αρχικά τη δεκαετία του 1950¹⁴. Αν και τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά εν τούτοις δεν έτυχαν ευρείας εφαρμογής, κυρίως λόγω αλλεργικών αντιδράσεων. Σκοπός της χρησιμοποίησής τους είναι η λύση των εγκυστώσεων και επομένως η αύξηση της παροχέτευσης του υγρού⁵⁻⁸. Παρόλα αυτά ο αριθμός των μελετών είναι μικρός, ενώ γίνεται πολύ συζήτηση για τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, την τεχνική και τη δόση της ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης του προτεινόμενου ινωδολυτικού, τη διάρκεια της θεραπείας και την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων^{5,6,9-18} (πίνακας 4).

Η πλέον συνηθής τεχνική εγχύσεως είναι εκείνη που περιγράφηκε από τους Bergh et al.¹⁵. Σύμφωνα με αυτή εγχέεται διάλυμα 250.000 IU στρεπτοκινάσης σε 100 ml φυσιολογικού ορού ενδοϋπεζωκοτικά μέσω του θωρακοσωλήνα, ο οποίος στη συνέχεια παραμένει κλειστός για 4 ώρες. Στη συνέχεια αυτός ανοίγεται και συνδέεται με την αναρρόφηση. Η έγχυση επαναλαμβάνεται μετά από 24 ώρες (πίνακας 4). Σε μια πρόσφατη μελέτη μας⁵ επί 20 ασθενών με εγκυστωμένη υπεζωκοτική συλλογή και εμπύημα, χρησιμοποιήσαμε μία ελαφρά τροποποιημένη τεχνική. Συγκεκριμένα μειώσαμε το χρόνο παραμονής της στρεπτοκινάσης ενδοϋπεζωκοτικά σε τρεις ώρες με σκοπό να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδίως εκείνες του αλλεργικού τύπου, χωρίς όμως να επηρεασθεί το ινωδολυτικό αποτέλεσμα. Τα καλά αποτελέσματα τα οποία είχαμε (ποσοστό επιτυχούς εκκενώσεως της πλευριτικής συλλογής 100%) συνηγούν υπέρ της χρήσεως της τεχνικής αυτής. Όμως ένας ασθενής εμφάνισε υψηλό πυρετό αλλεργικού τύπου που υφέθηκε μετά την αντικατάσταση της

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά ασθενών, τεχνικές εγχύσεως στρεπτοκινάσης και αποτελέσματα όλων των δημοσιευθείσων σειρών χρήσεως στρεπτοκινάσης για τη θεραπεία των επιπλεγμένων παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών και εμπύηματος

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	Τεχνική εγχύσεως στρεπτοκινάσης (SK)	Σύνολο δόσεων	Ποσοστά επιτυχίας	Πυρετός από SK	Θωρακοτομή
Bergh et al ¹⁵	12	250 KU σε 100 ml NS, 4h κλειστός ΘΣ	2–10		1	0
Fraedrich et al ¹⁶	27	Bergh et al	3–18	12/27		15
Williams and Origala ¹⁷	1	Bergh et al Συν SK γύρω από τη συλλογή	1	100%	όχι	όχι
Mitchel et al ¹⁸	9	Bergh et al		6/9		
Willsie-Eidiger et al ¹⁹	3	Bergh et al	1,2–10 (mean 2.3)	100%	όχι	όχι
Aye et al ²⁰	9	Bergh et al	1–4 (mean 2.3)	ΔΑ	3/14	1
Henke and Leatherman ²¹	12	250 KU σε 30–60 ml NS, 2h κλείσιμο ΘΣ	1–3	8/12	όχι	όχι
Alfagene et al ²²	8	Bergh et al	ΔΑ	100%	όχι	όχι
Taylor et al ²³	11	Bergh et al				
Bouros et al ⁵	20	250 KU σε 100 ml NS, 3 h κλείσιμο ΘΣ	3–10 (6±2)	20/20	1	1

Συντημήσεις: ΔΑ: Δεν αναφέρεται, KU=1000 μονάδες, ΘΣ=θωρακοσωλήνας, SK=στρεπτοκινάση, NS=φυσιολογικός ορός

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά ασθενών, τεχνικές εγχύσεως ουροκινάσης και αποτελέσματα όλων των δημοσιευθείσων σειρών χρήσεως ουροκινάσης για τη θεραπεία των επιπλεγμένων παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών και εμπύηματος

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	Τεχνική εγχύσεως OK	Δόση OK	Σύνολο δόσεων [x (εύρος)]	Ποσοστά επιτυχίας	Θωρακοτομή
Moulton et al ²⁷	5	ΘΣ 12–30 F, 20 cm H ₂ O αναρρόφηση	80K–150KU	4,3 (3–8)	5/5 (100%)	όχι
Lee et al ²⁸	10	ΘΣ 8F, 20 cm H ₂ O αναρρόφηση	100 KU	4 (1–7)	9/10 (90%)	1/10
Couser J et al ²⁹	1	ΘΣ 28 F, 20 cm H ₂ O αναρρόφηση	220KU	5	100%	όχι
Robinson et al ³⁰	10	ΘΣ 28–32 F,	100 KU	6.8±3.7 (1–14)	8/10 (80%)	2/10
Pollak et al ³¹	8	ΘΣ 10–14F,	180–250 KU	?	5/8 (62.5%)	3/8
Bouros et al ⁵	20	ΘΣ 28–32 F υδατοστεγής αναρρόφηση	100 KU 50 KU	4 (2–6)	19/20 (95%)	1/20

Συντημήσεις: ΔΑ: Δεν αναφέρεται, KU=1000 μονάδες, ΘΣ=θωρακοσωλήνας, OK=ουροκινάση, NS=φυσιολογικός ορός

στρεπτοκινάσης από ουροκινάση. Χαμηλή πυρετική κίνηση μετά την έγχυση στρεπτοκινάσης έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό μέχρι 25%, σπανίως όμως αυτός ήταν πολύ υψηλός. Τα ποσοστά επιτυχίας κυμαίνονται από 44–100%, με εύρος αριθμού εγχύσεως από 1–18 (πίνακας 4).

Η ουροκινάση έχει μελετηθεί ακόμη λιγότερο σε τέτοιες ομάδες ασθενών, τόσο από πλευράς αριθμού σειρών όσο και από πλευράς ασθενών ανά σειρά (πίνακας 5). Οι Moulton και συν.²⁷ το 1989 ανέφεραν για πρώτη φορά την εφαρμογή της ουροκινάσης για την αντιμετώπιση των επιπλεγμένων πλευριτικών συλλογών. Η δόση, η τεχνική εγχύσεως και τα ποσοστά επιτυχίας διαφέρουν στη βιβλιογραφία.

Η συνήθης δόση είναι οι 100.000 IU σε διάλυμα 100 ml φυσιολογικού ορού μέσω θωρακοσωλήνα 8–32 F, αναλόγως του είδους της υπεζωκοτικής συλλογής. Ο αριθμός των εγχύσεων στις δημοσιευμένες σειρές κυμαίνεται από 1–14 και τα ποσοστά επιτυχίας από 62,5%–100%. Σε πρόσφατη μελέτη μας επί 20 ασθενών με παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή χρησιμοποιήσαμε ουροκινάση σε μικρή δόση 50.000 IU με ποσοστό επιτυχίας 95%. Το ποσοστό αυτό είναι παρόμοιο με τη χρησιμοποιηθείσα δόση των 100.000 IU στην παρούσα εργασία.

Στην παρούσα μελέτη κλινική βελτίωση είχαν όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν ασθενή σε κάθε ομάδα οι οποίοι υπερβλήθησαν σε βιντεο-θωρακοσκόπηση,

λόγω ατελούς παροχετεύσεως με τη χρήση των ινωδολυτικών. Και οι δύο άρρωστοι που δεν βελτιώθηκαν είχαν υπεζωκοτικές συλλογές επι διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων.

Η σπάνια χρησιμοποίηση της ουροκινάσης φαίνεται να οφείλεται στο κόστος της και στη μικρή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τη χρησιμοποίηση καθαρμένων μορφών στρεπτοκινάσης. Το ημερήσιο κόστος θεραπείας με ινωδολυτικά διαφέρει στις διάφορες χώρες. Το κόστος για κάθε φάρμακο στην προαναφερόμενη δόση στην Ελλάδα είναι 3.750 δρχ. για την στρεπτοκινάση και 8.500 δρχ. για την ουροκινάση. Αυτό σημαίνει ότι η ουροκινάση είναι δύο φορές πιο ακριβή από την στρεπτοκινάση. Πα-

ρόλα αυτά σε μια προοπτική μελέτη 25 ασθενών⁸ με ΕΠΣ και ΕΥ βρήκαμε ότι χαμηλότερες δόσεις ουροκινάσης (50.000 IU) είναι το ίδιο αποτελεσματικές και με παρόμοιο κόστος με την στρεπτοκινάση.

Συμπερασματικά η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση στρεπτοκινάσης ή ουροκινάσης είναι αποτελεσματική συμπληρωματική μέθοδος θεραπείας των ΕΠΣ, μπορεί δε να ελαττώσει σημαντικά την ανάγκη για θωρακοτομή. Η ουροκινάση μπορεί να θεωρηθεί ως το ινωδολυτικό εκλογής δεδομένων των δυνητικά επικινδύνων αλλεργικών αντιδράσεων της στρεπτοκινάσης και το ελάχιστο υψηλότερου κόστους της συγκριτικά με την στρεπτοκινάση.

Summary

Streptokinase or Urokinase in complicated pleural effusions?

D. Bouros, S. Schizas, N. Tzanakis, P. Panagou, J. Drositis, N. Sifakas

Intrapleural administration of fibrinolytic agents has been shown to be effective and relatively safe in small numbers of patients with complicated effusions (PPE) Although streptokinase (SK) is recommended as the fibrinolytic of choice, there are no comparable studies among fibrinolytics. We, therefore, compared the efficacy, safety and the cost of treatment of the two most widely used thrombolytics i.e. SK and urokinase (UK). Forty-two consecutive patients with PPE were randomly allocated to receive either SK (22 patients) or UK (20 patients), in a double-blind fashion. All patient had inadequate drainage through chest tube (<70 ml/24h). Both drugs were diluted in 100 ml normal saline and were infused intrapleurally through the chest tube in a daily dose of 250.000 IU of SK or 100.000 IU of UK. The chest tube was clamped for three hours after instillation. Response was assessed by clinical outcome, fluid drainage, chest radiography, pleural ultrasound and/or computed tomography. Clinical and radiological improvement was noted in all but one patient in each group. Both SK and UK enhanced drainage in all patients. The mean (SD) total volume of fluid drained after treatment was 1597±259 ml for the SK group, and 1511±347 ml for the UK ($p>0.05$). The mean (SD) SK instillations were 5±22 (range 3-10) and those of UK 4±1.8 (range 3-8). High fever as adverse reaction to SK was observed in two patients. The total cost of the drug in the UK group was double compared to the cost of SK (3750 drachmas for SK and 8500 for UK). Intrapleural SK or UK is an effective adjunct in the management of parapneumonic effusions and may reduce the need for surgery. UK could be the thrombolytic of choice given the potentially dangerous allergic reactions of SK and the slightly higher cost of UK.

Key words: streptokinase, urokinase, pleural effusions, pleural effusions-complications, empyema, pleural empyema, empyema thoracis, pneumonia, fibrinolytics

PNEUMON 1996, 9 (1): 23-31

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995; 108:299-301.
2. Light RW: Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Clin Chest Med* 1985; 6:55-62.
3. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, et al. Management of nontuberculous empyema: A statement of the subcommittee on surgery. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:935-936.
4. Hippocrates. Aphorisms V. Loeb Classical Library, Harvard University Press, Cambridge, MA, 1984.
5. Bouros D, Schiza S, Panagou P, Drositis J, Sifakas NM. Role of streptokinase in the treatment of acute loculated parapneumonic pleural effusions and empyema. *Thorax* 1994; 49:852-855.
6. Μπούρος Δ, Σχιζα Σ, Πανάγου Π, Δροσίτης Ι, Τζανάκης Ν, Σιαφάκας Ν. Ενδοϋπεζωκοτική έγχυση στρεπτοκινάσης στη θεραπεία των εγκυστωμένων παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών. *Ιατρική* 1995; 68:273-

- 279.
7. Μπούρος Δ, Σχίζα Σ, Πανάγου Π, Δροσίτης Ι, Τζανάκης Ν, Σιαφάκας Ν. Ενδοϋπεζωκοτική έγχυση ουροκινάσης στη θεραπεία των εγκυστωμένων παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών. Πνεύμων (υπό δημοσίευση).
 8. Bouros D, Schiza S, Panagou P, Drositis J, Tzanakis N, Siafakas NM. Urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. *Eur Respir J* (In press).
 9. Bouros D, Schiza S, Panagou P, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Siafakas N. Intrapleural SK vs. UK in the treatment of loculated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* (In press).
 10. Girod CE, Neff TA. How to manage parapneumonic effusion/empyema. *J Respir Dis* 1994; 15:35-44.
 11. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:813-7.
 12. Strange C, and Sahn S. The clinician's perspective on parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1993; 103:259-261.
 13. Kaplan DK. Treatment of empyema thoracis. *Thorax* 1994; 49:845-6.
 14. Tillet WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous purulent and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28:173-190.
 15. Bergh NP, Ekroth R, Larsson S, Nagy P. Intrapleural streptokinase in the treatment of hemothorax and empyema. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 11:265-268.
 16. Fraedrich G, Hoffmann D, Effenhauser P, Jander R. Instillation of fibrinolytic enzymes in the treatment of pleural empyema. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 30:36-38.
 17. Ogirala RG, Williams MH Jr. Streptokinase in a loculated pleural effusion. Effectiveness determined by site of instillation. *Chest* 1988; 94:884-886.
 18. Mitchell ME, Alberts WM, Chandler KW, Goldman AL. Intrapleural streptokinase in management of parapneumonic effusions. Report of series and review of literature. *J Fla Med Assoc* 1989; 76:1019-1022.
 19. Willsie-Ediger SK, Salzman G, Reisz G, Foreman MG. Use of intrapleural streptokinase in the treatment of thoracic empyema. *Am J Med Sci* 1990; 30:296-300.
 20. Aye RW, Froese DP, Hill LD. Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. *Am J Surg* 1991; 161:560-562.
 21. Henke CA, Leatherman JW. Intrapleural administered streptokinase in the treatment of acute loculated non purulent parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:680-684.
 22. Aflageme I, Munoz F, Pena N, Umbrias. Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management. *Chest* 1993; 103:839-843.
 23. Taylor RFH, Rubens MB, Pearson MC, Barnes NC. Intrapleural streptokinase in the management of empyema. *Thorax* 1994; 49:856-9.
 24. Spann JF, Sherry S, Rubin RN. Techniques of achieving pulmonary, peripheral and coronary thrombolysis. In: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Wenger NK (eds). *The Heart*. New York, Mc Graw-Hill, 1990, pp 2177-84.
 25. Blevins RD, Rubenfire M. Contraindications for streptokinase. *Clin Pharm* 1983; 2:208-209.
 26. Holden RW. Plasminogen activators: pharmacology and therapy. *Radiology* 1990; 174:993-1001.
 27. Moulton JS, Moore PT, Menicini RA. Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR* 1989; 153:941-45.
 28. Lee KS, Im JG, Kim YH, et al. Treatment of thoracic multiloculated empyemas with intracavitary urokinase: a prospective study. *Radiology* 1991; 179:771-775.
 29. Couser JL, Berley J, Timm EG. Intrapleural urokinase for loculated effusions. *Chest* 1992; 101:1467-69.
 30. Robinson LA, Moulton A, Flemming WH, et al. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:803-814.
 31. Pollack JS, Passik CS. Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusions. *Chest* 1994; 105:868-873.

Ορμονικοί υποδοχείς στον καρκίνο τον πνεύμονος

A. ΝΙΝΟΣ, Σ. ΠΙΕΡΡΑΚΑΚΗΣ, Μ. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ, Τ. ΝΤΑΧΑΜΠΡΕ, Σ. ΛΕΓΑΚΗ, Κ. Ε. ΣΕΚΕΡΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη αυτή έχει ως στόχο τη διερεύνηση της ύπαρξης κυτταρικών στεροειδικών υποδοχέων στον καρκίνο του πνεύμονος, στοιχείου απαραίτητου για τη διευκρίνιση της πιθανής ορμονοευαισθησίας της κακοήθειας αυτής προς τα στεροειδή. Προσδιορίσαμε τα επίπεδα οιστρογονικών (ΟΥ), προγεστερονικών (ΠΥ), ανδρογονικών (ΑΥ) και κορτικοστεροειδικών υποδοχέων (ΚΥ) σε τμήματα καρκινικού (Κ) και φυσιολογικού (Φ) πνευμονικού ιστού, ανά ζεύγη, σε 30 ασθενείς. Οιστρογονικοί υποδοχείς ανιχνεύθηκαν σε 26,7% του Κ και 23,3% του Φ πνευμονικού ιστού. Η μέση τιμή των ΟΥ στα Κ δείγματα ήταν 8.4 ± 1.35 fmoles/mg και στα Φ δείγματα $6,5 \pm 1.31$ fmoles/mg. Η μέση τιμή για τα θετικά καρκινικά δείγματα ήταν 19 ± 1.14 fmoles/mg. Προγεστερονικοί υποδοχείς ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 20% των καρκινικών δειγμάτων και σε 16,7% των φυσιολογικών. Η μέση τιμή των ΠΥ στα Κ δείγματα ήταν 8.93 ± 3.18 fmoles/mg και στα Φ δείγματα 4 ± 1.17 fmoles/mg. Η μέση τιμή για τα θετικά καρκινικά δείγματα ήταν 18.33 ± 2.03 fmoles/mg. Κορτικοστεροειδικοί υποδοχείς ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 16,7% των καρκινικών και 6,75% των φυσιολογικών δειγμάτων. Η μέση τιμή των ΚΥ στα Κ δείγματα ήταν 15.2 ± 8.1 fmoles/mg και των Φ δειγμάτων 3.47 ± 2.56 fmoles/mg. Η μέση τιμή για τα θετικά καρκινικά δείγματα ήταν 91 ± 33.57 fmoles/mg. Οι παραπάνω σημειούμενες διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, με εξαίρεση τα ποσοστά θετικότητας των ΚΥ μεταξύ των Κ και των Φ δειγμάτων. Οι στεροειδείς ορμόνες μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης στον πνεύμονα, αλλά περαιτέρω έρευνα θα χρειαστεί για να διευκρινιστεί η πιθανή αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής ορμονικής θεραπείας σε αυτό το καρκίνωμα.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (1): 32-37

Ο καρκίνος του πνεύμονος θεωρείται σήμερα η πιο σημαντική αιτία θανάτου σε άνδρες ηλικίας άνω των 35 ετών και η δεύτερη αιτία θανάτου στις γυναίκες μεταξύ 35 και 74 ετών. Από το 1933, όταν οι Graham και Singer διενήργησαν την πρώτη πνευμονεκτομή για καρκίνο του πνεύμονος και μέχρι σήμερα, πλήθος διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων έχει προστεθεί στις συστηματικές προσπάθειες αντιμετώπισης της νόσου, χωρίς ωστόσο η πενταετής επιβίωση των πασχόντων από καρκίνο του

πνεύμονος να υπερβεί το 10%. Το ποσοστό αυτό παραμένει σταθερό για πολλά χρόνια στις περισσότερες δημοσιευθείσες σειρές², καθώς λίγες παραμένουν οι επιλογές για συμπληρωματική θεραπεία.

Παρόλο που το κάπνισμα θεωρείται ως η κύρια αιτία πρόκλησης καρκίνου του πνεύμονος, τα περισσότερα άτομα που καπνίζουν δεν εμφανίζουν τη νόσο. Προφανώς και άλλοι παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονος, όπως περιβαλλοντικοί (ατμοσφαιρική μόλυνση, επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες), γενετικοί και διαιτητικοί.

Μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν την ανάπτυξη του καρκίνου αναφέρονται και οι στεροει-

Χειρουργική και Θωρακοχειρουργική Κλινική Σισμανογλείου Γ.Π.Ν.Α. Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας Ε.Ι.Ε.

δείς ορμόνες. Έχει ιδιαιτέρως μελετηθεί η σημασία των γεννητικών ορμονών του θήλεως στον καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου, των ανδρογόνων στον καρκίνο του προστάτη και των γλυκοκορτικοειδών στις λευχαιμίες.

Επίσης, καρκινώματα άλλων οργάνων, όπως νεφρού³, οισοφάγου⁴, στομάχου⁵, παγκρέατος⁶, κόλου⁷, ήπατος⁸ και θυρεοειδούς⁹, επηρεάζονται από στεροειδείς ορμόνες. Στους όγκους αυτούς έχουν ανιχνευθεί και αντίστοιχοι υποδοχείς.

Η διερεύνηση των μηχανισμών ελέγχου της φυσιολογικής κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης του πνευμονικού ιστού πυροδότησε σειρά ερευνών, που συντείνουν στη διαλεύκανση του ρόλου των στεροειδών ορμονών στις πολύπλοκες αυτές βιολογικές διαδικασίες. Έτσι ο Giannopoulos¹⁰ έδειξε την ύπαρξη υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον πνευμονικό ιστό και τη σημασία τους στη δράση των αντίστοιχων ορμονών. Πειραματικές εργασίες σε πνευμονικές κυτταροκαλλιέργειες κουνελίων, απέδειξαν ότι τα κορτικοστεροειδή είναι ουσίες απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων. Άλλοι συγγραφείς απέδειξαν, με πειραματικές εργασίες επί ποντικών, την ύπαρξη κυτοσολικών υποδοχέων ανδρογόνων και οιστρογόνων στους πνεύμονες και των δύο φύλων και σε όλες τις εξετασθείσες ηλικίες¹¹.

Οι συσσωρευμένες ενδείξεις για τη δράση των στεροειδών στην ανάπτυξη, εξέλιξη, πολλαπλασιασμό και φυσιολογική λειτουργία του πνευμονικού ιστού, αποτέλεσαν το έναυσμα για τον έλεγχο της πιθανής δράσης αυτών των ορμονών στη διαδικασία της καρκινογένεσης και καρκινικής εξέλιξης στον πνεύμονα. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν οι υποδοχείς των οιστρογόνων, της προγεστερόνης, των ανδρογόνων και των γλυκοκορτικοειδών σε διάφορους καρκίνους του πνεύμονος, καθώς και σε γεινιάζοντα υγιή ιστό, ως προοίμιο για την πιθανή χρήση αντιστοίχου ορμονοθεραπείας, κατ' αναλογία με την εφαρμοζόμενη στον καρκίνο του μαστού.

Υλικό και μέθοδος

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 30 άρρωστοι που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του πνεύμονος οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη Χειρουργική και τη Θωρακοχειρουργική Κλινική του Σισμανογλείου Γ.Π.Ν.Α., κατά τη διάρκεια των ετών 1990 και 1991.

Ως προς το φύλο ήταν 5 γυναίκες και 25 άνδρες. Η ηλικία των γυναικών ήταν από 45 έως 66 ετών (Μ.Τ. 55 έτη), και των ανδρών από 45 έως 70 ετών (Μ.Τ. 61 έτη). Από τις γυναίκες οι 4 βρίσκονταν σε μεταεμμηνοπαυσιακή φάση.

Η προεγχειρητική διάγνωση βασίστηκε στον πλή-

ρη ακτινολογικό έλεγχο του θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλιάς, εγκεφάλου, ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών, βρογχοσκόπηση με ταυτόχρονη λήψη βιοψίας, όπου αυτό ήταν δυνατό ή/και κυτταρολογικό έλεγχο των ξεσμάτων της βούρτσας και των μεταβρογχοσκοπικών πτυέλων, καθώς και σε μεσοθωρακοσκόπηση σε επιλεγμένο αριθμό ασθενών. Προεγχειρητικά ακολουθούσε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας, εκτίμηση του καρδιαγγειακού συστήματος και της γενικής κατάστασης του ασθενούς. Η διαγνωστική αυτή προσπάθεια έθεσε διάγνωση στους 22 από τους 30 αρρώστους (73,4%). Στους 8 ασθενείς η εγχειρητική διερεύνηση εθεωρήθη ως ερευνητική θωρακοτομή. Η ταξινόμηση ως προς τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο της νόσου φαίνονται στον πίνακα 1.

Η ανίχνευση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των υποδοχέων οιστρογόνων, προγεστερόνης, τεστοστερόνης και κορτικοστεροειδών έγιναν στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών.

Από κάθε ασθενή λαμβανόταν: 1) ένα τμήμα καρκινικού ιστού που αντιστοιχεί στα δείγματα Α και 2) ένα τμήμα υγιούς πνευμονικού ιστού, που βρίσκεται μακριά από κάθε παθολογική εστία και αντιστοιχεί στα δείγματα Β.

Αμέσως μετά την αφαίρεση, το εγχειρητικό παρασκευάσμα διανοιγόταν σε όλη του την έκταση, έτσι ώστε ο όγκος να είναι εμφανής σε πλήρη διατομή. Ακολουθούσε έκπλυση με φυσιολογικό ορό (θερμοκρασίας 0°– 4°C) και αποσπόγγιση με καθαρές γάζες για την απομάκρυνση αίματος και θρόμβων. Το λαμβανόμενο δείγμα Α ήταν διαστάσεων 1,5 εκατοστού περίπου και προερχόταν από εμφανή μακροσκοπικά εστία, αφού καταβάλλεται προσπάθεια να αποφεύγονται νεκρωμένες ή ατελεκτασικές περιοχές του πνεύμονος. Η ύπαρξη λιπώδους ή συνδετικού ιστού στο δείγμα μπορεί να δώσει ψευδή θετικά αποτελέσματα, αφού τα στοιχεία αυτά περιέχουν τους υποδοχείς που αναζητούμε¹². Το δείγμα Β λαμβανόταν από υγιή πνευμονική εστία σε αρκετή απόσταση από τον όγκο ή από τυχόν ατελεκτασική περιοχή. Η αφαίρεση τμήματος 1,5 cm εξασφαλίζει συνήθως ποσότητα άνω του 1 gr που είναι αρκετή για την ανίχνευση και τη μέτρηση των τεσσάρων στεροειδικών υποδοχέων.

Τα λαμβανόμενα δείγματα συσκευάζονταν σε φύλλα αλουμινίου και φυλάσσονταν σε θερμοκρασία -90°C μέχρι να γίνει ο προσδιορισμός των υποδοχέων. Μεγάλη σημασία για τη λήψη σωστών αποτελεσμάτων έχει ο κατά το δυνατόν περιορισμός του χρόνου έκθεσης του αφαιρούμενου ιστού στη θερμοκρασία περιβάλλοντος, δεδομένου ότι μετά 30 λεπτά χάνει το 50% των υποδοχέων του¹³. Έτσι καταβάλλεται προσπάθεια, ώστε ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή της διατομής του βρόγχου

μέχρι τη στιγμή που τα συσκευασμένα δείγματα τοποθετούνται σε βαθιά ψύξη, να μην υπερβαίνει τα 5 λεπτά.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των υποδοχέων στεροειδών ορμονών είναι η μέθοδος του ενεργοποιημένου άνθρακα (dextran-coated charcoal method) και είναι κοινή για διάφορους ιστούς όπως ο μαστός, ο προστάτης, το παχύ έντερο, το νεφρό. Ως σεσημασμένες ορμόνες χρησιμοποιήθηκαν η 3H-Ez οιστραδιόλη για τους οιστρογονικούς υποδοχείς, η 3H-προμεγεστόνη (3H-R0520), για τους προγεστερονικούς υποδοχείς, η 3H-μεθυλτρινολόνη (3H-R1881), για τους ανδρογονικούς υποδοχείς και η 3H-τριαμισινολόνη για τους υποδοχείς κορτικοστεροειδών. Το ρυθμιστικό διάλυμα με pH 7,5 περιέχει 0.558 gr EDTA, 1211 gr tris base, 1.210 gr μολυβδαινικό νάτριο και 0,77 gr διθειοθρεϊτόλη.

Η προσδιοριστική μέθοδος του ενεργού άνθρακα γίνεται πάντα σε χαμηλή θερμοκρασία (0°-4°C). Το καρκινικό και το φυσιολογικό δείγμα απαλλάσσονται από τυχόν εναπομείναντα τμήματα συνδετικού ιστού, κατακερματίζονται και ομογενοποιούνται ξεχωριστά σε αναλογία με το ρυθμιστικό διάλυμα 4:1, επί ένα λεπτό. Το ομογενοποίημα φυγοκεντρείται σε 1.500 στροφές/μιν επί 40 λεπτά. Το σχηματιζόμενο υπερκείμενο κλάσμα αποτελεί το διαλυτό κυτταρόπλασμα (cytosol). Το διαλυτό αυτό κυτταρόπλασμα συνεπιωάζεται με τη σεσημασμένη ορμόνη, παρουσία ή απουσία της αντίστοιχης, μη σεσημασμένης ορμόνης. Για να πραγματοποιηθεί η ολική δέσμευση, πρέπει το δείγμα να επωαστεί στους (0°-4°C) επί 16 ώρες. Η απομάκρυνση των μη δεσμευμένων μορίων των ορμονών γίνεται με την επώαση με 50 ml ενεργού άνθρακα-δεξτράνης, στην ίδια θερμοκρασία για 15 λεπτά. Οι μη σεσημασμένες ορμόνες, μετέχοντας με 1000πλάσια συγκέντρωση των σεσημασμένων, χρησιμοποιούνται για την εύρεση του ποσού της μη ειδικής δέσμευσης. Οι μετρήσεις γίνονται με τη βοήθεια μετρητή υγρού σπινθηρισμού και οι υπολογισμοί με την ανάλυση κατά Scatchard. Το μετρούμενο ποσό υποδοχέα εκφράζεται σε fmoles/mg πρωτεΐνης του διαλυτού κυτταροπλάσματος. Το πρωτεϊνικό περιεχόμενο του κυτοσολίου μετράται με τη μέθοδο κατά Lowry. Η κλίμακα για την εκτίμηση της μετρομένης τιμής των υποδοχέων είναι η ακόλουθη: 1) Από 0-5 fmoles/mg πρωτεΐνης θεωρείται αρνητική 2) Από 0-5 moles/mg πρωτεΐνης θεωρείται σχεδόν θετική και 3)

Τιμές μεγαλύτερες των 10 fmoles/mg θεωρούνται θετικές.

Η στατιστική ανάλυση αφορά τόσο τις μέσες τιμές των υποδοχέων στα καρκινικά και τα φυσιολογικά δείγματα, όσο και τη συχνότητα και τα ποσοστά θετικότητας για κάθε έναν από τους στεροειδικούς υποδοχείς.

Για όλα τα ποιοτικά χαρακτηριστικά η ανάλυση έγινε με το Fisher's Exact Test, ενώ η ανίχνευση των τάσεων των διαφορών με το Kendall's Tau-b Test.

Για τα μη παραμετρικά ποσοστά χαρακτηριστικά που διατάσσονται ανα ζεύγη, η ανάλυση έγινε με το Wilcoxon Signed Rank Test, ενώ για τα χαρακτηριστικά που δεν διατάσσονται ανά ζεύγη, με το Wilcoxon Rank Sum Test.

Για τα παραμετρικά χαρακτηριστικά που διατάσσονται ανά ζεύγη, η ανάλυση έγινε με το paired t-test, ενώ για τα χαρακτηριστικά που δεν διατάσσονται ανά ζεύγη, με το t-test.

Για κάθε συγκρινόμενη ομάδα ελέγχθηκε αν οι μετρήσεις προέρχονται από κανονική κατανομή (normal distribution) με το Shapiro-Wilk Test.

Σε όλες αυτές τις δοκιμασίες πιθανότητα (p) μεγαλύτερη από 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά μη σημαντική.

Αποτελέσματα

Από τα καρκινικά δείγματα, 26.7% χαρακτηρίστηκαν ως θετικά για τους οιστρογονικούς υποδοχείς, 20% θετικά για τους προγεστερονικούς, 10% θετικά για τους τεστοστερονικούς και 16.7% χαρακτηρίστηκαν ως θετικά για τους υποδοχείς κορτικοστεροειδών. Από τα δείγματα φυσιολογικού πνευμονικού ιστού 23.3% βρέθηκαν θετικά για τους οιστρογονικούς υποδοχείς, 16.7% θετικά για τους προγεστερονικούς, 6.7% για τους τεστοστερονικούς και 6.7% θετικά για τους υποδοχείς κορτικοστεροειδών (πίνακας 2).

Στα καρκινικά δείγματα η μέση τιμή των οιστρογονικών υποδοχέων είναι 8.4 ± 1.35 fm/mg, των προγεστερονικών 8.93 ± 3.18 fm/mg, των υποδοχέων τεστοστερόνης 2.2 ± 1.04 fm/mg και των κορτικοστεροειδικών υποδοχέων 15.2 ± 8.1 fm/mg πρωτεΐνης. Στα φυσιολογικά δείγματα η μέση τιμή των οιστρογονικών υποδοχέων είναι 6.5 ± 1.31 fm/mg πρωτεΐνης, των προγεστερονικών 4 ± 1.17 fm/mg, των υποδοχέων τεστοστερόνης 0.93 ± 0.55 fm/mg και των κορτικοστεροειδών υποδοχέων 3.47 ± 2.56 fm/mg πρωτεΐνης ($x \pm SE$) (πίνακας 3).

Η μέση τιμή των θετικών καρκινικών δειγμάτων για τους οιστρογονικούς υποδοχείς είναι 19 ± 1.14 fm/mg πρωτεΐνης, για τους προγεστερονικούς υποδοχείς 36 ± 10.17 fm/mg πρωτεΐνης, για τους τεστοστερονικούς υποδοχείς 18.33 ± 2.03 fm/mg πρωτεΐνης και για τους υποδοχείς κορτικοστεροειδών 91 ± 33.57 fm/mg πρωτεΐνης.

Οι παραπάνω σημειούμενες διαφορές μεταξύ φυσιολογικού και καρκινικού ιστού δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές, με εξαίρεση τα ποσοστά θετικότητας των υποδοχέων κορτικοστεροειδών μετα-

ξύ των καρκινικών και των φυσιολογικών δειγμάτων.

Συζήτηση

Στη μελέτη μας ένα μεγάλο ποσοστό όγκων, που πλησιάζει το 27%, φαίνεται πως μπορεί να χαρακτηριστεί θετικό ως προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Μικρότερα, αλλά αξιοσημείωτα, ποσοστά θετικότητας ανευρέθησαν για τους προγεστερονικούς υποδοχείς (20%) και για τους υποδοχείς κορτικοστεροειδών (16.7%), ενώ ένα μικρό ποσοστό όγκων (10%) εμφανίζει θετικότητα προς τους τεστοστερονικούς υποδοχείς. Τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν ανάλογα ευρήματα άλλων σειρών με μικρότερους αριθμούς ασθενών¹⁴⁻¹⁶. Η ανεύρεση υποδοχέων στεροειδών ορμονών σε ένα ποσοστό αρρώστων με καρκίνο του πνεύμονος ενισχύει την υπόθεση ότι: α) οι στεροειδείς ορμονες μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρολό στη διαδικασία της καρκινογένεσης στο πνεύμονα και β) επιλεγμένος αριθμός ασθενών πασχόντων από τη νόσο μπορεί να ανταποκριθεί θετικά σε συμπληρωματική ορμονική θεραπεία.

Η τελευταία πιθανότητα έχει ιδιαίτερη σπουδαιότητα, καθόσον οι άρρωστοι με καρκίνο του πνεύμονος εμφανίζουν γενικά κακή πρόγνωση, οι προσφερόμενες δε θεραπευτικές δυνατότητες παραμένουν δυστυχώς περιορισμένες.

Ιδιαίτερα για τα δείγματα με θετικούς υποδοχείς κορτικοστεροειδών θα πρέπει να παρατηρήσουμε τις αξιοσημείωτα υψηλές τιμές τους: 173,164, 80, 20,18 fmoles/mg. Οι τιμές αυτές προκαλούν ερωτήματα σχετικά με το πιθανό αποτέλεσμα θεραπευτικών χειρισμών στον καρκίνο του πνεύμονος που να περιλαμβάνουν την αύξηση ή τη μείωση του επιπέδου των κορτικοστεροειδών στο αίμα. Παλαιότερες εργασίες υποστηρίζουν ότι η χορήγηση μικρών δόσεων κορτιζόνης προκαλεί μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης των νοσούντων από καρκίνο του πνεύμονος¹⁷. Αντιθέτως άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η δεξαμεθαζόνη προκαλεί αναστολή σε κυτταροκαλλιέργειες με καρκίνο του πνεύμονος¹⁸ και υποκειμενική βελτίωση των ασθενών αυτής της κατηγορίας¹⁹. Θα πρέπει να περιμένουμε τη δημοσίευση μεγαλύτερων σειρών ανάλογων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για να μπορέσουμε να εξαγάγουμε ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Η επιδημιολογία και η πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονος διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα. Η ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι μικρότερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Η κατανομή, άλλωστε, των ιστολογικών τύπων διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα. Οι διαφορές αυτές μπορεί να αποδοθούν σε ορμονικούς μηχανισμούς, στους οποίους ενδεχομένως εμπλέκονται οι υποδοχείς των στε-

ροειδών ορμονών. Η μελέτη έδειξε ότι πιθανότατα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των υποδοχέων στεροειδών ορμονών ανάμεσα στα δύο φύλα στον καρκίνο του πνεύμονος.

Οι τρεις προηγηθείσες μέχρι σήμερα ανακοινώσεις μελετών των υποδοχέων στεροειδών ορμονών στον καρκίνο του πνεύμονος, αναφέρουν άλλοτε άλλες κατανομές ως προς τους διάφορους ιστολογικούς τύπους. Έτσι, δεν ανευρέθησαν θετικοί υποδοχείς στεροειδών ορμονών σε μικροκυτταρικό καρκίνο. Η μια ανακοίνωση δεν περιελάμβανε καθόλου δείγματα μικροκυτταρικού καρκίνου, ενώ η άλλη προσδιόριζε τους ορμονικούς υποδοχείς σε δείγματα από μεταστατικές εστίες. Οι Chaudhuri και συν.¹⁴ δεν βρήκαν θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς σε πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονος. Στη δική μας μελέτη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό της θετικότητας ή στη μέση τιμή των υποδοχέων, ανάμεσα στους διάφορους ιστολογικούς τύπους του καρκίνου του πνεύμονος.

Τα βρογχογενή καρκινώματα όλων των ιστολογικών τύπων θεωρείται ότι προέρχονται από ένα κοινό προγονικό κύτταρο και παρουσιάζουν κοινές γενετικές ανωμαλίες (όπως διαμεταθέσεις και απώλειες χρωματοσωματικού υλικού από το βραχύ σκέλος του χρωματοσώματος³). Συνεπώς δεν μπορεί να θεωρηθεί περίεργο το γεγονός ότι οι καρκίνοι του πνεύμονος διαφόρων ιστολογικών τύπων περιέχουν κύτταρα που κατέχουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως είναι το επίπεδο των υποδοχέων στεροειδών ορμονών.

Στη δική μας μελέτη δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές των υποδοχέων ανάμεσα στα φυσιολογικά και τα καρκινικά δείγματα. Οι άλλες αναφερόμενες μελέτες είτε δεν αναφέρουν προσδιορισμούς σε φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα, είτε αναφέρουν προσδιορισμούς σε μικρούς αριθμούς δειγμάτων με ανάλογα ποσοστά θετικότητας.

Στη σειρά προσδιορισμών των υποδοχέων στεροειδών ορμονών της δικής μας σειράς δεν ανευρέθησαν διαφορές στη θετικότητα των δειγμάτων, όσον αφορά το στάδιο της νόσου και τα ευρήματα συμφωνούν με άλλα στη βιβλιογραφία. Διαφορές που αφορούν το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, αναφέρει ο Beattie¹⁵ για τους ανδρογονικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς κορτικοστεροειδών. Είναι πιθανό ότι ο βαθμός διαφοροποίησης θα πρέπει να συνυπολογίζεται στην εκτίμηση του πιθανού βαθμού ανταπόκρισης του όγκου σε ορμονικούς θεραπευτικούς χειρισμούς. Θα χρειαστούν όμως στο μέλλον και άλλες ανάλογες μελέτες για την αποδείξη ή την απόρριψη παρόμοιων ισχυρισμών.

Ο χαρακτηρισμός ενός όγκου ως θετικού προς ένα συγκεκριμένο ορμονικό υποδοχέα ενέχει μια ση-

μαντική υποκειμενική παράμετρο. Έτσι στη δική μας μελέτη τα επίπεδα των υποδοχέων άνω των 10 fmoles/mg κυττοσολικής πρωτεΐνης θεωρούνται θετικά προς τον αντίστοιχο υποδοχέα. Αντίθετα, στις δυο από τις τρεις προηγηθείσες ανακοινώσεις επίπεδα άνω των 3 fmoles/mg θεωρήθηκαν θετικά, ενώ στην εργασία του Cagle¹⁶ θετικοί όγκοι χαρακτηρίστηκαν εκείνοι με επίπεδα υποδοχέων άνω των 6.9 fmoles/mg. Είναι λοιπόν πιθανόν ότι η διαφοροποίηση σε αυτές τις οριακές τιμές θετικότητας των όγκων να προκαλεί μεταβολές στις αντίστοιχες κατανομές θετικών και αρνητικών δειγμάτων. Η αξιολόγηση, επομένως, των απόλυτων τιμών των συγκεκριμένων δειγμάτων και των μέσων τιμών ορισμένων κατηγοριών στις αντίστοιχες κατανομές μπορεί να είναι πιο σημαντική από τα επιμέρους συμπεράσματα που στηρίζονται στις στατιστικές δοκιμασίες.

Η μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού των ορμονικών υποδοχέων που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας, δεν μπορεί να χαρακτηρίσει τη θετικότητα του καρκινικού υλικού στο επίπεδο του μεμονωμένου κυττάρου. Έτσι είναι δυνατό ένας να χαρακτηριστεί ως θετικός όγκος να περιέχει ένα μεγάλο αριθμό κυττάρων αρνητικών προς τους αντίστοιχους υποδοχείς. Αυτός είναι ο λόγος της μη ανταπόκρισης ορισμένων όγκων του μαστού, που έχουν χαρακτηριστεί ως ER+

στα ανιόστρογόνα. Η εντόπιση του κυτταρικού υποπληθυσμού θετικών όγκων ανθεκτικών στην ορμονοθεραπεία, απαιτεί μεθόδους που να ελέγχουν ταυτόχρονα τη θετικότητα των όγκων και την ευαισθησία του συνόλου των κυττάρων προς τη συγκεκριμένη ορμόνη. Μια τέτοια μέθοδος δεν μπορεί παρά να είναι ιστοχημική και να βασίζεται στον προσδιορισμό προϊόντων που επάγονται εκλεκτικά από το σύμπλοκο ορμόνης – υποδοχέα, κατά τη διάρκεια της δράσης της ορμόνης αυτής στο καρκινικό κύτταρο. Μόνο έτσι είναι δυνατόν να ελεγχθεί αν όλα τα κύτταρα του όγκου είναι ορμονοεξαρτώμενα και επομένως ευαίσθητα στις αντιορμόνες.

Δεχόμενοι την υπόθεση ότι οι στεροειδείς ορμόνες επηρεάζουν την καρκινογενετική διαδικασία στον πνεύμονα, δεν θα πρέπει να παραγνωρίζουμε το γεγονός ότι τα αυξημένα επίπεδα ορμονικών υποδοχέων μπορεί να είναι ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων λαμβάνει χώρα αυτή η ορμονική δραστηριότητα.

Συνάγεται ότι οι στεροειδείς ορμόνες ίσως δραματίζουν κάποιο ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης στον πνεύμονα, αλλά θα χρειαστεί και παραπέρα έρευνα για να διευκρινιστεί η πιθανή αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής ορμονικής θεραπείας σε αυτή τη νεοπλασία.

Summary

Hormonal receptors in lung cancer

A. Ninos, S. Pierrakakis, M. Zachariadis, T. Dahabreh, S. Legaki, K.E. Sekeris

To determine the possible role of steroid hormones in the development of lung cancer, estrogen (ER), progesterone (PgR), androgen (AR) and corticosteroid (CR) receptors were detected in normal tissue (NT) and in tumor (T) paired biopsy specimens from 30 patients. Estrogen receptors were detected in 26.7% and 23.3% of T and NT samples respectively. The mean value of ER in T specimens was 8.4 ± 1.35 fmoles/mg and in NT specimens was 6.5 ± 1.31 fm/mg ($x \pm SE$). The mean value of positive T specimens was 19 ± 1.14 fmoles/mg. Progesterone receptors were detected in 20% and 16.7% of T and NT samples. The mean value of PgR in T specimens was 8.93 ± 3.18 fmoles/mg and in NT was 4 ± 1.17 fmoles/mg ($x \pm SE$). The mean value of positive T specimens was 36 ± 10.17 fmoles/mg. Testosterone receptors were detected in 10% and 6.7% of T and NT samples. The mean value of androgen receptors (AR) in T specimens was 2.2 ± 1.04 fmoles/mg and in NT was 0.93 ± 0.55 fm/mg ($x \pm SE$). The mean value of positive T specimens was 18.33 ± 2.03 fmoles/mg. Corticosteroid receptors (CR) were detected in 16.7% and 6.7% of T and NT samples respectively. The mean value of CR in T samples was 15.2 ± 8.1 fm/mg and 3.47 ± 2.56 fm/mg in NT samples. The mean value of positive T specimens was 91 ± 33.57 fmoles/mg. The receptor pattern observed supports the hypothesis that lung cancer may be, to some extent, an hormone dependent tumor.

Key words: steroids, receptors, lung cancer

PNEUMON 1996, 9 (1): 32-37

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Silvenberg E. Cancer statistics 1988, in Cancer Journal

for Clinicians, 1988, 38:5-22.

2. Hammar SP. Common neoplasms. In: D.H. Dail and S.P. Hammar (eds). Pulmonary Pathology, Springer-Verlag,

- New York, 1988:311–423.
3. Liu SH, Ota-Brun M, Webb ET. Glucocorticoid receptors in human tumors. *Cancer Letters*, 1980, 1093:269–275.
 4. Mutsuoca H. Sex hormone response of a newly established squamous cell line derived from clinical esophageal carcinoma. *Cancer Res*, 1987, 47:4134–4140.
 5. Chew-Wun Wu, Chin-Wen Chi, Chang TJ, et al. Sex hormone receptors in gastric cancer. *Cancer*, 1990, 65:1396–1400.
 6. Benz C. et al. Endocrine responsive pancreatic carcinoma: steroid binding and cytotoxicity studies in human tumor cell lines. *Cancer Res*, 1989, 46:2267–2281.
 7. Meggouh Farid, Lointier P, Pezer D, Saez S. Status of sex hormone receptors in large bowel cancer. *Cancer*, 1991, 67:1964–1970.
 8. Porter EL, Elm SM, Van Thiel HD. Hepatic estrogen receptors in human liver disease. *Gastroenterology*, 1987, 92:735–745.
 9. Hitoshi Miki, Oshimo K, Inoue H, et al. Sex hormones in human thyroid tissues. *Cancer*, 1990, 66:1759–1762.
 10. Giannopoulos G. Variations in the levels of cytoplasmic glucocorticoid receptors in lungs of various species at different developmental stages. *Endocrinology*, 1974, 94, 2:450–458.
 11. Morishige KW, Uetake AN, et al. Receptors for androgen and estrogen in the rat lung. *Endocrinology*, 1978, 102, 6:1827.
 12. Bridges KG. Influence of surgical technique on estrogen and progesterone determination in breast cancer. *Cancer*, 1983, 51:2317–2321.
 13. Baulieu E. Steroid hormone receptors. *Vitam. Horm.* 1975, 33:649–652.
 14. Chaudhuri KP, Thomas AP, Walker JM., et al. Steroid receptors in human lung cancer cytosols. *Cancer Letters*, 1982, 16:327–38.
 15. Beattie WC, Hansen WN, Thomas AP. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res*, 1985, 45:4206–4214.
 16. Cagle TP, Mody RD, Schawartz RM. Estrogen and progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res*, 1990, 50:6632–6635.
 17. Wolf J, Spear P, Yesnar R. Nitrogen mustard and the steroid hormones in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. *Am J Med*, 1961, 1008–1016.
 18. Lee Jones K, Anderson SN, Addison J. Glucocorticoid induced growth inhibition of cells from a human alveolar cell carcinoma. *Cancer Res*, 1978, 38:1688–1693.
 19. Kornofsky DA, Meyers WPL, Phillips R. Treatment of inoperable pulmonary cancer, primary and metastatic. *Am J Surg*, 1955, 89: 526–537.

Μη-Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα σταδίου III_A λόγω N₂ νόσου. Συμβολή της χειρουργικής

T. ΝΤΑΧΑΜΠΡΕ, Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σωστή σταδιοποίηση του ΜΜΚΚΠ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αλάνθαστη επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων για χειρουργική θεραπεία. Μεγάλη σύγχυση επικρατεί ακόμα και σήμερα στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατική νόσο στους λεμφαδένες του σύστοιχου μεσοθωρακίου (Στάδιο III_A λόγω N₂ νόσου). Ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα και με N₂ νόσο, που έχουν συγχρόνως N₃ ή M₁ νόσο είναι ανεγχείρητοι ενώ οι ασθενείς με όγκο T3N2M0 στίς περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται συντηρητικά με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Κανένας ασθενής με πιθανή N₂ νόσο δεν πρέπει να αποκλειστεί από την χειρουργική θεραπεία με βάση τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας μόνο. Η αξονική τομογραφία παίζει σημαντικό ρόλο στην απόφαση για την περαιτέρω θεραπεία του ασθενούς με διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, ο οποίος κατά τα άλλα είναι χειρουργήσιμος. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε μεσοθωρακοσκόπηση για τον καθορισμό της έκτασης της νόσου και στην περίπτωση που διαπιστωθεί επέκταση της νόσου στους αντίστοιχους λεμφαδένες ή σε περισσότερες της μιάς ομάδας του σύστοιχου μεσοθωρακίου ή όταν η νόσος έχει επεκταθεί έξω από την κάψα του λεμφαδένα, τότε οι ασθενείς αυτοί αποκλείονται από την χειρουργική θεραπεία.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (1): 38-42

Ο καρκίνος του πνεύμονα συνεχίζει να είναι κατά βάσιν χειρουργική πάθηση καθώς η έκβαση της νόσου εξαρτάται από την εγχειρησιμότητα ή όχι του όγκου^{1,2}. Ο ακριβής καθορισμός της έκτασης της νόσου τόσο τοπικά όσο και εξωθωρακικά (σταδιοποίηση) είναι ουσιώδης διαδικασία, προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Η σωστή σταδιοποίηση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αλάνθαστη επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων για χειρουργική θεραπεία και παράλληλα συμβάλλει στη σωστή εκτίμηση της πρόγνωσης, την αξιολόγηση του αποτελέσματος της

θεραπείας καθώς και την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον καρκίνο του πνεύμονα³.

Σύμφωνα με το τελευταίο σύστημα σταδιοποίησης, που προτάθηκε από τον C.F. Mountain το 1986, ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε τέσσερα στάδια. Οι ασθενείς που ανήκουν στο στάδιο III χωρίζονται σε δύο ομάδες, την III_A και την III_B, οι οποίοι έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό, την εξωπνευμονική επέκταση της νόσου⁴.

Στο στάδιο III_A υπάγονται: α) ασθενείς με όγκο που διηθεί το θωρακικό τοίχωμα (T₃) (συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με όγκο Pancoast) β) ασθενείς με διήθηση των λεμφαδένων του σύστοιχου μεσοθωρακίου.

Όταν ο όγκος είναι στο στάδιο I ή II, η χειρουργική θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα είναι αποδεκτή από όλους ως η μόνη θεραπεία που προσφέρει μακρόχρονη επι-

Λέξεις-κλειδιά:

βρογχογενής καρκίνος, μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, σταδιοποίηση, N₂ νόσος, μεσοθωρακοσκόπηση, χειρουργική.

βίωση, σε ασθενείς που βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση και με ικανοποιητική καρδιοαναπνευστική λειτουργία. Οι ασθενείς που ανήκουν στα στάδια III_B και IV δεν προσφέρονται για χειρουργική θεραπεία, εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις σε αυστηρά επιλεγμένες περιπτώσεις⁴⁻⁶.

Μεγάλη σύγχυση επικρατεί μέχρι και σήμερα στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατική νόσο στους σύστοιχους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου (στάδιο III_A λόγω N₂ νόσου), όταν καλείται ο ειδικός να αποφασίσει για την πλέον κατάλληλη αντιμετώπιση, που να έχει το λιγότερο κίνδυνο για τη ζωή του αρρώστου, αλλά ταυτόχρονα να προσφέρει την καλύτερη ποιότητα ζωής και τη μακρότερη επιβίωση^{6,2}.

Οι περισσότεροι ασθενείς με N₂ νόσο έχουν μη χειρουργήσιμο όγκο, είτε διότι η διήθηση των λεμφαδένων του σύστοιχου μεσοθωρακίου είναι μαζική με εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου, είτε διότι συνυπάρχει και N₃ νόσος, οπότε ο όγκος είναι σταδίου III_B. Τέλος, ένα μέρος των ασθενών με N₂ νόσο έχουν και απομετακρυσμένες μεταστάσεις M₁, οπότε ο όγκος είναι σταδίου IV.

Οι ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα και με N₂ νόσο, που έχουν συγχρόνως και N₃ ή M₁ νόσο, είναι ανεγχείρητοι^{4,7}, ενώ οι ασθενείς με όγκο T₃N₂M₀ στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται συντηρητικά με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι αυτοί με όγκο T₁₋₂N₂M₀. Με αυτή ακριβώς την ομάδα θα ασχοληθούμε.

Το είδος της θεραπείας που θα εφαρμοστεί: εξαρτάται από α) τη γενική κατάσταση του αρρώστου, β) την καρδιο-αναπνευστική λειτουργία, γ) την έκταση της προσβολής των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (εάν η νόσος περιορίζεται σε ένα ή περισσότερα επίπεδα), δ) εάν η διήθηση των λεμφαδένων προκαλεί συμπτώματα ή όχι, ε) εάν η νόσος διαπιστώνεται προεγχειρητικά με μεσοθωρακοσκόπηση ή μεσοθωρακοτομή και στ) εάν ανακαλύπτεται κατά τη διάρκεια της θωρακοτομής.

Η εκτίμηση του μεσοθωρακίου είναι επιτακτική και πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή, προκειμένου να αποφευχθούν οι άσκοπες θωρακοτομές, αλλά και να μη στερηθούν του ευεργετικού αποτελέσματος της χειρουργικής θεραπείας οι ασθενείς, που έχουν διογκωμένους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, κάτι το οποίο αποτελεί εύρημα της αξονικής τομογραφίας του θώρακα, και η διόγκωση αυτή μπορεί να οφείλεται σε άλλα αίτια εκτός από τον καρκίνο του πνεύμονα^{8,9}.

Κατηγορίες ασθενών με N₂ νόσο:

Οι ασθενείς με N₂ νόσο μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες:

Κατηγορία 1n

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τους συμπτωματικούς ασθενείς, δηλαδή ασθενείς με σύνδρομο άνω κοίλης, με βράγχο της φωνής από παράλυση του κάτω λαρυγγικού νεύρου λόγω διήθησης ή πίεσης, με δυσφαγία από πίεση ή διήθηση του οισοφάγου και τέλος με δύσπνοια από παράλυση του φρενικού νεύρου⁶. Οι ασθενείς αυτοί είναι κατηγορηματικά μη χειρουργήσιμοι, είναι πτωχής πρόγνωσης και τα δύο τρίτα από αυτούς πεθαίνουν στους πρώτους 6 μήνες^{6,10}. Η αντιμετώπισή τους είναι συντηρητική με χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία ή με συνδυασμό των δύο μεθόδων.

Κατηγορία 2n

Εδώ ανήκουν ασθενείς με έκδηλη νόσο στο μεσοθωράκιο, που φαίνεται είτε στην απλή ακτινογραφία του θώρακα, με μορφή διαπλάτυνσης του μεσοθωρακίου από λεμφαδενικές μάζες, είτε βρογχοσκοπικά με τη μορφή διήθησης του τοιχώματος της τραχείας ή της διαπλάτυνσης της κύριας τρόπιδας, πάλι από λεμφαδενικές μάζες^{1,7}. Σχεδόν πάντοτε οι ασθενείς αυτοί έχουν μη χειρουργήσιμο όγκο, και η θεραπεία που εφαρμόζεται είναι όπως στην πρώτη κατηγορία. Σπανιότατα αντιμετωπίζονται χειρουργικά σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, χωρίς όμως ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ακόμα κι όταν γίνεται ριζική αφαίρεση της νόσου^{1,7}.

Κατηγορία 3n

Σε αυτή την ομάδα περιλαμβάνονται οι ασθενείς με N₂ νόσο, που διαπιστώνεται ιστολογικά μετά από μεσοθωρακοσκόπηση ή μεσοθωρακοτομή, η οποία γίνεται για σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα πριν ο ασθενής υποβληθεί σε κανονική θεραπευτική θωρακοτομή. Η διενέργεια της μεσοθωρακοσκόπησης γίνεται είτε ως διαδικασία ρουτίνας σε κάθε ασθενή με καρκίνο του πνεύμονα που προγραμματίζεται για θεραπευτική χειρουργική επέμβαση, είτε όταν υπάρχει διόγκωση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, που φαίνεται στην αξονική τομογραφία του θώρακα και όταν ο όγκος είναι κεντρικής εντοπίσεως ή όταν προκαλεί ατελεκτασία του άνω λοβού^{2,10,11}.

Πρέπει να αναφερθεί ότι με τη μεσοθωρακοσκόπηση ελέγχονται οι ομάδες των λεμφαδένων στο ανώτερο μεσοθωράκιο (ομάδες 2, 3, 4) καθώς και η υποτροπιδική ομάδα 7 (κυρίως το πρόσθιο τμήμα αυτής), ενώ οι ομάδες 5, 6 ελέγχονται με τη μεσοθωρακοτομή. Τέλος οι ομάδες 8, 9, εκτιμώνται με τη βοήθεια της θωρακοσκόπησης.

Διάφοροι συγγραφείς αναφέρουν ότι το 80–90% των ασθενών στους οποίους διαπιστώνεται N_2 νόσος με τη μεσοθωρακοσκόπηση όταν υποβάλλονται σε θωρακοτομή έχουν ανεγχείρητο όγκο. Τα αίτια της ανεγχειρησιμότητας συνήθως είναι: α) η επέκταση της νόσου έξω από την κάψα των λεμφαδένων, β) η μεταστατική διήθηση πολλαπλών λεμφαδένων σε διάφορα επίπεδα και γ) η καθήλωση από τη νόσο των λεμφαδένων που έχουν διηθηθεί^{12,13,14}.

Όταν η μεσοθωρακοσκόπηση διενεργείται προεγχειρητικά για σταδιοποίηση σε όλους τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για θεραπευτική θωρακοτομή, ανεξάρτητα από τη θέση του όγκου, των ευρημάτων της CT ή της μαγνητικής τομογραφίας του θώρακα και του ιστολογικού τύπου, τότε ένα ποσοστό 10–20% με θετική ιστολογική εξέταση μπορεί να υποβληθεί σε θωρακοτομή με σκοπό τη ριζική αφαίρεση του όγκου και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου. Τα ανωτέρω όμως συμπεράσματα αφορούν ασθενείς με νόσο που περιορίζεται σε ένα λεμφαδένα, χωρίς να διηθείται η κάψα του ενώ η επέκταση της νόσου περιορίζεται στο κατώτερο παρατραχειακό χώρο ή την τραχειοβρογχική γωνία^{12,13}.

Από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θωρακοτομή μετά από θετική μεσοθωρακοσκόπηση μόνο στο 7.6% είναι εφικτή η ριζική αφαίρεση της νόσου, ενώ η πενταετής επιβίωση δεν υπερβαίνει το 9%. Για τους λόγους αυτούς πρέπει να αποφεύγεται η θωρακοτομή σε όλους τους ασθενείς με θετική μεσοθωρακοσκόπηση και να ακολουθείται άλλη θεραπευτική τακτική^{2,15}. Επειδή όμως αναφέρθηκε προηγουμένως η ριζική αφαίρεση της μακροσκοπικής νόσου στους ασθενείς με θετική μεσοθωρακοσκόπηση είναι εφικτή σε πολύ μικρό ποσοστό, και οι περισσότεροι ασθενείς με N_2 νόσο που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή αποβιώνουν από γενικευμένες μεταστάσεις παρά από την τοπική υποτροπή, η προσοχή επικεντρώθηκε στη χρήση της συνδυασμένης προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με ή χωρίς ακτινοβολία^{16,17,18}. Ο σκοπός αυτής της θεραπείας είναι η καταπολέμηση της μικροσκοπικής μεταστατικής νόσου και η μείωση της πρωτοπαθούς νόσου, συμπεριλαμβανομένης της νόσου στους λεμφαδένες¹⁹.

Η συνδυασμένη αυτή θεραπεία αυξάνει την εγχειρησιμότητα των όγκων και μειώνει την εμφάνιση μεταστάσεων, με τελικό σκοπό την αύξηση της επιβίωσης²⁰.

Η εγχειρησιμότητα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική συνδυασμένη χημειοθεραπεία και παρουσίασαν ανταπόκριση αυξήθηκε από 14% (χωρίς χημειοθεραπεία) σε 75%, ενώ στους 20% περίπου δεν βρέθηκε υπολειμματική νόσος¹.

Η τριετής επιβίωση μετά από συνδυασμένη χημειοθεραπεία και στη συνέχεια χειρουργική εκτομή του όγκου ήταν 54%, ενώ με την εγχείρηση μόνο

ήταν λιγότερο του 9%. Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και η εγχειρησιμότητα του πλακώδους καρκίνου ήταν ανώτερη από εκείνη του αδενοκαρκινώματος και του μεγαλοκυτταρικού καρκίνου¹.

Τα τελευταία χρόνια έχουν εφαρμοστεί διάφορα σχήματα προεγχειρητικής χημειοθεραπείας χωρίς να έχει βρεθεί ο πλέον κατάλληλος συνδυασμός φαρμάκων με ή χωρίς ακτινοβολία^{1,19,21}. Η διεξαγωγή συμπερασμάτων είναι δύσκολη, διότι οι πρωτοποριακές αυτές μελέτες περιλαμβάνουν ανομοιογενές υλικό και οι συγγραφείς χρησιμοποιούν διάφορα κριτήρια για την εισαγωγή των ασθενών στα πρωτόκολλα και διαφορετικά σχήματα και αριθμό σχημάτων όπως και δοσολογία φαρμάκων¹⁹.

Η χρήση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας έχει αυξήσει την εγχειρησιμότητα, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί από εμπειριστατωμένες μελέτες η αύξηση της επιβίωσης. Πρέπει να αναφερθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία (χημειοθεραπεία και εγχείρηση) χρειάζονται πνευμονεκτομή και αυτό οφείλεται στους δύσκολους και μερικές φορές επικίνδυνους χειρισμούς στην πύλη και το μεσοθωράκιο λόγω της ίνωσης που αναπτύσσεται¹⁹. Επίσης η αντιμετώπιση αυτή συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητα που φτάνει το 20% και αυτό οφείλεται σε βαριές επιπλοκές σχετιζόμενες με την καρδιακή λειτουργία, την κοιλότητα του ημιθωρακίου και το κοιλώμα του βρόγχου, που ευτυχώς όμως με την αύξηση της εμπειρίας μειώνονται συνεχώς.

Κατηγορία 4n

Εδώ ανήκουν οι ασθενείς με N_2 νόσο που ανακαλύπτεται κατά τη διάρκεια της θωρακοτομής, και οι οποίοι προεγχειρητικά είχαν σταδιοποιηθεί ως έχοντες N_0 ή N_1 . Άσχετα με τον ενδελεχή προεγχειρητικό έλεγχο όσον αφορά την επέκταση της νόσου προς το σύστοιχο μεσοθωράκιο με τη χρήση της CT θώρακος ή την MRI ή ακόμα και την μεσοθωρακοσκόπηση και σε ορισμένες περιπτώσεις τη μεσοθωρακοτομή, ένα ποσοστό 25% των ασθενών που υποβάλλονται σε θωρακοτομή διαπιστώνεται ότι έχουν N_2 νόσο^{2,22}.

Εφόσον η νόσος δεν είναι μαζική στο μεσοθωράκιο και εφόσον είναι εφικτή η αφαίρεση όλης της μακροσκοπικής βλάβης διενεργείται η ανάλογη εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος με ριζικό καθαρισμό των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου^{2,7,10}.

Ο P. Goldstraw αναφέρει ότι η δυνατότητα αφαίρεσης όλης της μακροσκοπικής νόσου σε αυτή την κατηγορία των αρρώστων είναι εφικτή στο 85%, με θνησιμότητα που φθάνει το 5.4% και πενταετή επιβίωση 20,5%, η οποία είναι παρόμοια με εκείνη που

αναφέρθηκε από τον Pairolero και τους συνεργάτες του^{7,10}. Οι ασθενείς αυτοί με τη N_2 νόσο που ανακαλύπτεται διεγχειρητικά έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους, στους οποίους υπήρχε υποψία για N_2 νόσο ή είχαν θετική μεσοθωρακοσκόπηση προεγχειρητικά. Η ερμηνεία και η παραδοχή αυτών των συμπερασμάτων είναι δύσκολη καθότι το υλικό δεν είναι όμοιο, όπως δεν είναι όμοια τα κριτήρια για την ερευνητική θωρακοτομή ως και για την ένδειξη διενέργειας μεσοθωρακοσκόπησης ή μεσοθωρακοτομής.

Ο Martini στη μελέτη του που αφορούσε 224 ασθενείς οι οποίοι είχαν σταδιοποιηθεί κλινικά N_0 ή N_1 , ενώ διεγχειρητικά βρέθηκε να έχουν N_2 νόσο, αναφέρει ότι η αφαίρεση όλης της νόσου ήταν εφικτή στο 53% και η πενταετής επιβίωση ήταν 16%. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει και ο Naruke και συνεργάτες του^{14,16,23}.

Η επιβίωση των ασθενών με N_2 νόσο του αορτοπνευμονικού παραθύρου που ανακαλύπτεται διεγχειρητικά είναι καλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν N_2 νόσο σε άλλη θέση του μεσοθωρακίου και η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 35 και 42%^{16,24}.

Συσχετίζοντας την πρόγνωση των ασθενών που έχουν N_2 νόσο με το μέγεθος του όγκου (T), οι ασθενείς με όγκο $T_1 N_2 M_0$ έχουν πενταετή επιβίωση που φτάνει το 46%, ενώ όταν είναι $T_2 N_2 M_0$ ή $T_3 N_2 M_0$ πέφτει στο 27% και 14% αντίστοιχα, όταν βέβαια γίνεται ριζική αφαίρεση της νόσου¹⁶.

Η υψηλή πενταετής επιβίωση που αναφέρεται από ορισμένους συγγραφείς σε ένα βραθύρο είναι πλασματική, διότι στην ανάλυσή τους δεν συμπεριλαμβάνουν τους θανάτους, τους ανεγχείρητους και τους ασθενείς με ατελή αφαίρεση της νόσου².

Υπάρχει μια ομάδα ασθενών με βρογχογενές καρκίνο που δεν έχουν μεταστατική διήθηση στους ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες ή στους λεμφαδένες της πύλης ενώ έχουν προσβληθεί οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου (N_2 νόσος). Το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 23–27% των ασθενών με N_2 νόσο που ανακαλύπτεται διεγχειρητικά και η οποία συνήθως σχετίζεται με αδενοκαρκίνωμα που εντοπίζεται περι-

φερικά^{12,16,23,25,26}.

Η συσχέτιση της πρόγνωσης των ασθενών σταδίου III_A λόγω N_2 νόσου με τον ιστολογικό τύπο παραμένει αμφιλεγόμενη, αν και επικρατεί η άποψη ότι το πλακώδες καρκίνωμα έχει καλύτερη πρόγνωση μετά από ριζική αφαίρεση σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Επίσης αμφιλεγόμενο θέμα παραμένει εάν πρέπει να γίνει ριζικός καθαρισμός των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου ή αρκεί ο δειγματοληπτικός έλεγχος, ή αν πρέπει να γίνει αφαίρεση των λεμφαδένων του αντίθετου μεσοθωρακίου, με μέση στερνοτομή ειδικά όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό πνεύμονα και ιδίως στον κάτω λοβό^{7,12,16,23}.

Συμπεράσματα

1. Οι ασθενείς με περιορισμένη N_2 νόσο που ανακαλύπτεται διεγχειρητικά θα πρέπει να υποβάλλονται σε ριζική εκτομή όλης της μακροσκοπικής νόσου όταν αυτή είναι εφικτή ενώ πρέπει να αποφεύγεται η ατελής χειρουργική αφαίρεση, διότι στερείται κάθε ευεργετικού αποτελέσματος.

2. Μικρό ποσοστό των ασθενών με N_2 νόσο είναι κατάλληλο για χειρουργική θεραπεία και η αναλογία αυτή δεν υπερβαίνει το 3–6% του συνόλου των ασθενών σταδίου III_A λόγω N_2 νόσου, ενώ η πενταετής επιβίωση αυτής της αυστηρά επιλεγμένης ομάδας ασθενών κυμαίνεται από 15 έως 30%.

3. Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό ή όχι με ακτινοβολία φαίνεται να έχει κερδίσει σημαντικό έδαφος στην όλη διαδικασία αντιμετώπισης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου σταδίου III_A λόγω N_2 νόσου.

4. Ασθενείς με θετική βιοψία λεμφαδένων του μεσοθωρακίου μετά από θωρακοσκόπηση ή μεσοθωρακοτομή υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και μετά σταδιοποιούνται εκ νέου με σκοπό τη χειρουργική θεραπεία, εφόσον παρουσιάζουν σημαντική ανταπόκριση.

Summary

Non-Small Cell Lung Cancer Stage IIIa due to N2 - Disease. Role of Surgery

T.I. Dahabreh, E.K. Zachariadis

Staging of Non-Small Cell Lung Cancer is the cornerstone in the selection of the most suitable treatment for lung cancer. Confusion still exists regarding the treatment of patients who have lung cancer stage IIIa because of N2 disease. Patients with N2 disease who simultaneously have N3 or M1 disease are not surgical candidates, while patients with T3N2M0 in most occasions are conservatively treated by chemotherapy or radiotherapy. When the CT of the chest shows an enlargement of the ipsilateral lymph nodes, the patient

should undergo mediastinoscopy and in case of positive result he is excluded from surgical therapy. This group of patients are given neo-adjuvant chemotherapy and in case of significant response are reevaluated and submitted to thoracotomy whenever the tumor remains limited within the lung without evident metastatic disease.

Key words: bronchogenic carcinoma, non-small cell lung cancer, staging, N2 disease, mediastinoscopy, surgery

PNEUMON 1996, 9 (1): 38-42

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Martini N, Kris M, Gralla R, Bains M, McCormack P, Kaiser L, Burt M, Zaman M. The effects of preoperative chemotherapy on the resectability of Non-Small cell lung Carcinoma with mediastinal lymph node Metastases (N₂M₀). *Ann Thorac Surg* 1988; 45:370-379.
- Goldstraw P, Mannam G, Kaplan D, Michail P. Surgical management on non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N₂ disease). *J Thorac Cardiovasc. Surg* 1994; 107:19-28.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and Survival in resected lung Carcinoma based on the new International Staging System. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:440-7.
- Mountain CF. A new International Staging System for Lung Cancer. *Chest* 1986; 89S:225S-233S.
- Lacquet D., Vermant V. Surgical treatment of bronchogenic Carcinoma. A retrospective study of 720 thoracotomies. *Ann Thorac Surg* 1988, 15:246-254.
- Shields T. Surgical treatment of Non-small cell Bronchial Carcinoma. In Shields T (ed.) *General Thoracic Surgery*, 4th edition, (Volume 2). Williams & Wilkins Malvern, PA USA 1994;1159-1187.
- Shields T. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N₂ disease) in non-small cell Carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:48-53.
- Spiro S, Goldstraw P. The Staging of Lung Cancer. *Thorax* 1984; 39:401-407.
- Seaton A, Seaton D, Leitch A. Cancer of the lung. In Crofton & Douglas's *Respiratory Diseases*. 4th edition. Blackwell Scientific Publications 1989;912-974.
- Miller D, McManus K, Allen M, Illstrup D, Deschamps C, Trastek V, Daly R, Pairolero P. Results of Surgical Resection in Patients with N₂ Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1095-1101.
- Pairolero P, Piehler J, Danielson G. Benign and malignant neoplasms of tracheobronchial tree, lungs and pleura. In Ellis F (ed.) *Practice of Surgery: Thoracic Surgery* Philadelphia: Harper and Row. 1984; 1-112.
- Pearson FG, Delarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982, 83:1-11.
- Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, Fournier B, Piroux M, Ropuleau J, Tardif A. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:556-560.
- Ratto GB, Mereu C, Motta ES. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 1988; 93:807-811.
- Νταχάμπρε Τ, Πανουσάκη Α, Λαδάς Γ, Σαμαντάς Ε, Ζαχαριάδης Ε, Παντελάκος Π, Λεγάκη Σ, Σκάρλος Δ, Καραπιστόλης Η. Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΚΠ) σταδίου ΙΙ_Α. 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας. Αθήνα 26-29 Νοεμβρίου 1991.
- Martini N, Flehinger BS. The Role of Surgery in N₂ lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67:1037-1049.
- Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beatie EJ. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Surg* 1983; 198:386-397.
- Kirschner PA. Lung Cancer: preoperative radiation therapy and surgery. *N Y State J Med* 1981; 40:339-42.
- Rusch V, Albain K, Crowley J, Rice T, Lonchyma V, McKenna R, Livingston R, Griffin B, Benfield J. Surgical resection of stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:97-106.
- Einhorn L. Neoadjuvant therapy of stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:362-365.
- Faber LP, Kittle CF, Warren WH, Bonomi PD, Taylor SG, Reddy S, Lee MS. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:669-77.
- Thermann M, Poser H, Muller-Hermelink KH, Troidi H, Briellers, Amend V, Schroder D. Evaluation of tomography and mediastinoscopy for detection of mediastinal node metastases. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:443-7.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. The importance of surgery in non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:603-10.
- Patterson GA, Piazza D, Pearson FG, Todd TR, Ginsbert RJ, Goldberg M, Waters P, Jones D, Lives R, Cooper JD. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:155-159.
- Backer C, Shields T, Lockhart C, Vogelrang R, Locicero L. Selective preoperative evaluation for possible N₂ disease in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:337-43.
- Libshitz HI, Mac Kenna RJ, Mountain CF. Patterns of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986; 90:229-232.

Περιορισμένη εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος

Τ. ΝΤΑΧΑΜΠΡΕ¹, Δ. ΓΑΡΜΠΗΣ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι περιορισμένες εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος έχουν σκοπό τη διατήρηση όσο το δυνατόν περισσότερου λειτουργικού πνευμονικού ιστού. Ο όρος περιορισμένες πνευμονικές εκτομές ή αλλιώς συντηρητικές εκτομές ή άτυπες εκτομές, περιλαμβάνει την τμηματεκτομή, τη σφηνοειδή εκτομή, την πνευμονεκτομή και λοβεκτομή δίκην περιχειρίδος. Σε αυτή την ανασκόπηση θα αναφερθούμε στην τμηματεκτομή και τη σφηνοειδή εκτομή σε ό,τι αφορά τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις και τη χειρουργική τεχνική. Οι ενδείξεις για την πραγματοποίηση αυτών των περιορισμένων εκτομών εξαρτάται από την πάθηση για την οποία γίνεται η θωρακοτομή, από τη γενική κατάσταση, την ηλικία, την καρδιοαναπνευστική λειτουργία του ασθενούς και τέλος από την εμπειρία και την προτίμηση του θωρακοχειρουργού. Η επιβάρυνση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι πολύ μικρή ενώ οι επιπλοκές και κυρίως οι βαριές είναι ελάχιστες.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (1): 43-48

Εισαγωγή

Οι εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος εκτός από τη λοβεκτομή και την πνευμονεκτομή καλούνται άτυπες εκτομές, στις οποίες περιλαμβάνονται η σφηνοειδής εκτομή (Wedge Resection), η τμηματεκτομή (Segmentectomy) και η λοβεκτομή και πνευμονεκτομή "δίκην περιχειρίδος" (Sleeve Lobectomy και Sleeve Pneumonectomy)¹.

Οι εκτομές αυτές θεωρούνται συντηρητικές γιατί έχουν σκοπό τη διατήρηση όσο το δυνατόν περισσότερου λειτουργικού πνευμονικού ιστού^{1,2}.

Παλαιότερα οι Ochsner, De Bakey και άλλοι, πίστευαν ότι μόνο η πνευμονεκτομή πρόσφερε βοήθεια στη θεραπεία του βρογχογενούς καρκίνου^{3,4}. Με την πρόοδο που σημειώθηκε στην κατανόηση της ανατομικής, της φυσιολογίας και της παθολογίας των

πνευμόνων, άρχισαν να εφαρμόζονται πιο συντηρητικές επεμβάσεις, όπως η τμηματεκτομή και η σφηνοειδής εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος¹, ενώ αργότερα πραγματοποιήθηκαν οι εκτομές λοβού ή πνεύμονα "δίκην περιχειρίδος".

Το αντικείμενο αυτής της ανασκόπησης είναι οι τμηματεκτομές και οι σφηνοειδείς εκτομές.

Ιστορική αναδρομή

Η πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων στη θωρακική κοιλότητα, ουσιαστικά έγινε στις αρχές του εικοστού αιώνα, ενώ είχαν προηγηθεί σποραδικές προσπάθειες αφαίρεσης παθολογικών ιστών από τη θωρακική κοιλότητα.

Η αιτία αυτής της καθυστέρησης ήταν ο απειλητικός για τη ζωή του αρρώστου ανοικτός πνευμοθώρακας⁵. Η πρώτη προσπάθεια αντιμετώπισης ενδοθωρακικής πάθησης έγινε πριν από 2400 χρόνια,

Λέξεις-κλειδιά:

1. Πνευμονικός ιστός, 2. πνευμονικό παρέγχυμα, 3. περιορισμένες εκτομές, 4. άτυπες εκτομές, 5. συντηρητικές εκτομές, 6. τμηματεκτομή, 7. σφηνοειδής εκτομή

¹Νοσοκομείο "Άγιος Σάββας", ²Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός"

όταν ο Ιπποκράτης θεράπευσε εμπύημα του θώρακα με παροχέτευση⁵.

Οι επεμβάσεις στο θώρακα άρχισαν να εκτελούνται καθημερινά ως επεμβάσεις ρουτίνας μετά την εφεύρεση του θαλάμου αρνητικής πίεσης από τον Sauerbruch το 1904 και τη διενέργεια της ενδοτραχειακής αναισθησίας από τον Elsberg το 1911⁶.

Η πρώτη τμηματοτομή που αναφέρεται στη βιβλιογραφία έγινε από τον Tuffier με απολίνωση του κορυφαίου τμήματος του άνω λοβού σε νεαρό άτομο το 1891 για θεραπεία φυματίωσης⁷.

Μετά από την πρόοδο που σημειώθηκε στη χειρουργική του θώρακα και στην Αναισθησιολογία ο Graham E, ο οποίος διενήργησε την πρώτη επιτυχή πνευμονεκτομή για καρκίνο του πνεύμονα, αναθεώρησε τις απόψεις του και άρχισε να ενθαρρύνει τους χειρουργούς να πραγματοποιούν μικρότερες εκτομές^{1,8}.

Στη συνέχεια διάσημοι θωρακοχειρουργοί όπως οι Nelson, Churchill, Belsey, Brock, Jackson και άλλοι καθιέρωσαν αυτού του τύπου τις επεμβάσεις.

Ο Belsey και Churchill καθιέρωσαν το βρογχοπνευμονικό τμήμα ως χειρουργική μονάδα σε αντικατάσταση του λοβού¹, ενώ η τμηματοτομή περιγράφηκε λεπτομερώς από τους Overholt και Langer⁹.

Ενδείξεις

Αρχικά οι περιορισμένες εκτομές του πνευμονικού παρεγχύματος εφαρμόστηκαν ευρέως στην αντιμετώπιση καλοήθων παθήσεων, όπως το απόστημα του πνεύμονα, η βρογχεκτασία όταν ήταν εντοπισμένη, και η φυματίωση. Αργότερα εφαρμόστηκαν στη θεραπεία του βρογχογενούς καρκίνου και των μεταστάσεων στον πνεύμονα^{1,2}. Σήμερα οι περιορισμένες εκτομές πραγματοποιούνται ευρέως από πολλούς θωρακοχειρουργούς και η σημασία τους είναι πολύ μεγάλη για πολλές ομάδες ασθενών².

Οι ενδείξεις εφαρμογής της τμηματοτομής και της σφηνοειδούς εκτομής είναι οι ακόλουθες:

I. Ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα

Αν και η πνευμονεκτομή και ακόμα περισσότερο η λοβεκτομή αποτελούν τις επεμβάσεις εκλογής για τους ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, οι περιορισμένες εκτομές (μικρότερες της λοβεκτομής) μπορεί να είναι ισάξιες της λοβεκτομής και ενδείκνυνται στις εξής περιπτώσεις^{2,10-17}:

- α) Όταν ο όγκος εντοπίζεται περιφερικά.
- β) Όταν η βλάβη περιορίζεται σε ένα τμήμα.
- γ) Όταν ο όγκος έχει μέγεθος μέχρι 2 εκ.
- δ) Ο όγκος δεν συνοδεύεται από διήθηση λεμφαδένων.

ε) Ο ασθενής είναι μεγάλης ηλικίας.

στ) Ο ασθενής έχει περιορισμένη αναπνευστική εφεδρεία.

II. Πνευμονικές μεταστάσεις

Η επέμβαση εκλογής για τη θεραπεία των πνευμονικών μεταστάσεων που προέρχονται από άλλα όργανα είναι η αφαίρεση του όγκου με σφηνοειδή εκτομή μαζί με ελάχιστο φυσιολογικό ιστό γύρω από τον όγκο². Οι ασθενείς με μεταστατική νόσο στον πνεύμονα μπορεί να έχουν περισσότερες της μιας εστίες στον ένα ή στους δυο πνεύμονες και είναι δυνατόν να χρειαστούν περισσότερες της μιας θωρακοτομές². Η αφαίρεση ενός λοβού ή ενός πνεύμονα που φιλοξενεί μεταστατική νόσο πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι εφικτό, και να διενεργείται μόνο, όταν η βλάβη εντοπίζεται κεντρικά στην πύλη ή ενδοβρογχικά.

III. Εκτομή καλοήθους βλάβης

Η τεχνική των περιορισμένων εκτομών χρησιμοποιήθηκε ευρέως στα προηγούμενα χρόνια στην αντιμετώπιση της φυματίωσης (Φυματίωδες σπήλαια), στη θεραπεία των εντοπισμένων βρογχεκτασιών και των πυώδων κοιλοτικών επεξεργασιών².

Η διενέργεια αυτών των εκτομών περιορίστηκε σημαντικά χάρη στην πρόοδο που σημειώθηκε στον τομέα των αντιφυματικών φαρμάκων και των αντιβιοτικών ευρέως φάσματος στην καταπολέμηση των λοιμώξεων των πνευμόνων. Η εφαρμογή όμως αυτών των τεχνικών ανακτά έδαφος πάλι με την αναζωπύρωση της φυματίωσης και την ανάπτυξη αντίστασης στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα².

IV. Διάγνωση παρεγχυματικής νόσου

Η επέμβαση που διενεργείται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η σφηνοειδής εκτομή. Λαμβάνονται δύο ιστοτεμάχια από δύο τουλάχιστον σημεία, το ένα να αντιπροσωπεύει τη μακροσκοπική βλάβη, ενώ το άλλο σημείο αντιπροσωπεύει μακροσκοπικά φυσιολογικό ιστό.

Αντενδείξεις

Η βασικότερη αντένδειξη για την πραγματοποίηση περιορισμένης εκτομής είναι, όταν πρόκειται για βρογχογενές καρκίνωμα που δεν περιορίζεται σε ένα τμήμα, η βλάβη είναι μεγαλύτερη των 2-3 εκ. και

υπάρχει διήθηση περιβρογχικών, μεσολοβίων ή πυλαίων λεμφαδένων.

Υπάρχουν όμως θωρακοχειρουργοί, που δεν πιστεύουν ότι η τμηματεκτομή είναι επέμβαση που θεραπεύει το βρογχογενή καρκίνο λόγω της αυξημένης συχνότητας τοπικής υποτροπής της νόσου και για το λόγο αυτό συνιστούν την αποφυγή της, όπου είναι εφικτό.

Χειρουργική Ανατομική

Η λεπτομερής γνώση της ανατομικής κατασκευής του πνεύμονα και πιο συγκεκριμένα των βρογχοπνευμονικών τμημάτων είναι βασική προϋπόθεση για τη διενέργεια αυτών των επεμβάσεων και για τη μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ο δεξιός πνεύμονας με τις δύο μεσολόβιες σχισμές, τη μείζονα ή λοξή και την ελάσσονα ή εγκάρσια, χωρίζεται σε τρεις λοβούς, τον άνω, το μέσο και τον κάτω λοβό, ενώ ο αριστερός πνεύμονας με τη μεσολόβιο σχισμή χωρίζεται στον άνω και κάτω λοβό.

Οι παραλλαγές στην ανατομική κατασκευή όσον αφορά τις μεσολόβιες σχισμές είναι πολλές και κυμαίνονται από την ανυπαρξία σχισμής, τον ατελή σχηματισμό, μέχρι την ύπαρξη πολλαπλών δευτερευουσών σχισμών που χωρίζουν τους λοβούς σε επιμέρους τμήματα¹⁸.

Οι λοβοί με τη σειρά τους χωρίζονται σε μικρότερες υπομονάδες, τα βρογχοπνευμονικά τμήματα όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Οι παραλλαγές στην ανατομική διακλάδωση των αρτηριών είναι περισσότερες από εκείνες των βρόγχων, αν και οι αρτηρίες συνήθως βρίσκονται δίπλα στον τμηματικό βρόγχο και ακολουθούν τη διακλάδωσή του.

Πίνακας 1. Βρογχοπνευμονικά τμήματα

Δεξιός Πνεύμονας	Αριστερός Πνεύμονας	
	A. Άνω λοβός	
Κορυφαίο τμήμα	1 Κορυφαίο και οπίσθιο τμήμα	1+2
Οπίσθιο τμήμα	2 (Κορυφοπίσθιο)	
Πρόσθιο τμήμα	3 Πρόσθιο τμήμα	3
	Άνω της γλωσσίδας	4
	Κάτω της γλωσσίδας	5
	B. Μέσος λοβός	
Έξω τμήμα	4	
Έσω τμήμα	5	
	Γ. Κάτω λοβός	
Κορυφαίο τμήμα	6 Κορυφαίο τμήμα	6
Έσω βασικό τμήμα	7 Πρόσθιο-έσω βασικό τμήμα	7-8
Πρόσθιο βασικό τμήμα	8 Έξω βασικό τμήμα	9
Έξω βασικό τμήμα	9 Οπίσθιο βασικό τμήμα	10
Οπίσθιο βασικό τμήμα	10	

Αναισθησία

Είναι προτιμότερο η γενική αναισθησία, που είναι αναγκαία για οποιαδήποτε θωρακοτομή, να γίνεται με τη χρήση των σωλήνων διπλού αυλού.

Η χρησιμοποίηση του σωλήνα διπλού αυλού επιτρέπει την έκπτυξη και τη σύμπτυξη του πνεύμονα, στον οποίο θα πραγματοποιηθεί η εκτομή, ενώ είναι εφικτός ο αερισμός του άλλου πνεύμονα, χωρίς να περιορίζεται η οξυγόνωση του ασθενούς².

Τεχνική

α) Θέση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι:

Η θέση που τοποθετείται ο ασθενής είναι η κλασική πλάγια κατακεκλιμένη και η τομή που χρησιμοποιείται είναι η οπισθοπλαγία θωρακοτομή. Πιο σπάνια χρησιμοποιείται η οπίσθια θωρακοτομή με τον ασθενή σε πρηνή θέση (Face Down), ειδικά όταν η επέμβαση γίνεται για θεραπεία κοιλοτικών επεξεργασιών με πυώδες περιεχόμενο. Για τη σύγχρονη αφαίρεση μεταστάσεων από τους δυο πνεύμονες γίνεται μέση στερνοτομή ή αμφοτερόπλευρη πρόσθια θωρακοτομή, ή τέλος μπορεί να γίνει με την τεχνική της θωρακοσκοπικής χειρουργικής (Video Assisted Thoracoscopic Surgery).

Η μικρή πλάγια θωρακοτομή έχει λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο σε σύγκριση με την κλασική οπισθοπλαγία θωρακοτομή¹.

β) Βήματα της χειρουργικής εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος

1. Τμηματεκτομή:

1) Μετά την τοποθέτηση του ασθενούς στην κατάλληλη θέση, τη διενέργεια της θωρακοτομής και την είσοδο στη θωρακική κοιλότητα γίνεται προσεκτική εκτίμηση της έκτασης της βλάβης, εάν περιορίζεται σε ένα τμήμα ή όχι, εάν είναι εφικτή ή αφαίρεσή της χωρίς την παραμονή υπολειμματικής νόσου.

2) Ακολούθως προσδιορίζονται τα ανατομικά στοιχεία της πύλης και εκτιμάται η κατάσταση της μεσολοβίου σχισμής, που διανοίγεται πλήρως και αποκαλύπτεται η συνέχεια της πνευμονικής αρτηρίας με τους κλάδους που χορηγεί.

Ο χειρουργός πρέπει να γνωρίζει την ύπαρξη ανατομικών παραλλαγών όσον αφορά τη θέση έκφυσης και τον αριθμό των κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας.

3) Ακολουθεί απολίνωση και διατομή των κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας, οπότε αποκαλύπτεται ο τμηματικός βρόγχος. Πριν από τη διατομή του βρόγχου γίνονται πολλές προσπάθειες έκπτυξης και

σύμπτυξης του τμήματος που θα αφαιρεθεί, για να καθοριστεί το ενδολοβαίο επίπεδο διαχωρισμού των τμημάτων, έχοντας υπόψη όμως ότι πολλές φορές υπάρχει ευρεία επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων γειτονικών τμημάτων.

4) Στη συνέχεια εκτέμνεται ο βρόγχος και συρράπτεται με τη χρήση συρραπτικού μηχανήματος ή με διακεκομμένη ή συνεχή ραφή, χρησιμοποιώντας απορροφήσιμα ή μη απορροφήσιμα ράμματα, χωρίς να χρειάζεται επικάλυψη του κολοβώματος.

5) Μετά τη διατομή της αρτηρίας και του βρόγχου εφαρμόζεται ήπια έλξη στη λαβίδα που συγκρατεί το περιφερικό άκρο του βρόγχου, για το διαχωρισμό του τμήματος που πρόκειται να αφαιρεθεί. Η προσπάθεια αυτή ενισχύεται με ήπια πίεση που ασκείται με τα δάκτυλα πάνω στο παρέγχυμα. Οι μεγάλοι κλάδοι της πνευμονικής φλέβας (>1-2 χιλ.) απολιώνονται, ενώ στο τέλος διαιρείται ο σπλαχνικός υπεζωκότας, ο οποίος συγκρατεί το τμήμα που θα αφαιρεθεί^{2,10}.

6) Αφού ολοκληρωθεί η τμηματοτομή, γίνεται έκπτυξη του πνεύμονα που παραμένει και ελέγχεται η τραχεία επιφάνεια του λοβού, για τυχόν ύπαρξη αιμορραγίας ή διαφυγής αέρα. Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας γίνεται με τη χρήση της ηλεκτρικής διαθερμίας, ενώ οι μεγάλοι αγγειακοί κλάδοι πρέπει να απολινωθούν. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ειδική κόλλα που απλώνεται πάνω στην ανώμαλη επιφάνεια με ψεκάσμο για τον περιορισμό της διαφυγής του αέρα. Στη συνέχεια τοποθετείται στην επιφάνεια των γειτονικών τμημάτων, γάζα εμπλουτισμένη με ζεστό νερό με πλήρη εκπτυγμένο λοβό. Μετά από την πάροδο 5-10 λεπτών αφαιρείται η γάζα και γίνεται επανέλεγχος της επιφάνειας για τυχόν διαφυγή αέρα ή αιμορραγία. Εάν ο διαχωρισμός έχει γίνει στο σωστό επίπεδο τότε η διαφυγή του αέρα είναι ελάχιστη και σταματά με την πλήρη έκπτυξη του πνεύμονα που παραμένει.

Οι μικροί βρόγχοι διαμέτρου 1-2 χιλ. πρέπει να απολινωθούν.

Η τάση να γίνεται επικάλυψη της επιφάνειας του λοβού που παραμένει με κρημό τοιχωματικού υπεζωκότα ή η προσπάθεια συμπλησίωσης και συρραφής των γειτονικών τμημάτων δεν έτυχε ευρείας αποδοχής^{1,2}.

7) Η θωρακική κοιλότητα παροχετεύεται με την τοποθέτηση δύο σωλήνων παροχέτευσης, που συνδέονται με φιάλη τριών ή δύο θαλάμων, που με τη σειρά της συνδέεται με αρνητική πίεση. Η περαιτέρω μετεχειρητική υποστήριξη και αντιμετώπιση του ασθενούς είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών που υποβάλλονται σε τυπική λοβεκτομή.

Ακολουθεί συνοπτική περιγραφή εκτομής συγκεκριμένων βρογχοπνευμονικών τμημάτων.

A. Δεξιός πνεύμονας

α) Κορυφαίο τμήμα του δεξιού άνω λοβού

Αρχικά παρασκευάζεται, απολιώνεται και τέμνεται ο κλάδος ή οι κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας.

Με ελαφρά έλξη της διαταμνείσης αρτηρίας αποκαλύπτεται ο βρόγχος που μετά από την παρασκευή του τέμνεται και συρράπτεται. Τα υπόλοιπα βήματα είναι όπως περιγράφηκε ανωτέρω.

β) Οπίσθιο τμήμα του δεξιού άνω λοβού

Είναι πιο εύκολο πρώτα να παρασκευάζεται ο βρόγχος, να διαταμεί και να συρραφεί. Ακολουθώντας παρασκευάζεται η αρτηρία, η οποία μπορεί να είναι βαθιά στο παρέγχυμα. Η ίδια τακτική ακολουθείται, όταν πρόκειται για αφαίρεση του κορυφαίου τμήματος του δεξιού κάτω λοβού, ενώ τα υπόλοιπα τμήματα αφαιρούνται με άτυπη τμηματοτομή.

B. Αριστερός πνεύμονας

α) Κορυφαίο και οπίσθιο τμήματος του άνω λοβού (κορυφοπίσθιο τμήμα)

Η προσπέλαση γίνεται από πάνω και πίσω της πύλης, όπως στην αριστερά άνω λοβεκτομή. Ο πρώτος κλάδος της αρτηρίας είναι του πρόσθιου τμήματος. Οι επόμενοι 2-3 κλάδοι είναι του κορυφοπίσθιου τμήματος. Μετά τη διατομή των αρτηριών γίνεται ορατός ο τμηματικός βρόγχος και ακολουθούνται τα ίδια βήματα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως.

β) Γλωσσίδα

Η προσπέλαση γίνεται από τη μεσολόβιο που διανοίγεται πλήρως. Ακολουθεί παρασκευή του ενός ή των δύο κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας και ακολουθούν τα ίδια βήματα, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω.

γ) Κορυφαίο τμήμα του κάτω λοβού

Μετά τη διάνοιξη της μεσολοβίου σχισμής αποκαλύπτεται η συνέχεια της πνευμονικής αρτηρίας που δίνει κλάδους για το κορυφαίο τμήμα του κάτω λοβού, για τη γλωσσίδα (του άνω) και τέλος για τα βασικά τμήματα του κάτω.

Γίνεται παρασκευή και διατομή των αρτηριακών κλάδων του κορυφαίου τμήματος με ιδιαίτερη προσοχή στη θέση της απολίωσης. Ακολουθεί η παρασκευή, εκτομή και συρραφή του βρόγχου και στο τέλος γίνεται απολίωση της φλέβας, η οποία βρίσκεται πίσω από το βρόγχο.

Σφηνοειδής εκτομή

Για την αφαίρεση της μεταστατικής εστίας ή για βιοψία με σφηνοειδή εκτομή γίνεται πρόσθια περιορισμένη θωρακοτομή κάτω από το μαζικό αδένι¹⁹. Σήμερα όλο και περισσότεροι χειρουργοί θώρακος εφαρμόζουν την τεχνική της θωρακοσκοπικής χειρουργικής στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου και για τη λήψη βιοψίας πνευμονικού ιστού. Η σφηνοειδής εκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση συρραπτικών μηχανημάτων, με την ηλεκτρική διαθεσμία ή με ακτίνες Laser.

Όταν η εκτομή αυτή γίνεται για αφαίρεση μεταστατικών εστιών, πρέπει να γίνει προσεκτικός έλεγχος του πνευμονικού παρεγχύματος, με την ψηλάφηση και την επισκόπηση όλης της επιφάνειας του πνεύμονα και του υπεζωκότα, για να εντοπιστούν όλες οι εστίες αλλά και να καθοριστεί η έκταση της βλάβης. Η σφηνοειδής εκτομή που προτιμάται σήμερα με τη χρήση των συρραπτικών μηχανημάτων έχει το σχήμα U αντί V. Η ηλεκτρική διαθερμία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση μεταστατικού οζιδίου, που εντοπίζεται υπο-υπεζωκοτικά με την τεχνική που περιγράφηκε από τον Urschel HC το 1986²⁰.

Όταν η βλάβη δεν εντοπίζεται υπο-υπεζωκοτικά, αλλά λίγο βαθύτερα στο παρέγχυμα, τότε γίνεται εγκάρσια τομή με τη διαθερμία μέχρι λίγα εκατοστά από τον όγκο.

Με τη βοήθεια ενός ράμματος που διαπερνά τον όγκο ή με τη χρήση μιας λαβίδας, εφαρμόζεται ελαφρά έλξη στον όγκο και η καυτηρίαση του πνευμονικού παρεγχύματος συνεχίζεται κυκλικά γύρω από τον όγκο, αφαιρώντας λίγα χιλιοστά φυσιολογικού ιστού, που τον περιβάλλει. Με την ηλεκτρική διαθερμία επιτυγχάνεται η διατομή του παρεγχύματος και παράλληλα γίνεται αιμόσταση. Τα αγγεία και οι βρόγχοι που έχουν διάμετρο αυλού μεγαλύτερη των 1–2 χιλ. πρέπει να απολινώνονται μεμονωμένα^{2,10}. Στη συνέχεια γίνεται συρραφή της κοίτης του όγκου με ράμμα Prolene 2/0 (μη απορροφήσιμο ράμμα) ή Vicryl 2/0 (απορροφήσιμο ράμμα). Τα ίδια βήματα γίνονται, προκειμένου να γίνει βιοψία πνευμονικού ιστού με διάχυτη ή εντοπισμένη βλάβη.

Επίσης η ίδια διαδικασία εκτομής, μπορεί να γίνει και με τη χρήση των ακτίνων Laser αλλά και πάλι αγγεία ή βρόγχοι με διάμετρο μεγαλύτερη των 1–2 χιλ. πρέπει να απολινωθούν μεμονωμένα².

Η απόσταση από τα όρια του όγκου, όπου γίνεται η καυτηρίαση με τις ακτίνες Laser, πρέπει να είναι 1–2 εκατοστά. Ένα πλεονέκτημα των ακτίνων Laser, τουλάχιστον θεωρητικά, είναι ότι με τη διεισδυτική ικανότητά τους μπορούν να καταστρέψουν μικροσκοπικές μεταστατικές βλάβες σε απόσταση 4 χιλ. από τα όρια εκτομής².

Μετά από την αφαίρεση του όγκου με σφηνοειδή εκτομή, χρησιμοποιώντας τη διαθερμία, η ακτινογραφία του θώρακα μετεγχειρητικά συνήθως δείχνει θολρότητα στην περιοχή της εκτομής, που οφείλεται σε ενδοπαρεγχυματικό αιμάτωμα, η οποία συνήθως μειώνεται προοδευτικά και τελικώς εξαφανίζεται. Μερικές φορές το ενδοπαρεγχυματικό αιμάτωμα οργανώνεται, οπότε η εκτίμηση για τυχόν τοπική υποτροπή της νόσου, έστω και με αξονική τομογραφία, είναι δυσχερής².

Επιπλοκές

Η επιβάρυνση της γενικής κατάστασης του ασθενούς και ιδιαίτερα της αναπνευστικής του λειτουργίας όταν υποβάλλεται σε θωρακοτομή και γίνεται σφηνοειδής εκτομή ή τμηματεκτομή, είναι ελάχιστη και σχετίζεται περισσότερο με τη θωρακοτομή και όχι με την απώλεια του ελάχιστου πνευμονικού ιστού.

Η πιο συχνή και σοβαρή επιπλοκή είναι η παρατεταμένη διαφυγή αέρα από περιφερική κυψελιδική επικοινωνία είτε από πραγματικό βρογχο-υπεζωκοτικό συρίγγιο.

Δεύτερη επιπλοκή είναι η ανάπτυξη εμπυήματος με ή χωρίς βρογχο-υπεζωκοτική επικοινωνία, που συνήθως αναπτύσσεται όταν δεν έχει καταληφθεί όλη η υπεζωκοτική κοιλότητα από τον παραμένοντα πνεύμονα.

Επίσης είναι δυνατόν να παρουσιαστούν άλλες επιπλοκές, όπως εκείνες που συναντάμε στη χειρουργική του θώρακα μετά από αφαίρεση μεγαλύτερου τμήματος πνευμονικού παρεγχύματος.

Η συχνότητα αυτών των επιπλοκών είναι σπάνια, δεν υπερβαίνει το 1%, ενώ φτάνει το 4–6% στους ασθενείς με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία ή σε εκείνους στους οποίους είχε προηγηθεί θωρακοτομή. Η εμφάνιση των διαφόρων επιπλοκών σχετίζεται και με την αιτία, για την οποία γίνεται η εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος.

Summary

Limited (atypical) resection of lung parenchyma Segmentectomy - Wedge resection

T. Dahabreh, D. Garbis

The object of the performance of a limited (atypical or conservative) resection of lung parenchyma is to conserve as much functional lung tissue as possible. The term "limited resection" includes the segmentectomy, the wedge resection, the sleeve lobectomy and the sleeve pneumonectomy. In this article a discussion of the indications, the contraindications and the surgical techniques of segmentectomy and wedge resection is presented. The indications to perform this kind of operations depend on the primary disease for which the operation is performed and the location and size of the pathology. Also, the decision is influenced by the general condition of the patient, the cardiopulmonary function and the experience of the thoracic surgeon. The reduction of the lung function tests values is minimal, while the complications, especially the serious ones, are very rare.

Key words: 1. Lung tissue. 2. Lung parenchyma. 3. Limited resection. 4. Conservative resection. 5. Atypical resection. 6. Wedge resection. 7. Segmentectomy.

PNEUMON 1996, 9 (1): 43-48

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kittle F. Atypical resection of the lung. Bronchoplasties, Sleeve resections and segmentectomies. Their evolution and Present Status. *Curr. Probl. Surg.* 1989; 2:62-131.
- Locicero J. Segmentectomy and lesser pulmonary resections. In Shields TW (ed) *General Thoracic Surgery*. Fourth edition (Vol. I) Williams & Wilkins Malvern U.S.A. 1994; 361-488.
- Ochsner A., DeBakey M. Primary Pulmonary Malignancy. Treatment by total pneumonectomy. Analysis of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Surg. Gynecol. obstet.* 1939; 68: 435-442.
- Reinhoff W.F. Present status of surgical treatment of Primary Carcinoma of the lung. *JAMA*, 1944; 126:1123-1128.
- Crawford FA, Kratz JM. Thoracic Incisions In Sabiston DC, Spencer FC (eds), *Gibbon's Surgery of the Chest*. (4th edition) WB Saunders Philadelphia. 1983; 143-154.
- Meade R.H. A history of Thoracic Surgery. Springfield-Illinois Charles C. Thomas 1961.
- Young WG, Moor GF. The surgical Treatment of pulmonary Tuberculosis In. Sabiston D.C. Spencer F.C. (eds). *Gibbon's Surgery of the chest*. (4th edition). WB Saunders. Philadelphia, 1983; 608-626.
- Singer J.J. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *Jama*. 1933: 101-1371.
- Overholt Rh, Langer L. A new technique for pulmonary segmental resection. Its application in the treatment of bronchiectasis. *Surg. Genecol. Obstet.* 1947; 84:257-268.
- Shields TW, Higgins GA. Minimal pulmonary resection in treatment of carcinoma of the lung. *Arch. Surg.* 1974; 108:420.
- Miller JI and Hatcher C.R. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. *Ann. Thorac. Surg.* 1987; 44:340-43.
- Lewis R. et al. Video Assisted Thoracic Surgery Resection of malignant lung tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 104:1679-2.
- Seaton A, Seaton D, Leitch A.G. Cancer of the lung. In Crofton and Douglas's *Respiratory Disease*. (4th edition). Blackwell Scientific Publication. Oxford. 1989; 912-974.
- Jensik RJ. Segmental resection for lung cancer. A fifteen year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1973; 66:563-72.
- Jensik RJ. Mini resection of small peripheral carcinoma of the lung. *Surg. Clin. North Am.* 1987; 66:951-8.
- Crabbe MM, Patrissi GA, Fontenell LJ. Minimal resection for bronchogenic carcinoma. Should this be standard therapy? *Chest*. 1989; 95:968-71.
- Crabbe MM, Patrissi GA, Fontenell LJ. Minimal resection for bronchogenic carcinoma. An update. *Chest*. 1991; 99:1421-4.
- Shields TW. Surgical Anatomy of the lungs. In Shields TW (ed.). *General Thoracic Surgery*, (4th edition) (Vol I). Williams and Wilkins. Malvern - U.S.A. 1994, 80-90.
- Sabiston DC. Neoplasms of the lung. In Sabiston DC, Spencer FC (eds). *Gibbon's Surgery of the chest* (4th edition). WB. Saunders. Philadelphia 1983; 453-497.
- Urschel HC. Cautery excision of pulmonary lesions. *Ann. Thorac. Surg.* 1986; 41:53.
- Smith RA. Resection of the lung. In Rob. C. and Smith R. (eds) *Operative Surgery. Cardiothoracic Surgery* (third edition). Butterworths-London 1978; 313-336.

Κλινική αξία καρκινικών δεικτών στη διάγνωση καρκίνου πνεύμονος

A. ΧΑΡΙΤΟΥ¹, Γ. ΚΟΛΙΟΣ², Σ. ΛΟΥΚΑΣ³, Κ. ΣΕΦΕΡΙΑΔΗΣ², Σ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θέση των καρκινικών δεικτών (ΚΔ) στην "πρώιμη" διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου (ΒΚ) είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση, παρά την εκτεταμένη ερευνητική δραστηριότητα στο πεδίο αυτό. Για να εκτιμήσουμε το ρόλο τους στη βελτίωση της διαγνωστικής αξίας της βρογχοσκόπησης, εξετάσαμε ορούς όλων των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ινσοπτική βρογχοσκόπηση από τον Ιανουάριο έως το Νοέμβριο 1995 στην Κλινική μας, για καρκινικούς δείκτες (SCC = squamous cell carcinoma-immunofluorescence, CEA = carcinoembryonic antigen-immunofluorescence, TPS = tissue polypeptide specific antigen-ELISA and NSE = neuron specific enolase-RIA). Οι τιμές των ΚΔ ήσαν αυξημένες σε ασθενείς με ΒΚ (n = 88) έναντι αυτών με αποδεδειγμένη καλοήγη νόσο (n = 84), αλλά οι μεγάλες αποκλίσεις των τιμών έκαναν τη διαφορά αυτή κλινικά μη αξιοποιήσιμη (SCC.: $3,16 \pm 4,11$ vs $1,71 \pm 1,67$ ng/ml, $p < 0,05$, CEA: $20,72 \pm 63,95$ vs $2,42 \pm 1,84$ ng/ml, $p < 0,05$, NSE: $45,22 \pm 81,44$ vs $23,08 \pm 16,25$ U/L, $p < 0,05$ και TPS: $344,38 \pm 512,01$ vs $125,14 \pm 126,9$ ng/ml, $p < 0,05$). Ο κάθε ΚΔ μόνος του είχε πολύ χαμηλή ευαισθησία αλλά αποδεκτή ειδικότητα: SCC = 82,1%, CEA = 98,8%, NSE = 73,8%, TPS = 88,1%. Δεν υπήρχε κανείς ασθενής με καλοήγη νόσο και όλους τους δείκτες θετικούς, ενώ μόνο 1/84 είχε 3 ΚΔ θετικούς. Όπου η βρογχοσκόπηση δεν έδωσε σαφή διάγνωση, περισσότεροι από 2 θετικοί ΚΔ (ιδιαίτερα CEA) συνηγορούσαν υπέρ κακοηθείας. Μέτρηση ενός ΚΔ είναι άχρηστη στη διάγνωση ΒΚ εκτός από τον CEA που είναι πολύ σπάνια ψευδώς θετικός. Συνδυασμός ΚΔ είναι χρήσιμος για τον αποκλεισμό ΒΚ, αν όλοι ή τουλάχιστον 3/4 είναι αρνητικοί. Σε μη διαγνωστική βρογχοσκόπηση οι ΚΔ είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι, κυρίως για αποκλεισμό ΒΚ.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (1): 49-53

Υλικό και μέθοδοι

Υλικό

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε βρογχοσκόπηση στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο έως τον Νοέμβριο 1995 (εύκαμπτο βρογ-

χοσκόπιο Olympus BF 15-20D και Olympus BF-P20D). Έγιναν συνολικά 248 βρογχοσκοπήσεις σε 219 άνδρες και 29 γυναίκες ηλικίας 33 έως 85 ετών. Σε ορισμένους ασθενείς έγιναν περισσότερες από μία βρογχοσκοπήσεις.

Ανάλογα με το αποτέλεσμα της βρογχοσκόπησης οι ασθενείς ταξινομούντο σε 3 ομάδες.

Λέξεις κλειδιά:

Καρκινικοί δείκτες, βρογχοσκόπηση, βρογχογενές καρκίνωμα

¹Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ²Βιοχημικό Εργαστήριο Π.Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων και ³Φυσικομαθηματική Σχολή, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα 45110

ΟΜΑΔΑ Α: (Ασθενείς με νεοπλασία): Ασθενείς στους οποίους το βρογχοσκοπικό υλικό (βιοψία και/ή κυτταρολογική βρογχικών εκκρίσεων) έδωσε διάγνωση ΒΚ ή άλλης νεοπλασίας. Ήσαν συνολικά 88 ασθενείς: (40 επιδερμοειδές, 13 αδενοκαρκίνωμα, 11 "μη μικροκυτταρικό", 12 μικροκυτταρικό, 2 μεγαλοκυτταρικό, 1 βρογχιολιο-κυψελιδικό, 5 ΒΚ αδιευκρινίστου τύπου ή "in situ" και 4 μεταστατικό (2 μαστού, 1 προστάτη, 1 μελάνωμα).

ΟΜΑΔΑ Β: (ΜΗ νεοπλασία): Ασθενείς στους οποίους υλικό βρογχοσκοπικό (βιοψία, μικροβιολογική εξέταση βρ. εκκρίσεων, κ.α.) έδειξε βεβαία ΜΗ κακοήγη διάγνωση ή δεν έδωσε διάγνωση αλλά παρακολούθηση άνω των 6 μηνών απέκλεισε ΒΚ. Ήσαν συνολικά 84 ασθενείς με: Φυματίωση (15), σαρκείδωση (4), άλλες παθήσεις διαμέσου ιστού (4: 1 σκληρόδερμα, 1 ρευμ. αρθρίτιδα, 1 ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση), λοίμωξη (20) και τέλος 39 ασθενείς με υλικό μη διαγνωστικό, στους οποίους παρακολούθηση τουλάχιστον 6 μηνών δεν έδωσε καμιά ένδειξη καρκίνου.

ΟΜΑΔΑ Γ: Στην ομάδα αυτή ταξινομήθηκαν 76 ασθενείς στους οποίους η βρογχοσκόπηση ή/και το βρογχοσκοπικό υλικό (βιοψία-κυτταρολογική) ή/και απεικονιστική μέθοδος έδιναν υποψία ΒΚ αλλά αυτό δεν απεδείχθη. Χωρίστηκαν εκ των υστέρων σε τρεις υποομάδες.

ΟΜΑΔΑ Γ(α). Έντεκα ασθενείς με βέβαιο ή λίαν πιθανό ΒΚ όταν υπήρξε βιοψία διαγνωστική για ΒΚ με άλλο μέσο (π.χ. ανοιχτή βιοψία, διαθωρακική βιοψία, κ.α.) ή η έκβαση της νόσου οδήγησε σε κλινική βεβαιότητα ΒΚ (π.χ. μεγάλη αύξηση μάζας, θάνατος από την νόσο κ.λ.π.).

ΟΜΑΔΑ Γ(β). Τριάντα οκτώ ασθενείς με βρογχοσκόπηση ή ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία ύποπτη για ΒΚ, στους οποίους δεν έγινε διάγνωση ΒΚ και αντίθετα η κλινική τους πορεία συνηγορεί υπέρ καλοήθους διαγνώσεως. Οι συχνότερες ενδείξεις για βρογχοσκόπηση στους ασθενείς των ομάδων ήταν: διήθηση με ή χωρίς κοιλότητα: 13, αιμόπτυση: 7, παλαιά φυματίωση: 3, νομισματοειδής σκίαση: 3 ασθενείς.

ΟΜΑΔΑ Γ(γ). Οι υπόλοιποι ασθενείς της ομάδας Γ θεωρούνται επί του παρόντος αδιάγνωστοι, αφού δεν έχει γίνει ειδική διάγνωση κακοήθους ή καλοήθους νόσου, δεν έχουν μακρά παρακολούθηση (άνω των 6 μηνών) ή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία παρακολούθησης (δεν προσήλθαν για επανεξέταση).

Μέθοδοι

Χρησιμοποιήθηκαν 4 ΚΔ: 1) SCC = squamous cell carcinoma antigen, 2) CEA = carcinoembryonic antigen, 3) NSE = neuron specific enolase, 4) TPS = tissue polypeptide specific antigen.

Για το SCC και το CEA έγινε ανοσοενζυμικός προσδιορισμός σε ανάλυση IMX της εταιρείας Abbott. Η NSE προσδιορίστηκε ανοσοραδιομετρικά με αντιδραστήρια της CIS-bio-international και το TPS ανοσοενζυμικά, χρησιμοποιώντας TPS επικαλυμένες μικροταινίες της BEKI.

Από την κατασκευάστρια εταιρεία δίδονται οι εξής τιμές σαν "φυσιολογικές" για κάθε δείκτη: SCC: <2,5 ng/ml, CEA: <10 ng/ml, NSE: <25,0 ng/ml, TPS: <200 ng/ml. Από τους δείκτες αυτούς, ο SCC θεωρείται πιο "ειδικός" για επιδερμοειδές και αδενοκαρκίνωμα, ο CEA για μη-μικροκυτταρικό, το TPS για επιδερμοειδές και η NSE για μικροκυτταρικό (6).

Οι ΚΔ εμετρούντο στον ορό με αιμοληψία άμέσως πριν την βρογχοσκόπηση.

Στατιστική ανάλυση

Για στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test.

Αποτελέσματα

1) Σύγκριση τιμών ΚΔ ομάδων Α-Β (Πίνακας 1)

Οι μέσες τιμές κάθε ΚΔ ήταν υψηλότερες στην ομάδα Α (νεοπλασίες) από την ομάδα Β (Μη νεοπλασίες). Οι διαφορές ήταν για κάθε δείκτη στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$), αλλά με πολύ μεγάλες σταθερές αποκλίσεις.

2) Ευαισθησία - Ειδικότητα κάθε ΚΔ χωριστά

Α) Ευαισθησία Από το σύνολο των ασθενών με νεοπλασία (σύνολο 88) ο SCC ήταν "θετικός" (> από 2,5 ng/ml) σε 28 (ευαισθησία 43,1%), ο CEA (>10,0 ng/ml) σε 17 (ευαισθησία 19,3%), η NSE (>25,0 ng/ml) σε 41 (ευαισθησία 46,6%) και το TPS (>200,0 ng/ml) σε 38 (ευαισθησία 43,1 %).

Στις νεοπλασίες που οι ΚΔ αυτοί θεωρούνται πιο "ειδικοί" είχαμε τα εξής αποτελέσματα: SCC: θετικό σε 19/40 επιδερμοειδή (ευαισθησία 47,5%) και 9/13

Πίνακας 1. Σύγκριση τιμών ΚΔ ομάδας Α (νεοπλασίες) με Β (Μη νεοπλασίες)

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	
SCC	3,16 (±4,11)	1,71 (±1,67)	$p < 0,05$
CEA	20,72 (±63,95)	2,42 (±1,84)	$p < 0,05$
NSE	45,22 (±81,44)	23,08 (±16,25)	$p < 0,05$
TPS	344,38 (±512,01)	125,14 (±126,90)	$p < 0,05$

SCC = squamous cell carcinoma

CEA = carcinoembryonic antigen

NSE = neuron specific enolase

TPS = tissue polypeptide specific antigen

αδενοκαρκινώματα: (69,2%), CEA: θετικό σε 14/36 μη μικροκυτταρικά: (38,8%), TPS: θετικό σε 15/40 επιδερμοειδή: (37,5%) και NSE: θετικό σε 10/12 μικροκυτταρικά: (83,3%).

B) Ειδικότητα: Μέτρηση ΚΔ σε ασθενείς με βέβαιη ΜΗ νεοπλασία έδειξε φυσιολογικές τιμές ως εξής: SCC 69/84 (ειδικότητα 82,1%), CEA: 83/84 (98,8%), NSE: 62/84 (73,8%) και TPS: 74/84 (88,1%).

3) Συνδυασμός ΚΔ

Στην ομάδα Α (βεβαία νεοπλασία = 88 άτομα) υπήρξαν 4 περιπτώσεις με θετικούς και τους 4 ΚΔ και 24 με τους 3 θετικούς. Στους υπόλοιπους είχαμε είτε 1 είτε 2 θετικούς.

Στην ομάδα Β (βεβαία ΜΗ νεοπλασία = 84 άτομα) δεν είχαμε 4 ΚΔ θετικούς σε καμιά περίπτωση, 3 ΚΔ θετικούς μόνο σε μια περίπτωση και 2 ΚΔ θετικούς σε 11 περιπτώσεις.

4) Έλεγχος ομάδας Γ

Έως τώρα αναλύσαμε τα αποτελέσματα χρήσεως ΚΔ στις δύο ομάδες με βέβαιη διάγνωση (Α: νεοπλασίες, Β: ΜΗ νεοπλασίες). Στη συνέχεια αναλύονται τα αποτελέσματα της ομάδας Γ, δηλ. της ομάδας όπου η βρογχοσκόπηση δεν απέδωσε βέβαια αποτελέσματα. Όπως προαναφέρθηκε από την ομάδα αυτή ξεχωρίσαμε 12 άτομα με βέβαια ή πρακτικά βέβαια νεοπλασία (ομάδα Γ(α)) και 38 άτομα με μάλλον βέβαια ΜΗ νεοπλασία (ομάδα Γ(β)) με βάση αποτελέσματα άλλων εξετάσεων ή την έκβαση της νόσου.

Αναλύονται τα αποτελέσματα των δύο αυτών υποομάδων.

A) Ομάδα Γ(α) (βεβαία ή λίαν πιθανή νεοπλασία: 11 ασθενείς). Τρία άτομα είχαν 3 ΚΔ θετικούς, 4 είχαν 2 και 2 είχαν έναν ΚΔ θετικό. Κανένα άτομο δεν είχε και τους 4 δείκτες θετικούς. Κανένα επίσης δεν είχε και τους 4 αρνητικούς.

B) Ομάδα Γ(β) (Πρακτικά βεβαία ΜΗ νεοπλασία). Απο τα 38 άτομα της ομάδας αυτής ένα είχε 3 δείκτες θετικούς, 2 είχαν 2 ΚΔ θετικούς, 17 έναν θετικό ΚΔ, ενώ 18 άτομα είχαν και τους 4 αρνητικούς.

Συζήτηση - Συμπεράσματα

Αναλύοντας τα αποτελέσματα της έρευνάς μας έχουμε να παρατηρήσουμε τα εξής:

1) Σύγκριση τιμών ΚΔ ομάδας Α με ομάδα Β (νεοπλασία – ΜΗ νεοπλασία).

Όπως προαναφέρθηκε, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των ΚΔ μεταξύ των δύο ομάδων. Υπήρχαν όμως τεράστιες σταθερές αποκλίσεις που έκαναν τις διαφορές αυτές κλινικά άχρη-

στες. Αυτό γιατί έτσι υπήρχε μεγάλος αριθμός ατόμων με νεοπλασία που είχε τιμή ΚΔ μικρότερη από την μέση τιμή της ομάδας Β (μη νεοπλασίας) και το αντίθετο, δηλ. πολλά άτομα με μη νεοπλασίες είχαν τιμές ΚΔ μεγαλύτερες από τις μέσες τιμές των ατόμων με νεοπλασία.

2) Ευαισθησία – ειδικότητα κάθε ΚΔ χωριστά

Ευαισθησία. Η ευαισθησία κάθε ΚΔ ήταν απαρύδιστα χαμηλή (από 19,3% για CEA έως 46,6% για NSE) ακόμη και για τις νεοπλασίες που ο κάθε ΚΔ θεωρείται "ειδικός". Εξαιρέση η NSE που ήταν ευαίσθητη σε 83,3% των μικροκυτταρικών βρογχογενών καρκίνων.

Ειδικότητας. Εδώ η κατάσταση ήταν πολύ καλύτερη. Οι ΚΔ ήταν σχετικά σπάνια θετικοί σε βέβαια ΜΗ νεοπλασία. Πιο ειδικό ήταν το CEA, θετικό μόνο σε μια περίπτωση μη νεοπλασίας: (ειδικότητας 98,8%), ακολουθεί το TPA (ειδικότητας 88,1%), το SCC (82,1%) και η NSE (73,8%).

Παρατηρούμε ότι η σειρά ειδικότητας είναι αντίστροφη της σειράς ευαισθησίας. Δηλ. το CEA είναι το πιο ειδικό αλλά και το λιγότερο ευαίσθητο ενώ η NSE η πιο ευαίσθητη αλλά και η λιγότερο ειδική.

Πάντως έχουμε ήδη το πρώτο κλινικά χρήσιμο συμπέρασμα, δηλ. ότι αυξημένες τιμές CEA είναι εύρημα λίαν ενδεικτικό κακοήθους νόσου.

3) Συνδυασμός ΚΔ

Χρησιμοποιώντας συνδυασμό ΚΔ έχουμε βέβαια μεγαλύτερη θετικότητα στις νεοπλασίες αλλά το κλινικά χρήσιμο αποτέλεσμα είναι ότι δεν είχαμε σε καμιά περίπτωση καλοήθους νόσου και τους 4 δείκτες θετικούς, ενώ μόνο σε μια περίπτωση είχαμε θετικούς τους 3. Αυτό είναι το δεύτερο κλινικά χρήσιμο συμπέρασμα: όταν έχουμε 4 δείκτες θετικούς αποκλείεται καλοήθους νόσος (ειδικότητας: 100%), όταν έχουμε 3 στους 4 σχεδόν αποκλείεται (ειδικότητας: 98,8%).

4) Ομάδα Γ.

Στην ομάδα αυτή περιμέναμε την μεγαλύτερη βοήθεια από τους καρκινικούς δείκτες αφού δεν είχαμε σαφή αποτελέσματα από την βρογχοσκόπηση. Στην υποομάδα των "βεβαίων ή λίαν πιθανών καρκίνων" βλέπουμε πάλι πολύ χαμηλή ευαισθησία αφού δεν έχουμε καμιά περίπτωση με 4 θετικούς, μόνο 3/11 με 3 ΚΔ θετικούς και 4/11 με δύο ΚΔ θετικούς. Για κάθε δείκτη χωριστά τα αποτελέσματα είναι εξίσου κακά. Τρεις ΚΔ έχουν ευαισθησία περίπου 50% και ένας (CEA) μικρότερη από 10%.

Αντίθετα η ειδικότητα ήταν και εδώ αρκετά υψηλή. Έτσι στην υποομάδα των "λίαν πιθανών μη νεοπλασιών" (38 άτομα) είχαμε 0/38 με 4 θετικούς ΚΔ, 1/38 με 3 και 2/38 με δύο ΚΔ θετικούς. Το CEA

είχε ειδικότητα 97,3% ενώ οι υπόλοιποι ΚΔ μικρότερη. Όπως αναφέρθηκε, οι πιο συχνές ενδείξεις για βρογχοσκόπηση στην ομάδα Γ(β) ("σχεδόν βέβαια μη νεοπλασία") ήταν αιμόπτυση και πύκνωση με ή χωρίς κοιλότητα. Από τις 7 περιπτώσεις με αιμόπτυση, 5 είχαν και τους 4 ΚΔ αρνητικούς και 2 ένα ΚΔ θετικό.

Σε 4 ασθενείς της υποομάδας αυτής Γ(β) επανελήφθη η βρογχοσκόπηση. Είναι ενδιαφέρον ότι είχαμε υποχώρηση των τιμών των ΚΔ στους 3 ασθενείς με αιμόπτυση ή πύκνωση που στην δεύτερη βρογχοσκόπηση είχε υποχωρήσει. Έτσι ενώ την πρώτη φορά είχαμε θετικό CEA στον πρώτο, NSE στο δεύτερο και SCC-NSE-TPA στον τρίτο ασθενή, στην δεύτερη δεν είχαμε θετικό κανένα. Και αυτό είναι ένα ακόμα σημαντικό (αν και πρόωρο) κλινικό συμπέρασμα από την ομάδα Γ. Ότι δηλ. σε περίπτωση αιμοπτύσεως ή πύκνωσης ύποπτης για καρκίνο, οι ΚΔ υποχωρούν μαζί με την υποχώρηση της αιμόπτυσσης ή της πύκνωσης. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι αν η αιμόπτυση ή η πύκνωση οφείλετο σε καρκίνο, οι ΚΔ δεν θα υποχωρήσουν.

Η εργασία αυτή είχε ως στόχο την αξιολόγηση των καρκινικών δεικτών του ορού ως επικουρικού μέσου διάγνωσης ή αποκλεισμού βρογχογενούς καρκίνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε βρογχοσκόπηση. Ο στόχος αυτός είναι διαφορετικός από αυτό που συνήθως έχουν εργασίες αξιολόγησης ΚΔ δηλαδή: 1) μαζικός έλεγχος υπόπτων πληθυσμών, 2) έλεγχος πορείας νόσου και 3) προσπάθεια καθορισμού τύπου βρογχογενούς καρκίνου.

Εργασίες παρόμοιες με την παρούσα υπάρχουν λίγες. Οι Lippman et al⁷ σε παλαιότερη εργασία τους με ΚΔ ορού και βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης διαπίστωσαν ότι χρήση αυτών των δεικτών αύξανε την ευαισθησία της βρογχοσκόπησης από 50% σε 89%, ενώ συνδυασμός αρνητικής βρογχοσκόπησης και τριών ΚΔ απέκλειε βρογχογενή καρκίνο σε ασθενείς με εμμένουσα πνευμονική πύκνωση. Οι Lombardi et al⁸ χρησιμοποιώντας συνδυασμό ΚΔ ορού είδαν ότι είναι πιο χρήσιμος από οποιοδήποτε ΚΔ αλλά δεν βοήθησε στην διάκριση από καλοήγη πνευμονικά νοσήματα.

Σχετικά με την χρήση ΚΔ βρογχικού εκπλύματος, ή βρογχικών εκκρίσεων υπάρχει μια πρόσφατη εργασία (abstract) των Molina et al⁹, στην οποία τονίζονται οι μεγάλες δυσκολίες στην εκτίμησή τους αφού άλλες τιμές έχουν στο έκπλυμα, άλλες στις βρογχι-

κές εκκρίσεις και άλλες σε βρογχική βλέννη. Πέραν αυτού όμως οι τιμές δεν διέφεραν σημαντικά σε ασθενείς με καλοήθεις ή κακοήθεις νόσους.

Προκαταρκτικές μας παρατηρήσεις (Γ. Κολιός, αδημοσίευτα δεδομένα) συμφωνούν με τις δυσκολίες αυτές και τονίζουν την ανάγκη προτυπώσεως της μεθόδου πριν χρησιμοποιηθεί στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Τα αποτελέσματά μας πιστεύουμε ότι δίνουν κάποια θέση στους καρκινικούς δείκτες ως μέσου επικουρικού της βρογχοσκόπησης στη διάγνωση ή τον αποκλεισμό βρογχογενούς καρκίνου.

Συνοπτικά τα συμπεράσματά μας, αναλύονται ως εξής:

1) Τιμές ΚΔ από μόνες τους είναι διαγνωστικά άχρηστες (αν και είναι αυξημένες σε νεοπλασίες), διότι έχουν τεράστιες σταθερές αποκλίσεις.

2) Κανένας ΚΔ δεν είναι αποδεκτά ευαίσθητος ώστε να είναι κλινικά χρήσιμος. Ίσως η NSE αποτελεί εξαίρεση (σε μικροκυτταρικό βρογχογενή καρκίνο: ευαισθησία 83,3%). Αντίθετα, έχουν σαφώς κλινικά αποδεκτή ειδικότητα, ιδιαίτερα το CEA (98,8%) και λιγότερο το TPS (88,1%).

3) Συνδυασμός δεικτών είναι χρήσιμος για αποκλεισμό ΒΚ αφού συνδυασμός 4 αρνητικών είχε ειδικότητα 100% και 3 αρνητικών ειδικότητα 98,8% για μη νεοπλασία.

4) Οι ΚΔ είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι όταν η βρογχοσκόπηση δεν δίνει σαφή διάγνωση. Εδώ 4 θετικοί, ή ακόμη και 3/4 θετικοί ΚΔ συνηγορούν έντονα υπέρ κακοήθειας.

5) Εξίσου σημαντικό είναι όταν στην αρνητική βρογχοσκόπηση προστίθενται 4 ή ακόμη και 3 αρνητικοί ΚΔ. Τότε η διάγνωση βρογχογενούς καρκίνου είναι εξαιρετικά απίθανη. Αυτό ισχύει τόσο για αιμόπτυση όσο και για "εμμένουσα πνευμονία".

6) Τέλος στην ομάδα αυτή πολύ χρήσιμο θεωρούμε το εύρημα της αρνητικοποίησης των ΚΔ στη δεύτερη βρογχοσκόπηση. Αυτό μαζί με ύφεση, κλινική - βρογχοσκοπική, απομακρύνει την πιθανότητα νεοπλασίας.

Δηλ. τελικά οι ΚΔ έχουν θέση στη διερεύνηση του βρογχογενούς καρκίνου, σε περιπτώσεις αρνητικής ή αμφίβολης βρογχοσκόπησης. Στην περίπτωση αυτή είναι χρήσιμοι περισσότερο για τον αποκλεισμό παρά για την διάγνωση βρογχογενούς καρκίνου. Εισαγωγή νέων ΚΔ είναι ευπρόσδεκτη υπ' αυτήν την έννοια, όπως επίσης και πιο προτυπωμένη χρήση ΚΔ στις βρογχικές εκκρίσεις.

Summary

Clinical value of serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer

A. Haritou, G. Kolios, S. Loukas, K. Seferiadis, St. Constantopoulos

In spite of extensive work, the place of tumor markers (TM) in the early diagnosis of bronchogenic carcinoma (BC) is still controversial. In order to assess their role in further improving the diagnostic value of fiberoptic bronchoscopy (FOB), we examined sera of all patients who underwent FOB from January to November 1995 for TM's (SCC = squamous cell carcinoma – immunofluorescence, CEA = carcinoembryonic antigen – immunofluorescence, TPS = tissue polypeptide specific antigen – ELISA and NSE = neuron specific enolase – RIA). Results: 1) The values of all TM's were increased in patients with BC (n = 88) versus those with proven benign diseases (n = 84) but the wide variation of standard deviations made this clinically useless (SCC.: $3,16 \pm 4,11$ vs $1,71 \pm 1,67$ ng/ml, $p < 0,05$, CEA: $20,72 \pm 63,95$ vs $2,42 \pm 1,84$ ng/ml, $p < 0,05$, NSE: $45,22 \pm 81,44$ vs $23,08 \pm 16,25$ U/L, $p < 0,05$ and TPS: $344,38 \pm 512,01$ vs $125,14 \pm 126,9$ ng/ml, $p < 0,05$). 2) Each TM alone had very low sensitivity but acceptable specificity: SCC = 82,1%, SEA = 98,8%, NSE = 73,8%, TPS = 88,1%. 3) There were no patients with benign disease and all four TM's positive and only 1/84 with 3 TM's positive. 4) In non diagnostic FOB more than 2/4 positive TM's, especially CEA were very suggestive of malignancy. 5) In cases of hemoptysis or non – resolving pneumonia and non – diagnostic FOB the values of TM's in repeated FOB dropped when the diagnosis was not malignancy.

Conclusions: 1) Single TM measurements are useless in the diagnosis, of BC except for CEA which is very rarely false positive. 2) Combination of TM's is useful in ruling out BC if all (or at least 3/4) are negative. 3) In non diagnostic FOB, TM's are particularly useful especially in ruling out BC.

Key words: Tumor markers, bronchoscopy, bronchogenic carcinoma

PNEUMON 1996, 9 (1): 49-53

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Ferrigno D., Buccheri G., Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Resp J* 1994; 7: 186–197.
- 2) Toutou Y. and Bogdan A. Tumor markers in non-malignant diseases. Perspectives in cancer research. *Eur. J. Cancer Clin Oncol* 1988; 1083–1091.
- 3) N.I.H. – Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. *Br Med J* 1981; 282: 373–375.
- 4) Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers (review). *Ann Int Med* 1991; 115: no 8, 623–638.
- 5) Jacobs E.L. and Haskell C.M. Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer* 1991; 301–350.
- 6) Ebert W. and Johnson JT. Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the head, neck and lung. *Excerpta Medica* 1987; 2–30.
- 7) Goldstein N, Lippman M.L., Goldberg S.K., Fein A.M., Shapiro B and Lenn S.A. Usefulness of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage of patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 60–64.
- 8) Lombardi C., Tassi G.F., Pizzocolo G. and Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. *Chest* 1990; 97: 639–44.
- 9) Molina R., Agusti C., Jo J., Filella X., Gimenez N., Hogue M., Ballestra A.M. CEA, SCC, CYFRA 21 – 1, CA 125 and NSE in serum, bronchoalveolar lavage and bronchial mucus of patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. 5th International Conference on Anticancer Research, 17 – 22 October 1995, Corfu, Abstract No 385, p.1783.

Αμφοτερόπλευρη διόγκωση πυλαίων και δεξιών παρατραχειακών λεμφαδένων με πνευμονικές διηθήσεις και δύσπνοια

Κ. ΜΠΙΚΟΥ, Σ. ΣΑΒΒΑ*, Α. ΠΟΛΥΧΡΟΝΑΚΗ, Α. ΦΙΛΙΠΠΟΥ, Σ. ΠΑΡΑΣΤΑΤΙΔΗΣ, Ε. ΚΟΣΜΑΣ, Α. ΔΑΜΙΑΝΟΣ, Β. ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ, Ε. ΚΟΚΚΑ*

Ιστορικό

Πρόκειται για άνδρα 45 ετών, μη καπνιστή, οδηγό του ΟΣΕ, γεννημένο στην Κόρινθο, ο οποίος προσήλθε στην κλινική μας λόγω δύσπνοιας στην κόπωση και βήχα με βλεννοπιώδη απόχρεμψη από 20ημέρου. Στο ίδιο χρονικό διάστημα ο ασθενής αναφέρει νυχτερινές επιδρώσεις και έκπτωση της ακουστικής οξύτητας.

Κληρονομικό αναμνηστικό

Ο πατέρας του ασθενούς απεβίωσε σε ηλικία 60 ετών από λευχαιμία μη διεκκρινοσθέντος τύπου, ενώ η μητέρα του βρίσκεται εν ζωή σε καλή γενική κατάσταση.

Ατομικό αναμνηστικό

Ελεύθερο.

Φυσική εξέταση

Άτομο αρτιμελές καλής όψης και θρέψης με 80 σφ/λεπτό, φλεβοκομβικό ρυθμό, με φυσιολογικούς καρδιακούς τόνους και Α.Π. 110/70 mmHg. Υποχόνδρια απηλάφητα. Ψηλαφάται τραχηλικός λεμφαδένας αριστερά μαλακός, ανώδυνος, διαστάσεων 2,5 x 1,5 cm, κινητός, ευρισκόμενος όπισθεν του στερνοκλειδομαστοειδούς. Από την ακρόαση πνευμόνων σημειώνεται ήπιος διάχυτος εκπνευστικός συριγμός.

Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματοκρίτης 50%, Αιμοσφαιρίνη 17 gr/dl, Λευκά αιμοσφαίρια 13.000/mm³ (Π 40,2%, Λ 51,7% MM 2.6%) Αιμοπετάλια 270.000/ml, ΤΚΕ: 7 mm.

Γενική ούρων: κφ, Σάκχαρο αιμ. 152 mg%, Ουρία: 53 mg%, Ουρικό οξύ: 8 mg%, Κρεατινίνη: 1,3 mg%, Χολερυθρίνη 1,5mg%, (άμεσος 0,21 mg%), ALP: 72U/l, SGOT: 15, SGPT: 18, γGT 17U/l, ολικά λευκώματα 9,3 gr% (ορίνες 3,6 gr%), LDH: 211 U/l, Ca ολικό 9,6 mg%, SACE 31 U/l.

Άμεση Coombs: αρνητική, Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων κφ

anti-HIV: αρνητικό, mono-test : αρνητικό

Σπιρομέτρηση: FEV₁: 2,200 lt (Φ.Τ. 3,520 lt)

FVC: 3,860 lt (Φ.Τ. 4,280 lt)

FER: 56%

Αέρια αίματος: pH: 7.38

pCO₂: 33 mmHg

pO₂: 82 mmHg

ΗΚΓ: χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Α/α θώρακα: ανομοιογενείς βρογχοπνευμονικές σκιάσεις στα κάτω πνευμονικά πεδία αμφοτέρων των πνευμόνων με ασαφή όρια. Διογκωμένοι αδένες πυλών άμφω και διόγκωση δεξιού παρατραχειακού λεμφαδένα (εικόνα 1).

Λέξεις κλειδιά:

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
Ενδοβρογχική μάζα

Πνευμονολογική κλινική Γ.Ν.Ν. Α. Φλέμινγκ.

* Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Ν. Α. Φλέμινγκ.

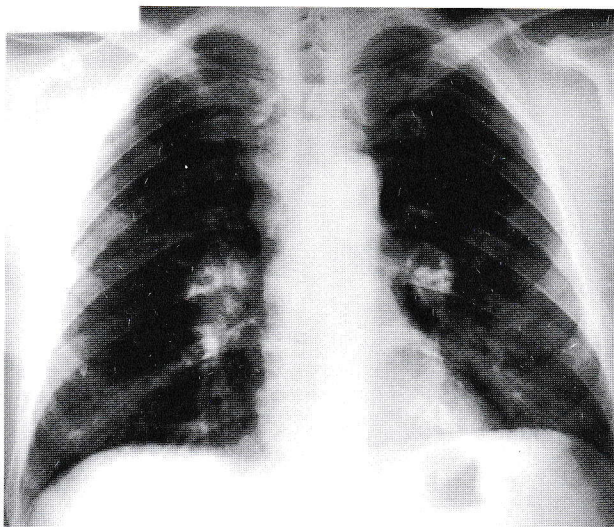
Σωκρ. Παραστατίδης Λ. Κατσώνη 10 Χαλάνδρι 152 33 Τηλ. 6853057

Διαφορική διάγνωση

- α) Σαρκοείδωση
- β) Λέμφωμα
- γ) Λευχαιμία
- δ) Ca πνεύμονα με διηθήσεις λεμφαδένων
- ε) Φυματίωση
- στ) Ιστοπλάσωση
- ζ) Βηρυλίωση
- η) Μεταστατικό καρκίνωμα στους πνεύμονες

Προτεινόμενη διαγνωστική μεθοδολογία

- α) Κυτταρολογικές εξετάσεις πτυέλων (αρνητικές)
- β) Δερμοαντίδραση Mantoux: αρνητική κατ' επανάληψη
- γ) Πτύελα για B. Koch: αρνητικά (3 δείγματα)
- δ) Βρογχοσκόπηση: Οιδηματική τρόπιδα τραχείας. Αριστερό και δεξιό βρογχικό δένδρο με τροπίδες οιδηματικές, βλεννογόνο λίαν οιδηματικό και κατά τόπους εξέρυθρο, στόμια ελεύθερα. Η είσοδος του αριστερού άνω είναι εστενωμένη λόγω πίεσης εκ των έξω, ενώ ο βλεννογόνος είναι διηθημένος, λίαν αιμορραγικός και παρουσιάζει λευκωπή μαζα με βλεννογόνο ανώμαλο, μετρίως αιμορραγικό απ' όπου ελήφθησαν ιστοτεμαχίδια (εικόνα 2). Τα στόμια του κορυφαίου του κάτω και του διαμέσου δεξιά ελέγχονται μετατοπισμένα προς τα κάτω λόγω πίεσης εκ των έξω.
- ε) Βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα (παθολογοανατομικά ευρήματα): Μακροσκοπικά: λεμφαδένας διαστάσεων 1,5 x 1 x 1 cm εξ όψης στις διατομές



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος. Αμφοτερόπλευρη διόγκωση πυλαίων και δεξιών παρατραχειακών λεμφαδένων μετά πνευμονικών διηθήσεων.

ομοιογενούς, σύστασης ελαστικής και χροιάς λευκόφαιης. Μικροσκοπικά: κατάργηση της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα λόγω διάχυτης ανάπτυξης μικρών, ομοιόμορφων λεμφοειδών κυττάρων. Λίγες σε αριθμό πυρηνοκίνησιες. Ανεύρεση σπανίων "παραανοσοβλαστών" καθώς και ελαχίστων "αυξητικών" κέντρων. Επέκταση των λεμφοειδών στοιχείων και στον περιλεμφαδενικό λιπώδη ιστό. Συμπερασματικά, πρόκειται για διάχυτο λεμφοκυτταρικό καλά διαφοροποιημένο μη-Hodgkin λέμφωμα. Το ενδεχόμενο ιστοικού υποστρώματος χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί με βάση τα μορφολογικά μόνο δεδομένα.

στ) Βιοψία βρογχικού βλεννογόνου.

Μακροσκοπικά: Επτα (7) ιστοτεμαχίδια, μεγαλύτερης διαμέτρου 0,1 – 0,4 εκ., χροιάς λευκοφαίου. Μικροσκοπικά: πυκνή διήθηση βρογχικού βλεννογόνου από ομοιόμορφα, μικρού μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα.

Η ιστολογική εικόνα του βρογχικού βλεννογόνου, συνεκτιμώμενη με εκείνη του λεμφαδένα, θεωρείται συνηγορούσα προς την κατεύθυνση διήθησης του βρογχικού βλεννογόνου από καλά διαφοροποιημένο μη-Hodgkin λέμφωμα.

ζ) Οστεομελική βιοψία.

Τα ιστολογικά ευρήματα της οστεομελικής βιοψίας, σε συνδυασμό και με τα υπόλοιπα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα συνηγορούν υπέρ χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας.

η) Αξονική τομογραφία θώρακα-άνω κοιλίας: Από τον κλασσικό έλεγχο των πνευμόνων δεν παρατηρείται χωροκατακτητική βλάβη. Από τον έλεγχο του πνευμονικού παρεγχύματος παρατηρούνται περιοχές με κατά τόπους ειδικές ινώδεις αλλοιώσεις. Από την μελέτη του μεσοθωρακίου παρατηρούνται πολλαπλές λεμφαδενικές διογκώσεις σ' όλες τις θέσεις αυτού.

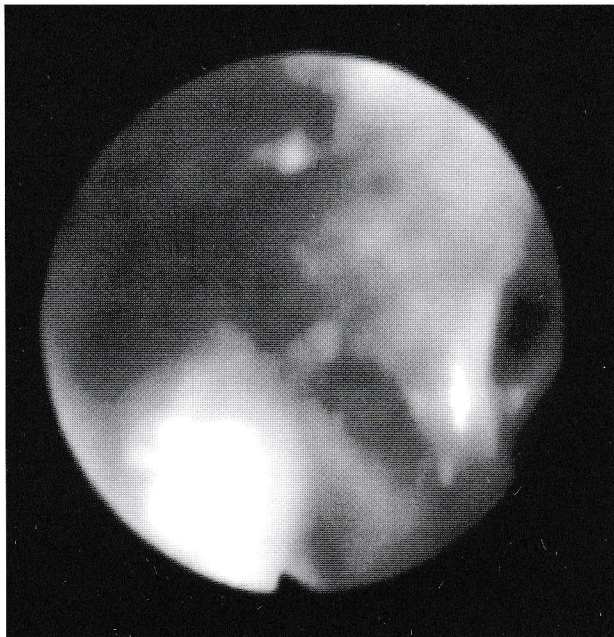
Διογκωμένοι λεμφαδεύς υπάρχουν και στις πνευμονικές πύλες και στις μασχαλιαίες κοιλότητες καθώς και στην περιοχή της ηπατικής πύλης. Σημειώνεται αύξηση των διαστάσεων του σπληνός. Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα από τον καρδιαγγειακό σχηματισμό. Συμπέρασμα: πολλαπλές λεμφαδενικές διογκώσεις στο μεσοθωράκιο, στις πνευμονικές πύλες, στις μασχαλιαίες κοιλότητες και στον παραορτικό χώρο. Αύξηση των διαστάσεων του σπληνός.

Τελική διάγνωση

Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία.

Συζήτηση

Όπως δείχνουν μελέτες σε νεκροτομικό υλικό, η συμμετοχή του θώρακα σε ασθενείς που πάσχουν από λευχαιμία δεν είναι σπάνια. Πιο συγκεκριμένα, η



Εικόνα 2. Αριστερός ανω λοβιαίος βρόγχος εστενωμένος ως εκ πίεσεως έξωθεν, λευκωπή μάζα εντός αυτού.

διήθηση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και των πυλών είναι το συχνότερο εύρημα και υπολογίζεται ότι συναντάται στο 50% περίπου όλων των τύπων λευχαιμίας. Σε ό,τι αφορά την πνευμονική εντόπιση, πάλι μετά από νεκροψίες ασθενών με λευχαιμία βρέθηκε ότι, ο συχνότερος τύπος λευχαιμίας που προκαλεί πνευμονικές διηθήσεις είναι η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Η συχνότητα που η ΧΛΛ προκαλεί πνευμονικές διηθήσεις κυμαίνεται μεταξύ 30–40% και είναι διπλάσια απ' ό,τι στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

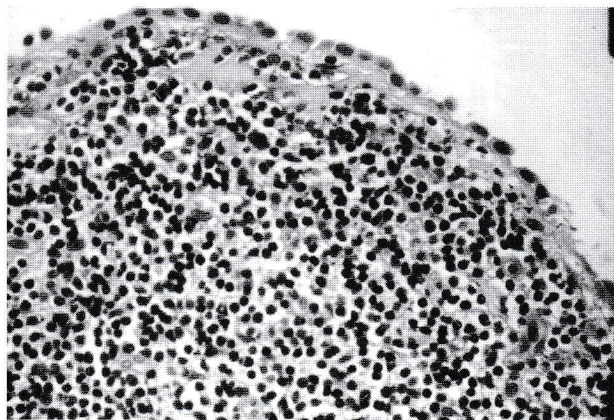
Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι πνευμονικές διηθήσεις δεν συνοδεύονται από κάποιο κλινικό εύρημα στους ασθενείς και πολλές φορές δεν προκαλούν λειτουργικές αλλοιώσεις.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα εκ των πνευμόνων, σύμφωνα με την βιβλιογραφία, είναι μαζικές διηθήσεις του διαμέσου ιστού διάχυτες ή με την μορφή οζιδίων. Τα οζίδια συνήθως κατανέμονται κατά μήκος των λεμφαγγείων. Οι διάχυτες διηθήσεις εμφανίζονται κι αυτές επιλεκτικά κατά μήκος των λεμφαγγείων. Οι ενδοβρογχικές διηθήσεις από τη νόσο και η ύπαρξη μάζας είναι σπανιότατο εύρημα κατά την βρογχοσκόπηση των ασθενών που πάσχουν από λευχαιμία. Αντίθετα, η βρογχοσκοπική εικόνα του παρούσιου ασθενούς έδειξε όχι μόνον την απλή πίεση των βρόγχων έξωθεν υπό των λεμφαδένων, αλλά και ενδοβρογχική διήθηση του βλεννογόνου από τη νόσο.

Η ΧΛΛ συνοδεύεται συχνότερα από τις άλλες μορφές λευχαιμίας, όχι μόνο από πνευμονικές διηθήσεις αλλά και από κλινική συμπτωματολογία του αναπνευστικού. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα είναι βήχας, δύσπνοια, θωρακικό άλγος, αιμόπτυση, υπεζωκοτική συλλογή.

Σε μία μόνο περίπτωση περιγράφεται η ύπαρξη διάχυτου συριγμού (wheezing) που πιθανόν οφείλεται σε διάχυτη διήθηση και στένωση των μικρών αεραγωγών.

Τα πιο συχνά ακτινολογικά ευρήματα είναι η διάγκωση των πυλαίων λεμφαδένων και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (περίπου το 25% των ασθενών, ενώ τα ποσοστά από τις νεκροψίες όπως αναφέρθη είναι διπλάσια). Δεύτερο σε συχνότητα εύρημα είναι η πλευρίτιδα συνήθως ετερόπλευρη. Η πλευρίτιδα μόνο σ' ένα ποσοστό 5% οφείλεται σε λευχαιμική διήθηση του υπεζωκότα. Η κυριότερη αιτία είναι η απόφραξη της λεμφικής οδού από τους διογκωμένους λεμφαδένες, η καρδιακή ανεπάρκεια ή η λοίμωξη. Το πιο συχνό ακτινολογικό εύρημα από τους πνεύμονες είναι οι εντοπισμένες ή οι διάχυτες πυκνώσεις που οφείλονται συνήθως σε πνευμονία, οίδημα ή αιμορραγία. Επί 60 ατόμων που υποβλήθηκαν σε νεκροψία, η ακτινολογική εικόνα της πυκνώσης αποδόθηκε κατά 74% σε αιμορραγία, 67% σε λοίμωξη, 57% σε οίδημα, ενώ μόνο 26% οφειλόταν σε λευχαιμική διήθηση. Οι λευχαιμικές διηθήσεις απεικονίζονται συνήθως ως αμφοτερόπλευρες δικτυωτές σκιάσεις που μοιάζουν πολύ με το διάμεσο οίδημα ή τη λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση. Από την ίδια μελέτη προκύπτει ότι οι πνευμονίες οφείλονταν κυρίως σε Gram(-) βακτηρίδια ενώ λιγότερο συχνά σε *Aspergillus*, *Candida* και διάφορους ιούς. Στην δική μας περίπτωση, δεν κατέστη δυνατόν να αποδειχθεί εάν



Εικόνα 3. Βρογχικός βλεννογόνος, διηθημένος από λεμφοειδή κύτταρα. (H-E x 100)

οι παρεγχυματικές πνευμονικές αλλοιώσεις οφείλονται σε διήθηση του παρεγχύματος από τη νόσο ή σε παλαιά φλεγμονή. Ο λόγος είναι ότι εφόσον η διάγνωση είχε τεθεί με απλούστερες μεθόδους (βρογχοσκόπηση, βιοψία λεμφαδένα, οστεομυελική), δεν κρίθηκε απαραίτητη η διαβρογχική βιοψία ή άλλες πλέον επεμβατικές μέθοδοι, διότι ούτε την διάγνωση θα άλλαζε ούτε την θεραπεία θα τροποποιούσε.

Η διάγνωση της λευχαιμίας στηρίζεται στην ανεύρεση λευχαιμικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων

είναι συνήθως αυξημένος αλλά σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι φυσιολογικός ή και ελαττωμένος. Η οστεομυελική βιοψία είναι απαραίτητη ιδίως για την διάγνωση των χρόνιων μορφών λευχαιμίας, όταν υπάρχει κλινική υποψία. Η υπογαμμασφαιριναιμία είναι συχνό εύρημα στην λευχαιμία και θεωρείται ως η κυρία αιτία για την ανάπτυξη των λοιμώξεων. Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων συνήθως είναι φυσιολογικές, ενώ όταν υπάρχει διάχυτη συμμετοχή του διάμεσου ιστού εμφανίζεται περιοριστική συνδρομή και ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fraser Pare: Diagnosis of diseases of the chest 1989; 2:1554 - 1558
2. D.E. Palosaari, T.V. Colby: Bronchiolocentric chronic lymphocytic leukemia. Cancer 1986; 58: 1695 - 1698.
3. W.L. Marsh, D.J.L. Bylund, V.C. Heath, M.J. Anderson: Osteoarticular and pulmonary manifestations of acute leukemia. Cancer 1986; 57: 385 - 390.
4. E.C. Kiatte, J. Yardley, E.B. Smith, R. Rohn, J.A. Campbell: The pulmonary manifestations and complications of leukemia. A J Roentgenol 1963; 89: 589 - 609.

Χρόνιος βήχας και πλευροδυνία σε νεαρή γυναίκα με αρτηρίτιδα Takayasu

Δ. ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΙΔΗΣ, Ο. ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ, Ν. ΦΙΛΙΠΠΟΥ, ΧΡ. ΣΤΑΜΠΕΛΟΥ, Ι. ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ, Θ. ΜΟΥΝΤΟΚΑ-ΛΑΚΗΣ

Παρουσίαση ασθενούς

Ιστορικό: Γυναίκα ηλικίας 24 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο για επίμονο ξηρό βήχα και δεξιά πλευροδυνία. Προ 5ετίας ετέθη, μετά απο εκτέλεση αορτογραφίας, η διάγνωση αρτηρίτιδας Takayasu (AT) χωρίς να λάβει αγωγή. Από 4μήνου παρουσιάζει επίμονο ξηρό βήχα, άλγος στο δεξιό πρόσθιο μεσοθωράκιο κατά διαστήματα και δύσπνοια μετά απο έντονη σωματική κόπωση. Ο βήχας δεν υποχώρησε με τη χορήγηση διαφόρων αντιβιοτικών και αντιβηχικών φαρμάκων, ενώ μερικές φορές η ασθενής παρουσιάζει και δεκατική πυρετική κίνηση. Η δερμοαντίδραση Mantoux έδειξε διάμετρο διήθησης 10 mm και ο απεικονιστικός έλεγχος θώρακα (ακτινογραφία και αξονική τομογραφία) απέβη παθολογικός (εικ. 2 και 3). Για τα παραπάνω η ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο για περαιτέρω έλεγχο και θεραπεία. Η ασθενής είναι γραμματεύς και χειρίζεται ηλεκτρονικό υπολογιστή, δεν καπνίζει και δεν πίνει οινοπνευματώδη ποτά. Από το ατομικό αναμνηστικό, εκτός από την AT, αναφέρονται συχνά επεισόδια κυνάγχης κατά την εφηβική ηλικία.

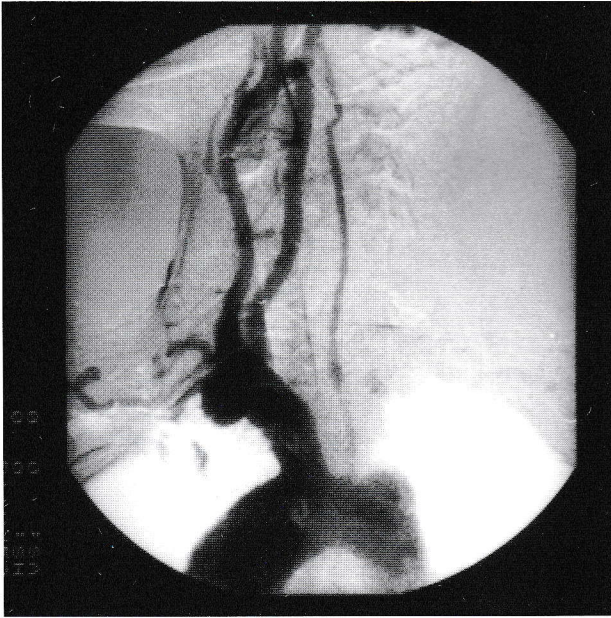
Οικογενειακό αναμνηστικό: ελεύθερο.

Αντικειμενική εξέταση: Ελαφρά ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων, διάχυτη μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο δεξιό ημιθωράκιο, φύσημα στη δεξιά τραχηλική (δεξιά καρωτίδα) και τη δεξιά υποκλείδιο χώρα, ήπιο συστολικό φύσημα στη βάση της καρδιάς. Ελάττωση σφύξεων κερκιδικής αρτηρίας δεξιά και εξάλειψη αριστερά, αρτηριακή πίεση 85/75 mmHg στο δεξιό άνω άκρο, αδύνατη η λήψη αριστε-

ρά, σφύξεις 85/min. Απο τα υπόλοιπα συστήματα τίποτα το αξιολογο.

Εργαστηριακά ευρήματα: Αιματοκρίτης 34%, λευκά αιμοσφαίρια 7.000 κ.κ.χ. (πολ. 61%, λεμφ. 26%, ηωσ. 5% και μον. 8%), αιμοπετάλια 355.000 κ.κ.χ., TKE 92 mm την 1η ώρα, σάκχαρο αίματος 100 mg/dl, ουρία 36 mg/dl, κρεατινίνη 1 mg/dl, SGOT 21 U/l, SGPT 13 U/l, αλκαλική φωσφατάση 82 U/l, γGT 16 U/l, LDH 143 U/l, χολερυθρίνη 0,8 mg/dl, λευκώματα ορού 8,5 gr/dl (αλβουμίνη 4,2 και σφαιρίνες 4,3 gr/dl), κάλιο και νάτριο ορού 5,1 mmol/l, 140 mmol/l, αντίστοιχα. HBsAg (-), CRP 70,3 mg/l, Latex RF < 20 IU/ml, ANA (-) Anca (-), νεοπλασματικοί δείκτες στα φυσιολογικά επίπεδα. Γενική ούρων κ.φ. Αέρια αίματος σε ηρεμία PO₂ 92 mmHg, PCO₂ 32 mmHg, pH 7,43, HCO₃⁻ 20,3 mmol/l, περίσσεια βάσεων -2,9 mmol/l. Καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια (-), εξέταση πτυέλων για β. Koch (-), κυτταρολογικές πτυέλων (-). Αντισώματα κατά EBV και CMV (-), ψυχροσυγκολλητίνες και κρουσφαιρίνες (-). Το ΗΚΓ έδειξε μικρού βαθμού υπερτροφία αριστεράς κοιλίας με εικονα strain.

Απεικονιστικές εξετάσεις: Ακτινογραφία θώρακα (εικ. 2). Στα όρια του μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου δεξιά ελέγχεται υποστρόγγυλη σκίαση με ανώμαλα όρια, μεγέθους περίπου 2 cm. Λιγότερο έντονη βρογχοαγγειακή σκιαγράφηση δεξιού πνεύμονα. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα (εικ. 3). Στο δεξιό πνεύμονα και στο έξω τμήμα του μέσου λοβού ελέγχονται μικρής έντασης (υποτομηματικής) περιφερικά διηθήματα σε επαφή με τον υπεζωκότα. Δεν παρατηρούνται παρεγχυματικές αλλοιώσεις στον αριστερό πνεύμονα. Σε ορισμένες τομές, ο κύριος κλάδος της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας φαίνεται να αποκόπτεται απότομα και δεξιά δεν διαγράφονται τα αγγεία του πνευμονικού παρεγχύματος. Μικρές διάσπαρτες κυψελιδικές σκιάσεις στην κορυφή του δε-



Εικόνα 1. Ενδοφλέβια ψηφιακή αγγειογραφία αορτικού τόξου και κλάδων αορτής (εκτελεσθείσα προ 4ετίας): εκ της ανωνύμου, δεξιάς κοινής καρωτίδας και δεξιάς σπονδυλικής αρτηρίας, που είναι ευρύτερη του συνήθους. Η αριστερή κοινή καρωτίδα είναι βαθιά, αλλά πολύ μικρού εύρους και ιδιαίτερα τα πρώτα 3 cm. Οι υποκλείδιες αρτηρίες είναι αποφραγμένες και το περιφερικό τμήμα της αριστερής πληρούται παλινδρομα από τη σύστοιχο σπονδυλική αρτηρία. Δεξιά παρατηρείται ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Ευρήματα συμβατά με αρτηρίτιδα Takayasu.

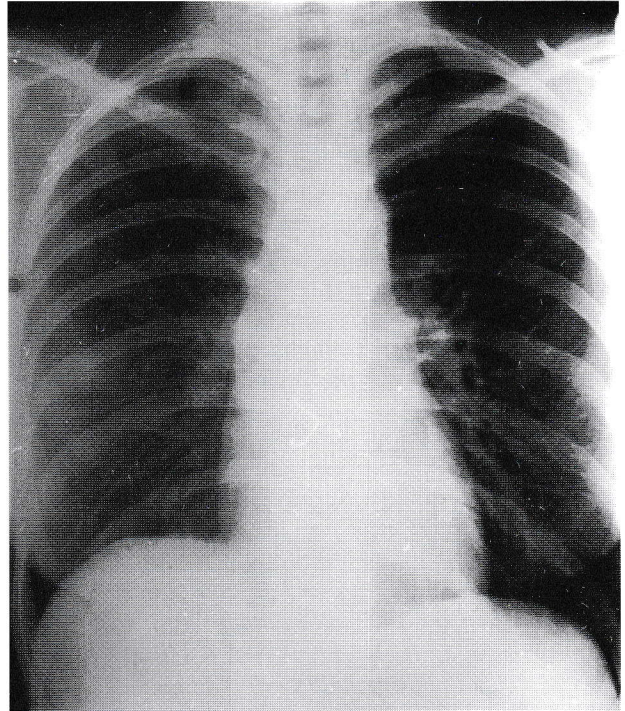
ξιού άνω λοβού. Διάταση της ανιούσας αορτής διαμέτρου περί τα 4 cm. Μικρή η διάμετρος της κατιούσας θωρακικής αορτής. Ανευρυσματική η απεικόνιση της ανωνύμου αρτηρίας. Δεν παρατηρούνται λεμφαδενικές διογκώσεις στο μεσοθωράκιο και στις πύλες. Δεν παρατηρείται υπεζωκοτική συλλογή. Το Triplex φλεβών των κάτω άκρων ήταν φυσιολογικό.

Διαφορική διάγνωση

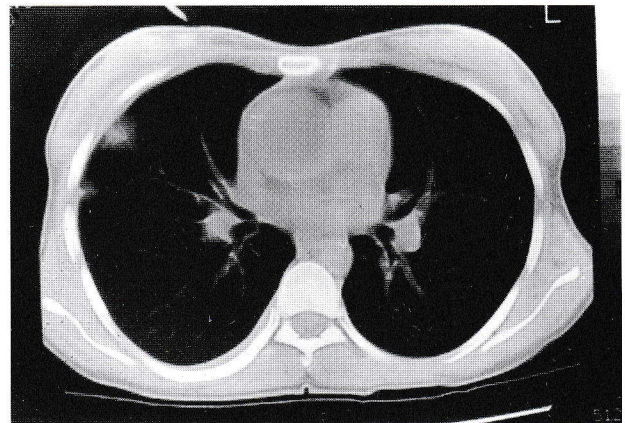
1. Πνευμονική λοίμωξη από κοινά μικρόβια, ιούς ή μυκόπλασμα.

Υπέρ: βήχας, πνευμονία πυρετός, πνευμονικές διηθήσεις.

Κατά: μακροχρόνιο ιστορικό (4 μήνες), αρνητικές καλλιέργειες πτυέλων, μη υποχώρηση συμπτωμάτων με τη λήψη αντιβιοτικών, απουσία ευρημάτων πύκνωσης κατά την ακρόαση των πνευμόνων, αρνητικός έλεγχος για αντισώματα κατά EBV και CMV και για ψυχροσυγκολλητίνες.



Εικόνα 2. Ακτινογραφία θώρακος: Υποστρόγγυλη σκίαση με ανώμαλα όρια, μεγέθους 2 cm περίπου στα όρια μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου δεξιά. Λιγότερο έντονη βρογχοαγγειακή σκιαγράφηση δεξιά.



Εικόνα 3. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος: Μικρής έκτασης περιφερικά διηθήματα σε επαφή με τον υπεζωκότα στο έξω τμήμα του μέσου λοβού.

2. Πνευμονική φυματίωση

Υπέρ: χρόνιος βήχας, δεκατική πυρετική κίνηση, θετική Mantoux, απεικονιστικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία του θώρακα.

Κατά: αρνητική εξέταση πτυέλων για οξεάντοχα βακτηρίδια, όχι τυπική ακτινολογική εικόνα.

3. Κακώθες νεόπλασμα (π.χ. λέμφωμα ή μεταστατικός καρκίνος)

Υπέρ: χρόνιος βήχας, αναιμία, αυξημένη ΤΚΕ, παρατενόμενη πυρετική κίνηση, πνευμονικές σκιάσεις.

Κατά: απουσία λεμφαδένων και αρνητικός έλεγχος μεσοθωρακίου με την αξονική τομογραφία, μικρή ηλικία ασθενούς (για μεταστατικό καρκίνωμα), αρνητικές κυτταρολογικές πτυέλων, αρνητικοί νεοπλασματικοί δείκτες, απουσία ευρημάτων από την εξέταση των άλλων συστημάτων.

4. Πνευμονικά εμβολικά επεισόδια

Υπέρ: βήχας, δύσπνοια και επεισόδια πλευροδυνίας, ιστορικό αγγειίτιδας, περιφερικές πνευμονικές σκιάσεις.

Κατά: νεαρή ηλικία, απουσία προδιαθεσικών παραγόντων πλην της αγγειίτιδας, απουσία υποξαιμίας, αιμοπτύσεων και ΗΚΓ αλλοιώσεων, μη λήψη αντισυλληπτικών, φυσιολογική τιμή LDH και φυσιολογικό Triplex φλεβών κάτω άκρων.

5. Αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος)

Υπέρ: πυρετός, αναιμία, αυξημένη ΤΚΕ, πνευμονικές σκιάσεις.

Κατά: απουσία συμπτωμάτων από αρθρώσεις και άλλα συστήματα, αρνητικός ανοσολογικός έλεγχος (ANA, RF).

6. Προσβολή κλάδων πνευμονικής αρτηρίας από αρτηρίτιδα

Υπέρ: το ιστορικό αρτηρίτιδας Takayasu, η κλινική εικόνα και τα κλινικοεργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα.

Κατά: η καλή σχετικά κατάσταση της ασθενούς, απουσία αιμοπτύσεων.

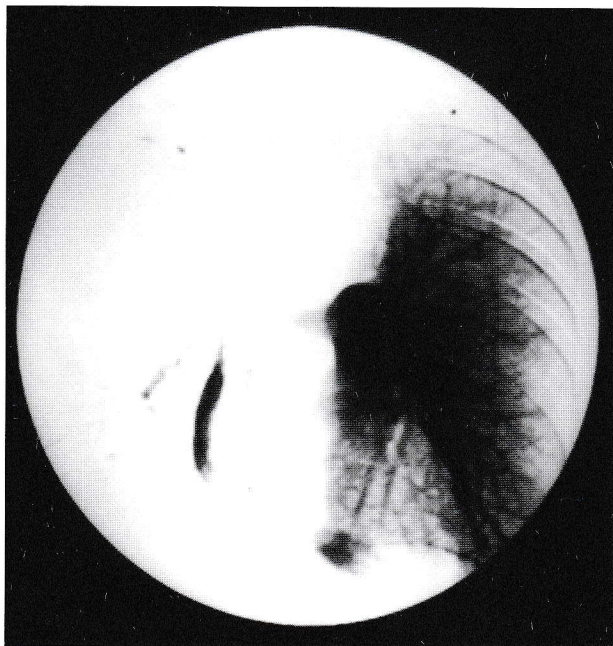
Διαγνωστικοί χειρισμοί

1. Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων με $3\text{ m Ci }^{99\text{m}}\text{Tc MAA}$ (εικ. 4): Παρατηρείται πλήρης έλλειψη αιμάτωσης του δεξιού πνεύμονα. Ο αριστερός πνεύμονας εμφανίζει ικανοποιητική αιμάτωση.

2. Ενδοφλέβια ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία πνευμονικής αρτηρίας (εικ. 5): Σημειώνεται μεγάλου βαθμού επιμήκης στένωση στο κεντρικό τμήμα της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Ο κορμός και ο αριστερός κύριος κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας απεικονίζονται χωρίς στενώσεις.



Εικόνα 4. Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων με Tc MAA (πρόσθια λήψη): Πλήρης έλλειψη αιμάτωσης του δεξιού πνεύμονα. Ο αριστερός πνεύμονας εμφανίζει ικανοποιητική αιμάτωση.



Εικόνα 5. Ενδοφλέβια DSA πνευμονικής αρτηρίας: Μεγάλου βαθμού επιμήκης στένωση στο κεντρικό τμήμα της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Ο κορμός και ο αριστερός κύριος κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας απεικονίζονται χωρίς στενώσεις.

Τελική διάγνωση

Αρτηρίτιδα Takayasu με προσβολή και απόφραξη της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας.

Πορεία νόσου και θεραπευτική αγωγή

Η ασθενής άρχισε αγωγή με πρεδνιζολόνη από το στόμα σε δόση 1 mg/Kgr βάρους την ημέρα και παράλληλα χορηγήθηκαν και 6 ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης (ώση 750 mg κάθε μήνα για 6 μήνες). Τα συμπτώματα της ασθενούς υποχώρησαν με την έναρξη της αγωγής, ο αιματοκρίτης και η ΤΚΕ επανήλθαν σύντομα σε φυσιολογικά επίπεδα, οι πνευμονικές διηθήσεις υποχώρησαν, ο σφυγμός ήταν ψηλαφητός στην αριστερή κερκιδική αρτηρία, ενώ παρέμεινε, πολύ μικρού βαθμού όμως, μείωση της έντασης του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο δεξιό ημιθώρακιο σε σχέση με το αριστερό. Δέκα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας η ασθενής λαμβάνει 15 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως και δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα.

Συζήτηση

Η αρτηρίτιδα Takayasu (σύνδρομο αορτικού τόξου ή άσφυγη νόσος) είναι μια χρόνια κοκκιωματώδης φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει κυρίως μεγάλο μεγέθους αγγεία, όπως η αορτή και οι κύριοι κλάδοι της¹⁻⁴. Χαρακτηριστικά προσβάλλονται αγγεία με ελαστικό τοίχωμα και η αρχική φλεγμονώδης διεργασία αφορά όλη την έκταση του αγγειακού τοιχώματος. Προσβάλλονται κυρίως νέες γυναίκες και εμφανίζεται πιο συχνά σε χώρες της Ανατολής και της Αφρικής²⁻⁴. Η νόσος εξελίσσεται και εισέρχεται στο χρόνιο στάδιο, όπου αναπτύσσεται ίνωση με σχηματισμό στενώσεων και ανευρυσμάτων²⁻⁵. Κατά το αρχικό στάδιο της νόσου (συστηματικό ή φλεγμονώδες στάδιο) οι ασθενείς με αρτηρίτιδα Takayasu εμφανίζουν μη ειδικά συμπτώματα, όπως πυρετό, καταβολή δυνάμεων, απώλεια βάρους, μυαλγίες, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα και νυκτερινούς ιδρώτες. Επεισόδια πλευροδυνίας, περικαρδίτιδα και δερματικές βλάβες, που μοιάζουν με πολύμορφο ή οζώδες ερύθημα έχουν επίσης περιγραφεί κατά το στάδιο αυτό^{1,7}. Το αρχικό στάδιο της AT διαρκεί περίπου έναν ή λίγους μήνες και τα συμπτώματά του προσδευτικά υποχωρούν^{1,8}. Το δεύτερο κλινικό στάδιο της AT (χρόνιο ή ισχαιμικό στάδιο) χαρακτηρίζεται κλινικά από εκδηλώσεις που είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας διαφόρων οργάνων. Η χρονική περίοδος που μεσολαβεί μεταξύ των δύο κλινικών σταδίων ποικίλλει από λίγους μήνες μέχρι δεκαετίες⁹. Οι κλινικές εκδηλώσεις

στο δεύτερο στάδιο ποικίλλουν. Μερικοί ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, ενώ σε άλλους το στάδιο αυτό μπορεί να εκδηλωθεί οξείως με κακοήθη υπέρταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια⁴. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν διαλείπουσα χλωρότητα των άνω άκρων, ελάττωση ή εξάλειψη των σφύξεων στην κερκιδική αρτηρία και φυσημάτα των αγγείων του τραχήλου ή στην αορτή και τον ανώτερο κορμό¹⁻⁴. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις ενηλίκων ασθενών και παιδιών με AT. Σε ασθενείς με κλινική υπόνοια AT η διάγνωση επιβεβαιώνεται αγγειογραφικά (αορτογραφία) (πίνακας 2).

Η ακτινολογική μελέτη του θώρακα βοηθά σημαντικά στη διάγνωση της AT. Ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα που υποδηλώνουν AT περιλαμβάνουν διεύρυνση του αορτικού τόξου, αποπιάνωση

Πίνακας 1. Κυριότερες εκδηλώσεις αρτηρίτιδας Takayasu⁴

	Ενήλικες (41) %	Παιδιά (19) %
Φυσημάτα	83	74
Διαλείπουσα χλωρότητα άκρων	81	47
Ελάττωση ή εξάλειψη κερκιδικού σφυγμού	63	53
Μυοσκελετικές εκδηλώσεις	51	58
Διαφορά στις τιμές αρτηριακής πίεσης στα αντίθετα άκρα	51	37
Γενικά συμπτώματα (π.χ. πυρετός, καταβολή, απώλεια βάρους)	39	53
Κεφαλαλγία	42	42
Ζάλη, ίλιγγος	37	32
Υπέρταση	34	32
Καρπιτιδία	29	37

Πίνακας 2. Αγγειογραφικά ευρήματα στην αρτηρίτιδα Takayasu⁴

Προσβληθείσα αρτηρία	Ενήλικες (41) %	Παιδιά (19) %
Αορτή	61	74
Αορτικό τόξο και/ή αορτική ρίζα	37	32
Κοιλιακή αορτή	39	63
Θωρακική αορτή	15	21
Υποκλείδιος αρτηρία	93	95
Κοινή καρωτίδα	54	68
Νεφρική αρτηρία	34	47
Σπονδυλική αρτηρία	29	47
Ανώμαλος αρτηρία	22	37
Μασχαλιαία αρτηρία	22	16
Κοιλιακός άξονας	17	21
Άνω μεσεντέριος αρτηρία	15	26
Κοινή λαγόνιος αρτηρία	12	26

* Οι βλάβες περιλαμβάνουν στένωση του αυλού, ανώμαλο τοίχωμα, διάταση του αγγείου ή σχηματισμό ανευρυσμάτων.

Πίνακας 3. Ακτινολογικά ευρήματα σε 166 ασθενείς με αρτηρίτιδα Takayasu⁴

Μεγαλοκαρδία	47%
Αγωμαλία κατιούσας αορτής	45%
Φυσιολογικά ευρήματα	37%
Αποπύκνωση αορτής	17%
Πνευμονικό οίδημα	6%
Εντομές πλευρών	6%
Υπεζωκοτική συλλογή	4%

του αορτικού τοιχώματος, ανώμαλη κατιούσα αορτή, μεγαλοκαρδία και παρουσία εντομών στο κάτω χείλος των πλευρών λόγω ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορία^{5,10}. (πίνακας 3). Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι μη ειδικά και στο πρώτο στάδιο της νόσου αντανακλούν την οξεία φλεγμονώδη διεργασία. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένη στους περισσότερους ασθενείς και προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της νόσου ελαττώνεται. Στη γενική εξέταση αίματος διαπιστώνεται ελαφρά ή μέτρια ορθοκυτταρική υπόχρωμη ή ορθόχρωμη αναιμία και ελαφρά λευκοκυττάρωση¹¹. Συχνά οι ανοσοσφαιρίνες του ορού είναι αυξημένες, αλλά δεν διαπιστώνεται η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα και αντιπυρηνικών αντισωμάτων¹².

Αν και οι πνευμονικές αρτηρίες δεν αποτελούν κλάδους της αορτής, μπορεί να προσβληθούν και αυτές στην ΑΤ. Υποστηρίζεται ότι η συχνότητα προσβολής των πνευμονικών αρτηριών φθάνει έως και το 50% των περιπτώσεων¹³. Έκπληξη προκαλεί το γεγονός ότι στις περιπτώσεις που διαπιστώνεται αγγειογραφικά ή ιστολογικά προσβολή της πνευμονικής αρτηρίας, λίγοι μόνο ασθενείς είχαν κλινικά σημαντικά συμπτώματα από το αναπνευστικό και αντικειμενικά ευρήματα^{6,13,14}. Στο αρχικό φλεγμονώδες στάδιο τα πνευμονικά συμπτώματα είναι μη ειδικά, όπως βήχας παραγωγικός ή μη παραγωγικός, πλευριτικό και περικαρδιακό άλγος. Η ορογονίτιδα μπορεί να συνοδεύεται από ήχο υπεζωκοτικής ή περικαρδιακής τριβής. Καθώς η αγγειίτιδα προσβάλλει τα πνευμονικά αγγεία, μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα, όπως δύσπνοια, πλευροδυνία, αίσθημα προκάρδιων παλμών, κυάνωση, αιμόπτυση, καθώς και συμπτώματα και σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας^{6,8,10,15}. Οι παραπάνω εκδηλώσεις μπορεί να οφείλονται, εκτός από την προσβολή των πνευμονικών αγγείων, και σε νόσο της καρδιάς ή της αορτής, περιλαμβανομένης της αορτίτιδας και της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας. Οι αρτηριακοί πνευμονικοί κλάδοι που προσβάλλονται ποικίλλουν σε μέγεθος, από την κύρια πνευμονική αρτηρία μέχρι τους υποτμηματικούς κλά-

δους¹³ και οι βλάβες περιλαμβάνουν στένωση, απόφραξη του αγγείου και ανωμαλίες του αγγειακού τοιχώματος⁵. Σε εντοπισμένες αγγειακές βλάβες μπορεί να επέλθει απόφραξη προκαλώντας τμηματικά πνευμονικά έμφρακτα^{8,15}. Με το μηχανισμό αυτό μπορούν να ερμηνευθούν οι περιφερικές πνευμονικές διηθήσεις που παρατηρήθηκαν στην ακτινογραφία και τη CT θώρακα της ασθενούς μας και προφανώς αποτελούν πνευμονικά έμφρακτα. Η γενικευμένη προσβολή των πνευμονικών αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά¹⁵⁻¹⁷. Διάμεση ίνωση με υποξαιμία αποτελεί σπάνια επιπλοκή της ΑΤ¹⁸. Στην ακτινογραφία θώρακα μπορεί να διαπιστωθεί έντονη προβολή ή διάταση του κύριου πνευμονικού αρτηριακού κλάδου, διόγκωση της δεξιάς κοιλίας, διεύρυνση του μεσοθωρακίου ή σπανιότερα πνευμονικά διηθήματα^{10,13,14}. Το σπινθηρογράφημα αερισμού – αιμάτωσης πνευμόνων μπορεί να δείξει ελλείμματα, αν έχει συμβεί απόφραξη τμηματικού κλάδου¹⁵.

Παρά τη συχνή απουσία συμπτωμάτων, η προσβολή πνευμονικών αγγείων έχει κακή πρόγνωση^{1,8}. Η θεραπεία βασίζεται στη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη σε δόση 1 mg/Kgr την ημέρα), ιδίως κατά το αρχικό φλεγμονώδες στάδιο. Μετά την ανάπτυξη ίνωσης του αγγειακού τοιχώματος οι βλάβες δεν είναι πια αναστρέψιμες. Το ποσοστό απάντησης των ασθενών στα κορτικοστεροειδή ποικίλλει^{6,10}. Ενα 20–40% των ασθενών με ΑΤ δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με στεροειδή και μπορεί να χρειασθεί η προσθήκη κυτταροτοξικών φαρμάκων, όπως η κυκλοφωσφαιμίδη⁶. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι στο 80% των ασθενών με ΑΤ που έλαβαν μεθοτρεξάτη (10–25 mg την εβδομάδα) σημειώθηκε ύφεση της νόσου και ήταν δυνατή η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών ή και η διακοπή τους σε μερικούς από τους ασθενείς αυτούς¹⁹. Χειρουργική θεραπεία των αγγειακών βλαβών σε περιοχές πλην του πνεύμονα (επεμβάσεις διαστολής, τοποθέτηση παρακαμπτηρίων μοσχευμάτων, εκτομή βλαβών) επιχειρείται σε διάφορα ιατρικά κέντρα με επιτυχία, είναι όμως τεχνικά δύσκολη στον πνεύμονα. Έχει επιχειρηθεί όμως σε επιλεγμένους ασθενείς με πνευμονικές βλάβες περιοριζόμενες στους κυρίους κλάδους των πνευμονικών αρτηριών^{20,21}.

Η περίπτωση της ασθενούς που περιγράφηκε τονίζει τους κινδύνους που περικλείει η πρώιμη διακοπή της θεραπείας της ΑΤ με στεροειδή. Οι ασθενείς με ΑΤ πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να ελέγχονται προσεκτικά για την ανάπτυξη επιπλοκών από τους πνεύμονες, μιας και στην περίπτωση αυτή, ειδικά συμπτώματα μπορεί να απουσιάζουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mathews S, Cupps TR. Systemic vasculitis. In Cannon GW, Zimmerman GA (eds). *The Lung in Rheumatic Diseases. Lung Biology in Health and Disease, Volume 45*. New York, Marcel Dekker 1990; 329–350.
2. Lie JT. Takayasu's arteritis. In Churg A, Churg J (eds). *Systemic Vasculitides*. New York, Igaku-Shoin 1991; 159–179.
3. Chakravarty K, Scott DGI. Large-vessel vasculitis. In Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN (eds). *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford, Oxford University Press 1993; 873–883.
4. Kerr G. Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6:32–38.
5. Yamato M, Lecky JW, Hiramatsu K, Kohda E. Takayasu's arteritis: radiographic and angiographic findings in 59 patients. *Radiology* 1986; 161: 329–334.
6. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parillo JE et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103:121–126.
7. Vinijchaikul K. Primary arteritis of the aorta and its main branches (Takayasu's arteriopathy). A clinicopathologic autopsy study of 8 cases. *Am J Med* 1967; 93:15–27.
8. Bonventure MV. Takayasu's disease revisited. *NY State J Med* 1970; 74:1960–1967.
9. Strachan RW, Wigzell FW, Anderson JR. Locomotor manifestations and serum studies in Takayasu's arteriopathy. *Am J Med* 1966; 40: 560–568.
10. Lupi-Herrera E, Sanchez Torres G, Marcushamar J et al. Takayasu's arteritis: clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94–103.
11. Nakao K, Ikeda M, Kimata S et al. Takayasu's arteritis. Clinical report of 84 cases and immunological studies of 7 cases. *Circulation* 1967; 35:1141–1155.
12. Asherson RA, Asherson GL, Schrire V. Immunological studies in arteritis of the aorta and great vessels. *BMJ* ,1968, 3: 589–590.
13. Lupi E, Gustavo Sanchez T, Horwitz S, Efrén Gutierrez F. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest*,1975, 67: 69–74.
14. Hall S, Barr W, Lie JT et al. Takayasu's arteritis: a study of 32 North American patients. *Medicine*,1985, 64: 89–98.
15. Kawai C, Ishikawa K, Kato M. Pulmonary pulseless disease. Pulmonary involvement in so-called Takayasu's disease. *Chest*,1978, 73: 651–657.
16. Ishikawa K. Natural history and occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation* 1978; 57: 27–35.
17. Lande A, Bard R, Bole P, Guarnacci M. Aortic arch syndrome (Takayasu's arteritis). Arteriographic and surgical considerations. *Cardiovasc Surg* 1978; 19: 507–513.
18. Strachan RW. The natural history of Takayasu's arteriopathy. *Q J Med* 1964; 129: 57–69.
19. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu's arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 578–582.
20. Moore JW, Reardon MJ, Cooley DA, Vargo TA. Severe Takayasu's arteritis of the pulmonary arteries: report of a case with successful surgical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 369–373.
21. Chauvand S, Mamce L, Brunewald P et al. Takayasu's arteritis with bilateral pulmonary artery stenosis. Successful surgical correction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 246–250.

ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

Aerolin[®]
Σαλβουταμόλη

Flixotide[®]
Φλουτικαζόνη

Serevent[®]
Σαλμετερόλη



GENESIS

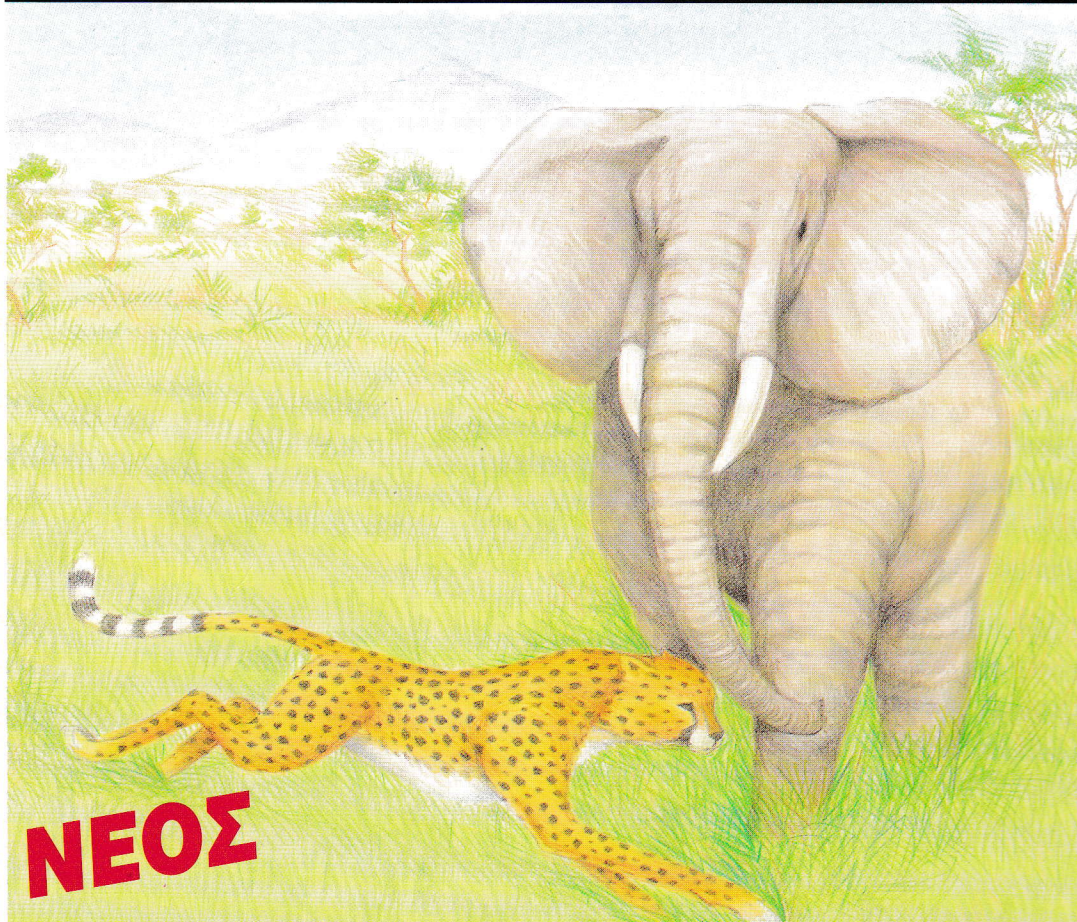
**Ελεγχος του άσθματος με φάρμακα
που υπερέχουν και δυνατότητα
επιλογής της κατάλληλης συσκευής**



ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ

ΤΩΡΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ και ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ



ΝΕΟΣ

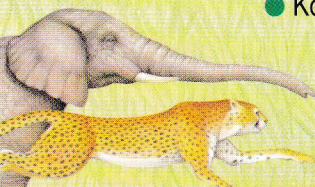
ΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ..

B Berovent®
 ιπρατρόπιο - σαλβουταμόλη

Το ΝΕΟ Βρογχοδιασταλτικό Berovent® είναι το μοναδικό προϊόν που συγχρόνως εξασφαλίζει:

- Μεγαλύτερη Βρογχοδιαστολή
- Καλύτερο Έλεγχο των συμπτωμάτων
- Γρήγορη Έναρξη Δράσης
- Μεγαλύτερη Διάρκεια Κάλυψης
- Αύξηση της Ανακούφισης χωρίς Αύξηση της Δόσης
- Μεγάλη Ασφάλεια
- Καλύτερη Συμμόρφωση και Ποιότητα Ζωής

**2-3 ΕΙΣΠΝΟΕΣ
 Χ 4 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ**



..ΓΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ ΠΟΥ ΔΙΑΡΚΕΙ



Σύνθεση: Το Berovent® είναι αερόλυμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Το Berovent® είναι ένας συνδυασμός ipratropium bromide και salbutamol sulphate. Κάθε δόση περιέχει: 21 mcg ipratropium bromide monohydrate (ισοδυναμεί με 20 mcg ανύδρου ipratropium bromide) και 120 mcg salbutamol sulphate.

Αντενδείξεις: Το Berovent® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε εκ των συστατικών του, ή στην ατροπίνη ή τα παράγωγά της. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις χρήσεως:** Οφθαλμικές επιπλοκές. Έχουν αναφερθεί σπανίως οφθαλμικές επιπλοκές όπως μυδρίαση, θάμβος οράσεως και άλγος οφθαλμών, όταν το περιεχόμενο των aerosols ελεγχόμενης δόσεως τα οποία περιέχουν ipratropium bromide, ψεκασθούν κατά λάθος στους οφθαλμούς. Χρειάζεται προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή του φαρμάκου, με τους οφθαλμούς. Σε αντίθετη περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την ορθή χρησιμοποίηση του Berovent®. Το Berovent® πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου έναντι της ωφέλειας, ιδίως όταν χορηγείται σε δόσεις υψηλότερες των συνιστωμένων, στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ταχυαρρυθμία, μη επαρκώς ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, πρόσφατο εμφραγμα του μυοκαρδίου, και/ή σοβαρές οργανικές παθήσεις της καρδιάς ή των αγγείων, υπερθυροειδισμός, ανεπάρκεια στεφανιαίων, υπέρταση, επιληψία, υπερτροφία προστάτη. Εάν σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, εξαιτίας κακού χειρισμού η δραστική ουσία έλθει σε επαφή με τους οφθαλμούς, μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθούν σταγόνες που προκαλούν μύση. Σε περίπτωση οξείας, ταχέως επιδεινούμενης δύσπνοιας (δυσκολία στην αναπνοή), απαιτείται άμεση επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό. **Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασεως:** Οι β-αδρενεργικοί παράγοντες, τα παράγωγα των ξανθινών και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν τη δράση του Berovent®. Η ταυτόχρονη χορήγηση των άλλων β-συμπαθητικομιμητικών, συστηματικών απορροφούμενων αντιχολινεργικών και παραγώνων της ξανθίνης μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Δυναμικός σοβαρή ελάττωση της δράσεως του Berovent® μπορεί να εμφανισθεί επί ταυτόχρονου χορηγήσεως β-αποκλειστών. Οι αντιχολινεργικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. **Κύηση και Γαλουχία:** Δε συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω πιθανής τερατογένεσης. Καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, η τυχόν χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να εκτιμηθεί από άποψη απόδοσης, σε σχέση με το δυνητικό κίνδυνο από την χρησιμοποίησή του. Παρά την έλλειψη επαρκών στοιχείων η χρήση της salbutamol αμέσως πριν τον τοκετό, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της πιθανής ανασταλτικής της δράσης στη συστατικότητα του μωμητρίου. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Όπως και με άλλους β-αγωνιστές, οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Berovent® είναι ο λεπτός τρόμος των σκελετικών μυών και η νευρική κούραση, ενώ οι λιγότερο συχνές είναι ταχυκαρδία, ζάλη, αίσθημα παλμών ή κεφαλαλγία, ιδίως επί υπερτασικών ασθενών. Έχουν αναφερθεί απίνια, ίλιγγος, ναυτία, έμετος, έκτακτες συστολές, αρρυθμία, στηθάγχη, αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σπανιότερες περιπτώσεις αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, έχουν αναφερθεί. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς, (βλ. ειδικές προφυλάξεις). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν τοπικές αντιδράσεις όπως ξηρότητα του στόματος, ερεθισμός του φάρυγγα ή αλλεργικές αντιδράσεις. Όπως και με άλλα βρογχοδιασταλτικά, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις βήχας, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράδοξος βρογχοσπασμός. Η χρησιμοποίηση αντιχολινεργικών φαρμάκων (π.χ. του ipratropium bromide), μπορεί να επιστεύσει την κατακράτηση των ούρων, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη των ουροφόρων οδών. **Συσκευασία:** Αερόλυμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Συσκευή των 10ml (200 δόσεις). Αρ. αδ. κυκλ.: 230/19.7.95

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77 93 777
 Όλα τα φάρμακα πρέπει να φυλάγονται με προσοχή και σε θέση απρόσιτη για τα παιδιά.
 ΛΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 4.005 δρχ.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΓΑΛΛΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ Boehringer Ingelheim France

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
 Ελληνικού 2, 167 77 Ελληνικό (Αθήνα)
 Τηλ.: 89 83 300