

# ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 70 ΤΕΥΧΟΣ 2 - 2008

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 70 NUMBER 2 - 2008



*Εις μνήμην*  
**N. ΕΞΑΡΧΟΥ**

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2008 ΤΟΜΟΣ 70 ΤΕΥΧΟΣ 2 ΣΕΛ. 93-164

**NOSOKOMIAKA CHRONIKA**  
Official publication of the Scientific Society  
of Evangelismos Hospital

**ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ**

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ  
 «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα  
 Τηλ.: 210 7201744, Fax: 210 7253912  
 e-mail: sseh@evaggelismos-hosp.gr  
 site: www.sseh.gr - www.sseh.org

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ  
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ**
**ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

**ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

**ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ**

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχάλης

**ΤΑΜΙΑΣ**

ΒΡΥΩΝΗΣ Ευάγγελος

**ΜΕΛΗ**

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος

ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΠΠΑ Ελένη

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

**ISSN 0369-5700****ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχάλης

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος

ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία

ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΦΑΝΟΥΡΓΙΑΚΗΣ Παναγιώτης

**ΕΚΤΥΠΩΣΗ**

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 30 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €

Συνδρομές εξωτερικού 40 €

Φοιτητές 20 €

**Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:**

Θ. Αποστόλου

Νοσοκομείο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**
**ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 2**  
**2008**
**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ	97
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	
Ι. Μπελλένης	98
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
<b>Νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα</b>	
Θ. Αργυράκος, Δ. Ροντογιάννη	99
<b>Νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα</b>	
Α.Γ. Δούντσης	111
<b>Βρογχοκυψελδικός καρκίνος του πνεύμονα: απεικονιστικά ευρήματα και διαφοροδιάγνωση</b>	
Δ.Ν. Ξεφαρξος	123
<b>Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου του πνεύμονος και στεφανιαίας νόσου</b>	
Β. Παναγιωτακόπουλος, Μ. Αργυρίου	127
<b>Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα σταδίου III - Χειρουργική αντιμετώπιση</b>	
Α. Χατζημιχάλης, Α. Αντωνίου, Ν. Μπαλταγιάννης	132
<b>Ιδιαιτερότητες χειρουργικής αντιμετώπισης των νευροενδοκρινικών όγκων του πνεύμονος</b>	
Χ. Ζήσης	136
<b>Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις</b>	
Κ. Ρωμανά	144
<b>Σύγχρονες απόψεις για τη θέση της χημειοπροφυλάξεως στο καρκίωμα του πνεύμονα</b>	
Μ.Μ. Βασλαματζής	152
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	159
ΛΥΣΕΙΣ	160
ΠΡΟΣΕΧΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ	162
THE LANCET	163

## Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

**1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ.** Στα “Νοσοκομειακά Χρονικά” δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

**Ανασκοπήσεις,** από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

**Πρωτότυπες εργασίες,** βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύσιμα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

**Κλινικές μελέτες,** για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

**Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις,** για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίασης και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

**Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα,** για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

**Άρθρα σύνταξης,** για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευμένων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

**Επίκαιρα θέματα,** για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

**Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις,** κατά την κρίση της Σύνταξης.

**Ειδικά θέματα,** που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

**Γράμματα αναγνωστών,** πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιεύσιμη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

## 2. ΆΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις “Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις”, στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγραφείς

μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιαδώς στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γι’ αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περιληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευση της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπροσωπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς System International (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

**OWNER - PUBLISHER**  
 SCIENTIFIC SOCIETY OF EVANGELISMOS HOSPITAL  
 45, Ipsilantou Str., 106 76 Athens, GREECE  
 Tel.: 210 7201744, Fax: 210 7253912  
 e-mail: sseh@evaggelismos-hosp.gr  
 site: www.sseh.gr - www.sseh.org

**BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY**

**PRESIDENT**

APOSTOLOU Theofanis

**VICE PRESIDENT**

YFANTI Georgia

**SECRETARY**

VASLAMATZIS Michael

**TREASURER**

VRIONIS Evangelos

**MEMBERS**

ZISIS Charalampos

KARAKALOS Dimitrios

PAPASTERIADES Chrysa

PAPPA Eleni

PARARA Myrsini

**ISSN 0369-5700**

**EDITOR IN CHIEF**

VASLAMATZIS Michael

**VICE EDITOR IN CHIEF**

APOSTOLOU Theofanis

**ASSOCIATE EDITOR**

SAMARKOS Michael

**EDITORIAL BOARD**

ALEVIZOPOULOS Nektarios

FANOURGIAKIS Panagiotis

KAPIRIS Stylianos

KARAKASIS Dimitrios

PAPADAKI Theodora

PAPASTERIADES Chrysa

PARARA Myrsini

PETRAKI Constantina

PLATSOUKA Evangelia

POLITIS Emmanouel

SKYLAKAKI Maria

TZANELA Marinella

VIAZIS Nikolaos

**PRODUCTION**

TECHNOGRAMMA

12, Markou Avgeri str.

GR-153 43 Ag. Paraskevi

Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Annual subscription in Greece 30 €

Societies - Organisations 50 €

Annual subscription for other countries 40 €

Students 20 €

**Executive Editor:**

M.M. VASLAMATZIS

"EVANGELISMOS" HOSPITAL

# NOSOKOMIACA CHRONIKA



VOLUME 70, NUMBER **2**  
 2008

## CONTENTS

A QUICK LOOK AT NOSOKOMIACA CHRONIKA	97
PREFACE	
I. Bellenis	98
REVIEWS	
<b>Neuroendocrine neoplasms</b>	
T. Argyrakos, D. Rondogianni	99
<b>Neuroendocrine tumors of the lung</b>	
A.G. Dountsis	111
<b>Bronchoalveolar carcinoma of the lung: radiological findings and differential diagnosis</b>	
D.N. Exarhos	123
<b>Surgical Treatment of Lung Cancer and Coronary Artery Disease</b>	
V. Panagiotakopoulos, M. Argiriou	127
<b>NSCLC stage III - surgical treatment</b>	
A. Chatzimichalis, A. Antoniou, N. Baltagiannis	132
<b>Particularities in the surgical management of the neuroendocrine tumors</b>	
C. Zisis	136
<b>Oxygen free radicals injury during myocardial ischaemia</b>	
K. Romana	144
<b>The role of chemoprevention in lung cancer</b>	
M.M. Vaslamatzis	152
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	159
ANSWERS	160
FORTHCOMING CONGRESSES	162
THE LANCET	163

## Οδηγίες για τους συγγραφείς

**ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:** Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περιληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περιληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περιληψη, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και τις λέξεις ευρετηρίου στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions, key words.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα

ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε<sup>10</sup>” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

### ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΙΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

## **ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**

Το τεύχος του περιοδικού μας που κρατάτε στα χέρια σας –2<sup>ο</sup> για το 2008- έχει την ιδιαιτερότητα ότι είναι αφιερωμένο στον Ν. Έξαρχο, πρώην Διευθυντή της Θωρακοχειρουργικής Κλινικής του «Ευαγγελισμού» και για το λόγο αυτό και το περιεχόμενο του έχει προσαρμοσθεί ανάλογα. Τα άρθρα που υπάρχουν σε αυτό κατανέμονται σε δυο ενότητες:

- Η πρώτη ενότητα αφορά τον καρκίνο του πνεύμονα και στα πλαίσια της μπορείτε να διαβάσετε:

- Ποια είναι τα απεικονιστικά ευρήματα και τα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα σε μια σχετικά σπάνια μορφή, τον κυψελιδικό καρκίνο (σημειώνουμε ότι το άρθρο αυτό υπογράφεται από το γιο του τιμώμενου).

- Τι μπορεί να προσφέρει η χημειοπροφύλαξη (με βιταμίνες ή άλλες ουσίες) στην πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα.

- Τι βοήθεια μπορεί να προσφέρει η χειρουργική σε σχετικά προχωρημένο στάδιο μη μικροκυτταρικού καρκίνου.

- Πώς αντιμετωπίζονται οι σχετικά σπάνιες περιπτώσεις όπου απαιτείται συγχρόνως επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα και στεφανιαία νόσο.

- Η δεύτερη ενότητα αναφέρεται στους νευροενδοκρινικούς όγκους του πνεύμονα και στα πλαίσια της μπορείτε να διαβάσετε:

- Ποια είναι τά ιστολογικά χαρακτηριστικά τους και πώς καθορίζεται ο βαθμός κακοήθειάς τους.

- Ποια είναι τα κλινικά χαρακτηριστικά τους και πώς διαμορφώνονται οι βασικές αρχές για την αντιμετώπιση τους.

- Ποιες ξεχωριστές δυσκολίες αντιμετωπίζει ο χειρουργός στην προσέγγιση τους και τι πρέπει να προσέξει ιδιαίτερα.

- Και τέλος, ένα διαφορετικό άρθρο στο ίδιο πεδίο ενδιαφερόντων: ποιος είναι ο ρόλος των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στις δυσάρεστες επιπλοκές που μερικές φορές ακολουθούν τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Αυτά για τώρα. Ραντεβού στο επόμενο τεύχος των Ν.Χ.

**Α.Γ.Γ.**

## **ΠΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **Ι Μπελλένης**

Πέρασαν ήδη χρόνια από την εκδημία του προκατόχου μου Διευθυντού του Τμήματός μας Νικολάου Έξαρχου. Οι μνήμες και οι στιγμές που ζήσαμε στα 12 χρόνια που συνεργαστήκαμε (1986-1997) είναι πολλές και θα προσπαθήσω να δώσω μια σύνοψη της προσωπικότητάς του και του έργου του. Διακρινόταν από πείσμα, ενεργητικότητα, εμμονή στην αναζήτηση της αλήθειας, ακρίβεια, μαχητικότητα, δυναμισμό και υψηλή ακαδημαϊκή κατάρτιση. Τα ηγετικά του προσόντα αναμφισβήτητα και ασυμβίβαστα.

Είναι χαρακτηριστικό ότι ο Ν. Έξαρχος κατάφερε σε μια εποχή που η μετάβαση στις ΗΠΑ για τους Έλληνες γιατρούς ήταν δυσχερής, να σταδιοδρομήσει και να αναγορευθεί σε Associate Professor από την Ιατρική Σχολή του New Jersey (1973). Χρειαζόταν σίγουρα πολλή επιμονή και θέληση, φεύγοντας από μια φτωχή και στερημένη – υλικά αλλά και επιστημονικά – Ελλάδα, για να σταθεί σε μια πρωτοπόρο επιστημονικά – και όχι μόνο - χώρα, να ειδικευθεί στο δύσκολο και απαιτητικό περιβάλλον των αμερικανικών πανεπιστημίων (Emory University, Atlanta) τόσο στη Χειρουργική όσο και στη Θωρακοχειρουργική επιτυγχάνοντας στις δοκιμασίες των Αμερικανικών board, αλλά και να συνεχίσει την εκεί επιστημονική του παρουσία εργαζόμενος από πολλές και διαφορετικές θέσεις μέχρι την τελική του (1981-1986) στο Columbia University της Νέας Υόρκης ως Clinical Professor of Thoracic Surgery πριν την οριστική εγκατάστασή του στην Ελλάδα. Από το 1986 μέχρι τη συνταξιοδότησή του υπηρέτησε με αφοσίωση τη Θωρακοαγγειοχειρουργική στο Νοσοκομείο μας και δραστηριοποιήθηκε επιστημονικά στο ξεκίνημα της ειδικότητάς μας στον Ελλαδικό χώρο μέσα από τη σύσταση της Εταιρείας Χειρουργικής Θώρακος, Καρδίας και Αγγείων, της οποίας υπήρξε Πρόεδρος επί διετία (1992-1994), αλλά και μέσα από τη διοργάνωση συνεδρίων και σεμιναρίων που κατέστησαν τη σύγχρονη – της εποχής εκείνης – θωρακοκαρδιοαγγειοχειρουργική γνώση ευρύτερα προσβάσιμη στην Ελληνική ιατρική κοινότητα.

## Νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα

Θ Αργυράκος<sup>1</sup>, Δ Ροντογιάννη<sup>2</sup>

### SUMMARY

**ARGYRAKOS T, RONDOGIANNI D. Neuroendocrine neoplasms.** The tumours of the disseminated/diffuse neuroendocrine cell system are a group of neoplasm sharing uniformly appearing cells which differ from each other in their biology, prognosis and genetics. In the lung they are called carcinoid and small/large-cell neuroendocrine carcinomas. Depending on their localization these neoplasms reveal distinct phenotypes with respect to pathology, immunohistochemistry, and hormonal syndromes. Their clinical behaviour – ranging from benign and low-grade to high-grade malignancy – can be predicted on the basis of clinicopathological criteria. **Nosokomiaka Chronika, 70, 99-110, 2008.**

**Key words:** Lung, Neuroendocrine Neoplasms, Carcinoid, Large/Small Cell Neuroendocrine Carcinomas

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι όγκοι του Διαχύτου Νευροενδοκρινικού Συστήματος αποτελούν ένα σύνολο νεοπλασμάτων με ομοιόμορφη κυτταρική μορφολογία που διαφέρουν στην πρόγνωση, τη βιολογία και τη γενετική. Στον πνεύμονα αποκαλούνται καρκινοειδή και μικροκυτταρικά/μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα. Τα νεοπλάσματα αυτά ανάλογα με την εντόπιση τους παρουσιάζουν ειδικούς φαινοτύπους σε ότι αφορά στην ιστολογία, την ανοσοϊστοχημεία και τα ορμονικά σύνδρομα που προκαλούν. Η κλινική τους συμπεριφορά, που κυμαίνεται από καλοήθης έως χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοηθείας, προβλέπεται με βάση κλινικοπαθολογοανατομικά κριτήρια. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 99-110, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Πνεύμονας, Νευροενδοκρινικά Νεοπλάσματα, Καρκινοειδές, Μεγαλοκυτταρικό/Μικροκυτταρικό Καρκίνωμα

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Διάχυτο Νευροενδοκρινικό Σύστημα (ΔΝΣ) περιλαμβάνει στοιχεία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, νευροενδοκρινικά όργανα καθώς και ένα μεγάλο αριθμό ευρέως κατανεμημένων

<sup>1</sup>Παθολογοανατόμος, Επιμελητής Β', <sup>2</sup>Παθολογοανατόμος, Διευθύντρια, Παθολογοανατομικό Τμήμα ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

κυττάρων σε ιστούς και όργανα. Η ταξινόμηση κατά ΠΟΥ (WHO) των ενδοκρινών όγκων περιλαμβάνει νεοπλάσματα προερχόμενα από ενδοκρινείς αδένες όπως τα φαιοχρωμοκυττώματα των επινεφριδίων, τα αδενώματα της υπόφυσης, νεοπλάσματα προερχόμενα από στοιχεία των νύρων όπως τα παραγαγγλιώματα, τα γαγγλιονευρώματα και τα νευροβλαστώματα ή από στοιχεία του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος



(ΔΝΣ) όπως οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του πνεύμονα του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος (γαστροεντεροπαγκρεατικά νεοπλάσματα - GPET).

Η Ταξινόμηση των νεοπλασμάτων αυτών σύμφωνα με τις προτεινόμενες κατά ΠΟΥ-WHO βασίζεται στην κυτταρική μορφολογία, στις μιτώσεις και νεκρώσεις για τα πνευμονικά νεοπλάσματα, στην εντόπιση το μέγεθος, την αγγειακή διήθηση και την κυτταρική μορφολογία στα νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος. Η μελέτη των διαφορών βιολογικών και γενετικών χαρακτηριστικών των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πληρέστερες και πλέον αναπαραγωγίμες ταξινομήσεις των μελλοντικά.

Τα κύτταρα του «Διάχυτου Νευροενδοκρινικού Συστήματος» (ΔΝΣ) αποτελούν ετερογενή πληθυσμό, ο οποίος εντοπίζεται σε διάφορους ιστούς και όργανα (ενδοκρινείς αδένες ή όργανα με ενδοκρινή-παρακρινή λειτουργία) και εμφανίζει κοινά μορφολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά (1,2).

Ο όρος «Νευροενδοκρινικό Σύστημα» χρησιμοποιείται εν μέρει λόγω της ομοιότητας των κυττάρων αυτών με τους νευρώνες όσον αφορά στους κυτταροχημικούς χαρακτήρες και την παραγωγή πεπτιδίων και αμινών. Πολλά από τα κύτταρα του ΔΝΣ έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν και να αποκαρβοξυλιώνουν πρόδρομα αμινών συμπεριλαμβανομένων της 3-4 δεϋδροξυφαινυλαλανίνης(L-Dopa) και 5-υδροξυτρυπτοφάνης(5-HTP), (κύτταρα APUD) (2,3).

## Ιστογένεση

Το Διάχυτο Νευροενδοκρινικό Σύστημα (ΔΝΣ) περιλαμβάνει στοιχεία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, νευροενδοκρινικά όργανα όπως η υπόφυση, αθροίσεις νευροενδοκρινικών κυττάρων όπως τα παγκρεατικά νησίδια και τα νευροεπιθηλιακά σωματίδια στο βρογχικό δένδρο, καθώς και ένα μεγάλο αριθμό ευρέως κατανεμημένων κυττάρων σε ιστούς και όργανα, όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας, το βρογχοπνευμονικό δένδρο, ο θυρεοειδής αδένας, το δέρμα, ο προστάτης αδένας κ.ά.

Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του βρογχοπνευμονικού δένδρου θεωρούνται σήμερα ότι είναι ενδοδερμικής προέλευσης, εφόσον προέρχονται από τον αρχέγονο οισοφάγο όπως και τα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού. Ενδοδερμικής προέλευσης θεωρούνται, επίσης, και τα ενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς και η ενδοκρινής και εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος. Αντίθετα, τα θυλακιδώδη κύτταρα και τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένος παρά τη στενή ανατομική τους σχέση θεωρείται

ότι έχουν διαφορετική εμβρυολογική προέλευση προερχόμενα από το ενδόδερμα και το νευροεξώδερμα αντίστοιχα (2-4).

Τα κύτταρα του νευροενδοκρινικού συστήματος διαχωρίζονται σε κύτταρα τα οποία δημιουργούν αδένια και σε κύτταρα τα οποία κατανέμονται διάσπαρτα σε ιστούς. Στα κύτταρα της πρώτης ομάδας ανήκουν οι τύποι των κυττάρων της αδενούπόφυσης, του παραθυρεοειδούς αδένος, των παραγαγγλίων και της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων. Τα κύτταρα της δεύτερης ομάδας, τα διάσπαρτα διάχυτα κατανεμημένα νευροενδοκρινικά κύτταρα, αποικίζουν το δέρμα, τους πνεύμονες, τον θυρεοειδή αδένος, τον θύμο αδένος, το γαστρεντερικό σωλήνα, το πάγκρεας, το χοληφόρο δένδρο, καθώς και το ουρογεννητικό σύστημα (4).

## Φυσιολογία νευροενδοκρινικών κυττάρων

Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα τα οποία απαντώνται κατανεμημένα στους ιστούς είναι στην πλειονότητα τους ενδοεπιθηλιακά ρυθμιστικά κύτταρα με υβριδικούς επιθηλιακούς και ενδοκρινικούς χαρακτήρες και δενδριτικές αποφυάδες με νευρογενή χαρακτηριστικά. Διαιρούνται σε δύο υπότυπους, ανοικτού (ο ένας πόλος του κυττάρου επικοινωνεί με τον αυλό των αδενικών σχηματισμών) και κλειστού τύπου.

Η ανάλυση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκάλυπτε νευροενδοκρινικά κοκκία τα οποία αντιστοιχούν σε μεγάλη ποικιλία εκκριτικών προϊόντων, πεπτιδίων και αμινών. Μερικά από τα πεπτιδία εμφανίζονται με ειδικό πρότυπο κατανομής στα φυσιολογικά νευροενδοκρινικά κύτταρα. Η ινσουλίνη επί παραδείγματι απαντά αποκλειστικά στα β-κύτταρα των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος και η γαστρίνη ανευρίσκεται μόνο στα G κύτταρα πυλωρικού άντρου και στο δωδεκαδάκτυλο (3,4).

Πολλά πεπτιδία απαντούν σε διάφορους κυτταρικούς τύπους, καθώς επίσης και σε νευρώνες όπου λειτουργούν ως νευρομεταβιαστές. Η σωματοστατίνη επί παραδείγματι αν και αρχικά ανευρέθηκε στην υπόφυση αποκαλύπτεται επίσης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στα δ κύτταρα του παγκρέατος, στα C κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος και στο νευροενδοκρινικά κύτταρα του βρογχικού δένδρου. Η ορμόνη ACTH παράγεται από την υπόφυση αλλά απαντά επίσης στα C κύτταρα του θυρεοειδούς αδένος, στα G κύτταρα του πυλωρικού άντρου και στα νευροενδοκρινικά κύτταρα του βρογχικού βλεννογόνου.

Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του προστάτου αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα της πολύ-

πλοκής λειτουργίας των νευροενδοκρινικών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά παράγουν πεπτιδία της ομάδας των χρωμογρανινών, της ομάδας της καλσιτονίνης, μπομπεσίνη και πεπτιδίο που απελευθερώνει γαστρίνη, σωματοστατίνη και πρωτεΐνη σχετιζόμενη με παραθορμόνη. Επιπλέον, παρόλο που δεν φέρουν υποδοχέα ανδρογόνων εκφράζουν υποδοχέα για την καλσιτονίνη, ενώ ταυτόχρονα την παράγουν δημιουργώντας έτσι αυτοκρινή για τα ίδια κύτταρα, αλλά και παρακρινή λειτουργία στα γειτονικά επιθηλιακά ή ακόμη και στα κύτταρα του παρακειμένου στρώματος δια μέσου των δενδριτικών αποφυάδων. Τέλος, φαίνεται ότι υπόκεινται σε ρύθμιση από τις νευρικές απολήξεις.

Τα ανοικτού τύπου κύτταρα έχουν επιπλέον την ικανότητα να λαμβάνουν πληροφορίες δια μέσου ευαίσθητων υποδοχέων επιφανείας για τη σύσταση του περιεχομένου του αυλού των αδενικών οργάνων. Με τον τρόπο αυτό το νευροενδοκρινικό κύτταρο, δια μέσου μηνυμάτων στα παρακείμενα επιθηλιακά κύτταρα, ρυθμίζει τα προϊόντα έκκρισης συμμετέχοντας στην εξωκρινή λειτουργία του οργάνου.

### Βασικές αρχές ταξινόμησης των νευροενδοκρινικών όγκων

Η ταξινόμηση κατά ΠΟΥ-WHO των ενδοκρινών όγκων περιλαμβάνει νεοπλάσματα προερχόμενα από ενδοκρινείς αδένες όπως τα φαιοχρωμοκυττώματα των επινεφριδίων, τα αδενώματα της υπόφυσης, νεοπλάσματα προερχόμενα από στοιχεία των νεύρων όπως τα παραγαγγλιώματα, τα γαγγλιονευρώματα και τα νευροβλαστώματα ή από στοιχεία του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος (ΔΝΣ) όπως οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του πνεύμονα του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος (γαστρεντεροπαγκρεατικά νεοπλάσματα - GPET), (5) (Πίνακας 1).

Τα νεοπλάσματα τα προερχόμενα από κύτταρα του ΔΝΣ τα οποία αναγνωρίζονται από την WHO ταξινόμηση συνίστανται σε ενδοκρινή (νευροενδοκρινή) και μικτά ενδοκρινή –εξωκρινή νεοπλάσματα.

Για τα γαστρεντεροπαγκρεατικά νεοπλάσματα - GPET- εφαρμόζεται ένα γενικό σχήμα ταξινόμησης τριών κατηγοριών για όλες τις ανατομικές περιοχές:

1. Καλά διαφοροποιημένοι ενδοκρινείς όγκοι με καλοήγη ή αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά.
2. Καλά διαφοροποιημένα ενδοκρινή καρκινώματα χαμηλού βαθμού κακοηθείας.
3. Χαμηλής διαφοροποίησης ενδοκρινή καρκινώματα υψηλού βαθμού κακοηθείας.

Λόγω της εξαιρετικά επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς τα νεοπλάσματα της 3<sup>ης</sup> ομάδας δια-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Σύστημα νευροενδοκρινικών κυττάρων και ταξινόμηση όγκων

Διάταξη νευροενδοκρινικών κυττάρων	Όγκοι
Σε αδενικούς σχηματισμούς	Αδένωμα
Υπόφυση	Αδένωμα/καρκίνωμα
Παραθυρεοειδείς αδένες	Παραγαγγλίωμα
Παραγάγγλια	Φαιοχρωμοκύττωμα
Μυελός επινεφριδίων	
Διάχυτα διεσπαρμένα	
Γαστρεντερικός σωλήνας	Νευροενδοκρινής όγκος/καρκίνωμα
Ενδοκρινές πάγκρεας	
Χοληφόρα	Νευροενδοκρινής όγκος/καρκίνωμα
Αναπνευστική οδός	
Θύμος	Νευροενδοκρινής όγκος/καρκίνωμα
C-κύτταρα θυρεοειδούς	Καρκινοειδές, νευροενδοκρινές καρκίνωμα
Ουρογεννητικό σύστημα	Καρκινοειδές
Δέρμα	Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς
	Καρκίνωμα
	Καρκίνωμα Merkel

φέρουν σημαντικά από τα νεοπλάσματα της 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> ομάδας και απαιτούν διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση.

Οι συνήθεις ιστοπαθολογικές και κυτταρολογικές εκτιμήσεις του πρότυπου ανάπτυξης και των κυτταρολογικών χαρακτηριστικών των καλά διαφοροποιημένων νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων είναι μικρής διαγνωστικής αξίας για την εκτίμηση της λειτουργικής συμπεριφοράς και του βαθμού κακοηθείας. Αντίθετα τα χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα τα οποία αποτελούνται από κύτταρα με ικανού βαθμού κυτταρική ατυπία, υψηλό μιτωτικό δείκτη και τα οποία φέρουν μικρό αριθμό εκκριτικών κοκκίων είναι νεοπλάσματα με υψηλό βαθμό κακοηθείας. Τα νεοπλάσματα αυτά απαντούν στους πνεύμονες, αλλά επίσης στον οισοφάγο, στο στόμαχο, στη λήκυθο του Vater, στο παχύ έντερο, στον τράχηλο της μήτρας και στον προστάτη. Εν αντιθέσει με τους καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινικούς όγκους, τα χαμηλής ή πτωχής διαφοροποίησης αυτά νεοπλάσματα, συνήθως δεν εκδηλώνονται σαν ορμονικά σύνδρομα. (5)

Μικτά εξωκρινή νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα έχουν περιγραφεί ιδιαίτερα στη σκωληκοειδή απόφυση ως καρκινοειδή με καλυκοειδή κύτταρα. Αδενοκαρκινώματα με διάσπαρτα νευροενδοκρινικά κύτταρα σε

αυξημένο αριθμό έχουν πρόσφατα αναφερθεί με διάφορες εντοπίσεις όπως στο στόμαχο, στο πάγκρεας, στο παχύ έντερο και τον προστάτη. (5,6)

Ως μικτά νεοπλάσματα ορίζονται τα νεοπλάσματα κατά τα οποία τα εξωκρινή και ενδοκρινή στοιχεία ευρίσκονται σε άμεση και στενή ανάπτυξη. Επιπλέον η ενδοκρινής συνιστώσα αποτελεί τουλάχιστον το ένα τρίτο έως το ήμισυ περίπου του κυτταρικού πληθυσμού. Οι περιορισμοί αυτοί σαφώς διαφοροποιούν τον μικτό αυτό τύπο των νεοπλασμάτων από καρκινώματα με διάσπαρτα διάχυτα αναπτυσσόμενα νευροενδοκρινικά κύτταρα και από όγκους ανεπτυγμένους με συνάφεια (collision). Γενικά, τα μικτά ενδοκρινή(νευροενδοκρινή)-εξωκρινή νεοπλάσματα πρέπει να διαχωρίζονται από τα αμιγή νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα, καθόσον η βιολογική τους συμπεριφορά φαίνεται να προσδιορίζεται από τη διαφοροποίηση της εξωκρινούς συνιστώσας.

### Διαγνωστική εφαρμογή δεικτών νευροενδοκρινικής προέλευσης και διαφοροποίησης

Η δυνατότητα προσδιορισμού των νευροενδοκρινικών κυττάρων με δείκτες οδήγησε στον ακριβή χαρακτηρισμό των νευροενδοκρινικών όγκων, καθώς και στην αποκάλυψη νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης σε νεοπλάσματα χαμηλής διαφοροποίησης με ιστολογικά κριτήρια (4-7). Η αναγνώριση της νευροενδοκρινικής φύσεως των κυττάρων και κατ'έπείτα των νευροενδοκρινικών όγκων επιτυγχάνεται με τις εξής μεθόδους:

A. Ιστοχημικές χρώσεις, B. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι - Δείκτες νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης, Γ. Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο, Δ. Εντόπιση m-RNA (In Situ Υβριδισμός – ISH).

#### A. Ιστοχημικές χρώσεις:

Η χρώση Grimelius αποκαλύπτει τα αργυρόφιλα και η χρώση Masson Fontana τα αργενταφινικά κοκκία.

#### B. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι:

Οι δείκτες της νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης διαιρούνται σε τέσσερις κατηγορίες:

1. Δείκτες κυτταρικής μεμβράνης: Περιλαμβάνουν την ειδική των νευρώνων ενολάση (NSE), την πρωτεΐνη προϊόν του γονιδίου 9.5 (PGP 9.5), το αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD56 (Μόριο Νευρωνικής Προσκόλλησης –NCAM) και τον δείκτη VMAT-2 (Vesicular Monoamine Transporter-2). Οι δείκτες αυτοί εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία, αλλά σχετικά μικρή ειδικότητα διότι αν και εκφράζονται συχνά

σε ενδοκρινή νεοπλάσματα αρκετοί από αυτούς (όπως η NSE και η PGP 9.5) εκφράζονται και σε άλλους όγκους με νευρογενή ή μελανοκυτταρική διαφοροποίηση, καθώς και σε άλλους όγκους μη ενδοκρινείς.

2. Δείκτες σχετιζόμενοι με μικρά κυστίδια: Οι δείκτες αυτοί περιλαμβάνουν τη συναπτοφυσίνη και την πρωτεΐνη των συναπτικών κυστιδίων 2(SV-2), έχουν υψηλότερη ειδικότητα εν σχέσει με τους προηγούμενους και διατηρούν υψηλή ευαισθησία. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στην εξακρίβωση ενδοκρινών νεοπλασμάτων με μικρή περιεκτικότητα σε εκκρινικά κοκκία, καθόσον εκφράζονται ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη εκκρινικών κοκκίων.
3. Δείκτες σχετιζόμενοι με εκκρινικά κοκκία: Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται οι χρωμογρανίνες A, B και C, καθώς και το αντιγόνο CD57 (Leu-7). Οι δείκτες αυτοί έχουν επίσης υψηλή ειδικότητα, αλλά η ευαισθησία τους είναι χαμηλή καθόσον η έκφραση τους διαφέρει μεταξύ των διαφόρων τύπων των νευροενδοκρινικών κυττάρων και επίσης εξαρτάται από την παρουσία ενδοκυτταροπλασματικών εκκρινικών κοκκίων. Ως εκ τούτου δεν παρατηρείται ανοσοθετικότητα στα χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα.
4. Δείκτες ειδικών πεπτιδικών ορμονών, όπως η σεροτονίνη, η σωματοστατίνη και η γαστρίνη. Οι δείκτες αυτοί είναι μικρής διαγνωστικής αξίας στη διερεύνηση της νευροενδοκρινικής φύσεως ενός όγκου, εκτός εάν πρόκειται για διερεύνηση υπερεκκριτικού συνδρόμου γνωστού κλινικά ή βιοχημικά. Επιπλέον, είναι εξαιρετικά ειδικοί στις περιπτώσεις που τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν την αντίστοιχη πεπτιδική ορμόνη, την αποθηκεύουν στο κυτταρόπλασμα τους και μάλιστα σε μορφή η οποία να αντιδρά με το αντίστοιχο πεπτιδίδιο. Η δυνατότητα παραγωγής μίας ορμόνης από τα κύτταρα ενός όγκου ανεξαρτήτως του ποσού που αποθηκεύεται εντός τους είναι δυνατόν να διερευνηθεί με τη μέθοδο του in situ υβριδισμού, η οποία ανιχνεύει πεπτιδικό mRNA.

Κατά τη διαγνωστική πρακτική πρέπει να γίνεται συνδυασμός της ευαισθησίας και ειδικότητας των ανοσοϊστοχημικών δεικτών και είναι γνωστόν ότι η αρνητική ή θετική ανοσοαντίδραση ενός μόνον δείκτη δεν είναι επαρκής για τη διάγνωση.

### ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Το φάσμα των υπερπλασιών των νευροενδοκρινικών κυττάρων του πνεύμονα και των νεοπλασμάτων τους είναι μεγάλο. Η υπερπλασία νευροενδοκρινικών

κυττάρων είναι ένα μικροσκοπικό εύρημα το οποίο προσλαμβάνει τρία διαφορετικά πρότυπα ανάπτυξης: 1. αυξημένο αριθμό μεμονωμένων νευροενδοκρινών κυττάρων. 2. γραμμοειδείς υπερπλασίες κατά μήκος του βρογχικού βλεννογόνου και 3. οζώδεις υπερπλασίες στο βλεννογόνο. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ιδιοπαθείς (διάχυτη ιδιοπαθής υπερπλασία νευροενδοκρινών κυττάρων του πνεύμονα σχετιζόμενη με αποφρακτική ίνωση των βρογχιολίων με απουσία γνωστών αιτίων ίνωσης ή φλεγμονής του διάμεσου ιστού ή των αεραγωγών) ενώ ορισμένες περιπτώσεις αποτελούν τυχαία ευρήματα σε χρόνια φλεγμονή των βρόγχων, σε υποξία, στην ιστοκυττάρωση του Langerhans ή στη βρογχοπνευμονική δυσπλασία. Η νευροενδοκρινική υπερπλασία είτε με εικόνα γραμμοειδούς κατανομής, είτε με σχηματισμό νευροεπιθηλιακών σωματίων είτε τέλος με τη μορφή ογκιδίων (tumorlets) εάν συνοδεύει καρκινοειδή -και κυρίως με μορφή ογκιδίων- θεωρείται ότι αποτελεί προδιηθητική νεοπλασία (8)

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του πνεύμονα περιλαμβάνουν: 1) το χαμηλής κακοηθείας καρκινοειδές 2) το ενδιάμεσου βαθμού κακοηθείας άτυπο καρκινοειδές και 3) τους δύο υψηλής κακοηθείας όγκους το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα

Η ορολογία καρκινοειδές προτιμάται από την ταξινόμηση της WHO 2004 εν σχέσει με τους όρους καλά διαφοροποιημένο νευροενδοκρινικό καρκίνωμα ως επικρατέστερη στην κλινική ορολογία (9).

Νευροενδοκρινική διαφοροποίηση είναι δυνατόν να συμβεί επίσης σε σπάνιους πνευμονικούς όγκους όπως το πνευμονικό βλάστωμα, ο πρωτογενής νευροεξωδερματικός όγκος και οι δεσμοπλαστικοί στρογγυλοκυτταρικοί όγκοι.

Στην ταξινόμηση των πνευμονικών όγκων κατά WHO 2004: 1) Τα τυπικά και άτυπα καρκινοειδή κατηγοροποιούνται με τον όρο καρκινοειδή, 2) Τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα θεωρούνται ως υπότυπος των μεγαλοκυτταρικών καρκινωμάτων και 3) Τα μικροκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα αποτελούν ανεξάρτητη κατηγορία (9-12), (Πίνακας 2).

Οι τέσσερις αυτοί τύποι χαρακτηρίζονται ιστολογικά από νευροενδοκρινικούς μορφολογικούς χαρακτήρες διαφόρου βαθμού διαφοροποίησης. Οι χαρακτήρες αυτοί είναι: α) Το οργανοειδές ή δοκιδώδες πρότυπο ανάπτυξης όπως φαίνεται από την πασσαλλοειδή διάταξη των περιφερικών κυττάρων στην περιφέρεια των νησιδίων του όγκου και β) Η δημιουργία ροζεττών.

Οι δομικοί αυτοί χαρακτήρες είναι γενικά πλέον σαφείς στο τυπικό και άτυπο καρκινοειδές εν σχέσει με τους υψηλού βαθμού κακοηθείας όγκους κατά

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Φάσμα νευροενδοκρινών υπερπλασιών και νεοπλασμάτων του πνεύμονα**

**I. Υπερπλασία νευροενδοκρινικών κυττάρων και ογκίδια (tumorlets)**

- A) Υπερπλασία νευροενδοκρινικών κυττάρων
  - 1. Σχετιζόμενη με ίνωση και/ή μη με φλεγμονή
  - 2. Παρακείμενη καρκινοειδούς
  - 3. Διάχυτη ιδιοπαθής νευροενδοκρινική νεοπλασία με ή χωρίς ίνωση των αεροφόρων οδών και απόφραξη
- B) Ογκίδια(tumorlets)(≤0,5εκ)

**II. Επιθηλιακοί όγκοι με νευροεδοκρινική μορφολογία**

- 1. Τυπικά καρκινοειδή
- 2. Άτυπα καρκινοειδή
- 3. Μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα
- 4. Μικροκυτταρικά καρκινώματα

**III. Μη μικροκυτταρικά καρκινώματα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση**

τους οποίους τα δομικά αυτά χαρακτηριστικά διατηρούνται ελάχιστα.

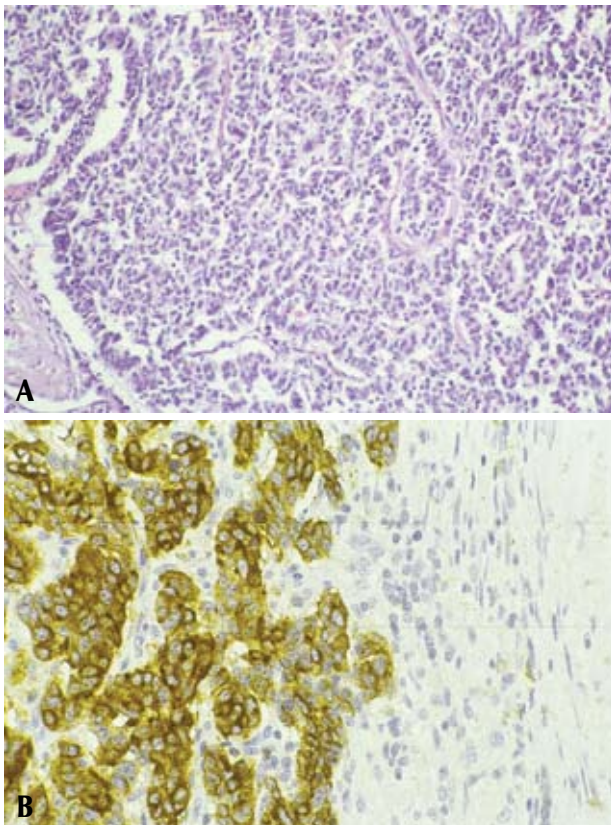
Αν και είναι εννοιολογικά παραδεκτό να θεωρούνται οι νευροενδοκρινικοί όγκοι σαν ένα φάσμα, γίνεται διαρκώς πλέον προφανές, επί τη βάσει ιστολογικών, ανοσοϊστοχημικών και μοριακών μελετών, ότι το τυπικό και άτυπο καρκινοειδές, καθώς και τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά και μικροκυτταρικά καρκινώματα είναι διαφορετικοί όγκοι (11,12).

Ως τυπικά καρκινοειδή (Εικ. 1, 2) ορίζονται οι νευροενδοκρινικοί όγκοι μεγέθους ≥0,5εκ. με λιγότερες από 2 μιτώσεις ανά 2mm<sup>2</sup> (σε 10 Ο.ΠΧ40) και με απουσία νεκρώσεων, ενώ ως άτυπα καρκινοειδή αντίστοιχα οι νευροενδοκρινικοί όγκοι με 2 έως 10 μιτώσεις ανά



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Καρκινοειδές βρόγχου.





**EΙΚΟΝΑ 2.** Α) Ιστολογική εικόνα καρκινοειδούς (αιματοξυλίνη-ηωσίνη  $\times 100$ ) Β) Ανοσοέκφραση χρωμογρανίνης (EnVision  $\times 200$ ).

$2\text{mm}^2$  (σε 10 Ο.ΠΧ40) και/ή με νεκρώσεις. Η ανοσοϊστοχημεία είναι θετική για τους νευροενδοκρινικούς δείκτες CD56, χρωμογρανίνη και συναπτοφυσίνη σε όλες τις περιπτώσεις (9,10,13,14). Τόσο τα τυπικά όσο και τα άτυπα καρκινοειδή είναι δυνατόν να απαντούν κεντρικά, αλλά και περιφερειακά, η χαρακτηριστική όμως ανάπτυξη τους είναι ενδοβρογχική. Εν αντιθέσει με τα υψηλής κακοηθείας νευροενδοκρινικά καρκινώματα, τα καρκινοειδή δεν απαντούν σε συνδυασμό με άλλα καρκινώματα. Επί πλέον οι όγκοι αυτοί δεν σχετίζονται ισχυρά με το κάπνισμα. Η σαφής διάγνωση και η ταξινόμηση των τυπικών καρκινοειδών και άτυπων καρκινοειδών δεν είναι πάντοτε δυνατή στο υλικό των μικρών βιοψιών, καθώς η μιτωτική δραστηριότητα και η νέκρωση είναι δυνατόν να ποικίλλουν σε διαφορετικές περιοχές ενός όγκου. Προτείνεται η διάγνωση στο υλικό μικρών βιοψιών να δίνεται ως καρκινοειδές και η πλήρης ταξινόμηση να παραπέμπεται σε υλικό μεγάλης βιοψίας ή χειρουργικού παρασκευάσματος.

Τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα είναι νευροενδοκρινικοί όγκοι με μορφολογικά

κριτήρια, τα οποία εμφανίζουν περισσότερες από 10 μιτώσεις ανά  $2\text{mm}^2$  (σε 10 Ο.ΠΧ40) και κυτταρολογικούς χαρακτήρες παρόμοιους με εκείνους του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος, αποτελούνται δηλαδή από μεγάλα σε μέγεθος κύτταρα πολυγωνικού σχήματος με άφθονο πρωτόπλασμα και προέχον πυρήνιο. Στοιχεία νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης πρέπει να αναζητούνται με συμπληρωματικές μεθόδους μελέτης. Τέτοια μέθοδος είναι η ανοσοϊστοχημεία με τη χρήση ειδικών δεικτών νευροενδοκρινικής προέλευσης, όπως είναι η χρωμογρανίνη και η συναπτοφυσίνη.

Ταξινομούνται ως μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα μόνον τα μεγαλοκυτταρικά εκείνα καρκινώματα τα οποία εμφανίζουν νευροενδοκρινική μορφολογία (οργανοειδές πρότυπο ανάπτυξης-ροζέτες) και ανοσοϊστοχημική έκφραση χρωμογρανίνης ή συναπτοφυσίνης ή και των δύο (9-11).

Πρέπει να σημειωθεί ότι 20% περίπου των συνηθών αδενοκαρκινωμάτων, καρκινωμάτων από το πλακώδες επιθήλιο ή και μεγαλοκυτταρικών καρκινωμάτων εκφράζει θετική ανοσοθετικότητα με τους νευροενδοκρινικούς δείκτες σε περιορισμένο ποσοστό κυττάρων (<30% των νεοπλασματικών κυττάρων). Τα καρκινώματα αυτά θεωρούνται ως μη μικροκυτταρικά καρκινώματα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση. Προς το παρόν δεν έχει διευκρινισθεί αν τα καρκινώματα αυτά έχουν χειρότερη πρόγνωση ή ανταποκρίνονται διαφορετικά στη χημειοθεραπεία εν σχέσει με τα συνηθή, καθόσον οι μέχρι τώρα δημοσιεύσεις εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (10-12,15,16).

Τα μικροκυτταρικά καρκινώματα (Σχήμα 1) είναι νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα με περισσότερες από 10 μιτώσεις ανά  $2\text{mm}^2$  (σε 10 Ο.ΠΧ40) αποτελούμενα από μικρά κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, δυσδιάκριτα κυτταρικά όρια, λεπτοκοκκώδη πυρηνική χρωματίνη και δυσδιάκριτα ή απόντα πυρήνια. Τα κύτταρα είναι στρογγυλά, ωοειδή και ατρακτόμορφα. Οι πυρήνες εμφανίζονται επιμηκυσμένοι με αλληλοε-

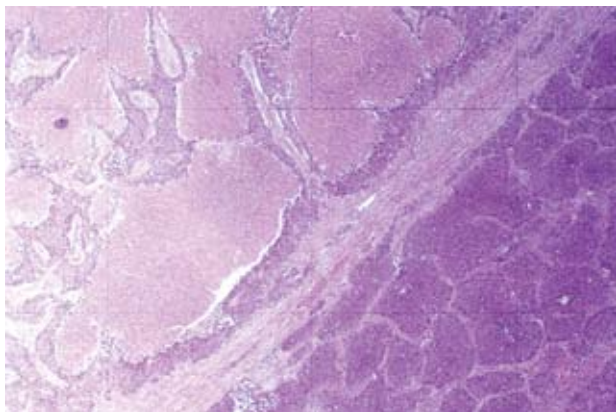


**ΣΧΗΜΑ 1.** Κατανομή ανάπτυξης μικροκυτταρικού καρκινώματος Κεντρικά, περιβρογχικά - ενδοβρογχικά και περιφερικά (WHO 2004).

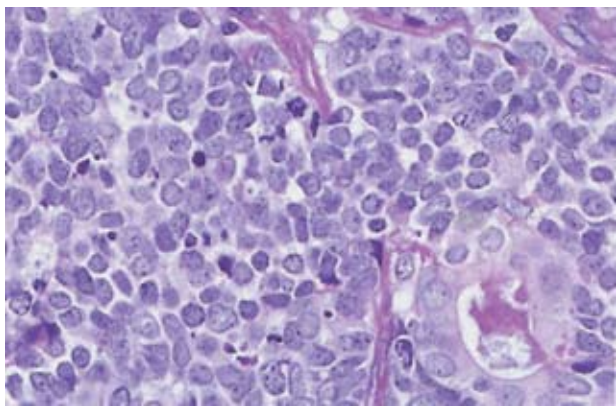
πικάλυψη και οι νεκρώσεις είναι τυπικά εκτεταμένες (Εικόνα 3 και 4).

Αποτελούν περίπου 20% των πνευμονικών καρκινωμάτων και η πλειοψηφία τους εμφανίζεται ως κεντρικοί παραπυλαίοι όγκοι με εκτεταμένη νέκρωση και λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου. Μικρό ποσοστό 5% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων παρουσιάζεται ως περιφερική δίκην νομίσματος σκίαση. Μόνον 10% των περιπτώσεων παρατηρούνται εντοπισμένα στον πνεύμονα κατά τη διάγνωση. Ενδοπνευμονικά, ο όγκος τυπικά επεκτείνεται κατά μήκος των βρόγχων, υποβλεννογονίως και κυκλοτερώς, με συχνή συμμετοχή λεμφαγγείων.

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι διάγνωση που τίθεται με το απλό μικροσκόπιο. Η ανοσοϊστοχημεία είναι θετική για τους νευροενδοκρινικούς ιχνηθέτες όπως το αντιγόνο CD56, τη χρωμογρανίνη και τη



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Ιστολογική εικόνα μικροκυτταρικού καρκινώματος με εκτεταμένη νέκρωση (αιματοξυλίνη-ηωσίνη ×50).



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Ιστολογικά χαρακτηριστικά κυττάρων μικροκυτταρικού καρκινώματος (αιματοξυλίνη-ηωσίνη ×200).

συναπτοφυσίνη στις περισσότερες περιπτώσεις. Σημειώνεται ότι λιγότερο του 10% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων είναι αρνητικά για όλους τους νευροενδοκρινικούς δείκτες. Ο θυρεοειδικός μεταγραφικός παράγοντας TTF-1 εκφράζεται έως και στο 90% των περιπτώσεων.

Η κυτταρογενετική ανάλυση αποκαλύπτει ένα χαρακτηριστικό πρότυπο χρωμοσωμικών ασταθειών με υψηλή επίπτωση των ελλείψεων στα χρωμοσώματα 3p, 4, 5d, 10d, 13q και 17p, 19 και 20q (9,10,17).

Σχετικά με την ιστογένεση του μικροκυτταρικού καρκινώματος, παρά το γεγονός ότι το προγονικό του κύτταρο δεν είναι γνωστό, είναι πιθανή η ύπαρξη ενός πολυδύναμου βρογχικού πρόδρομου κυττάρου που μπορεί να διαφοροποιηθεί σε καθένα από τους κύριους ιστολογικούς τύπους πνευμονικού καρκίνου. Ωστόσο, μέσα στο φάσμα των νευροενδοκρινικών όγκων, υπάρχει στενότερη μορφολογική και γενετική ομοιότητα μεταξύ του νευροενδοκρινικού καρκινώματος από μεγάλα κύτταρα και του μικροκυτταρικού καρκινώματος παρά του μικροκυτταρικού καρκινώματος με το τυπικό ή το άτυπο καρκινοειδές. Τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά και μικροκυτταρικά καρκινώματα είναι εξαιρετικά επιθετικά νεοπλάσματα με κακή πρόγνωση. Αν και οι δύο αυτοί υψηλής κακοηθείας όγκοι εμφανίζουν πολλές ομοιότητες, τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά διατηρούνται στην ταξινόμηση 2004 ως ξεχωριστή οντότητα στην κατηγορία των μεγαλοκυτταρικών καρκινωμάτων, καθόσον επί του παρόντος δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία με τον ίδιο τρόπο όπως τα μικροκυτταρικά καρκινώματα. Ως εκ τούτου η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η θεραπεία εκλογής για τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα (10,11).

Το μικτό μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι μικροκυτταρικό καρκίνωμα το οποίο συνδυάζεται με ένα επιπλέον στοιχείο που αφορά σε οποιονδήποτε από τους ιστολογικούς τύπους του μη-μικροκυτταρικού καρκινώματος, συνήθως αδενοκαρκινώματος, πλακώδους καρκινώματος ή μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος και λιγότερο συχνά ατρακτοκυτταρικού ή γιγαντοκυτταρικού καρκινώματος.

Όσον αφορά στη σταδιοποίηση του μικροκυτταρικού καρκινώματος, η τάση εκτεταμένης διασποράς κατά τη διάγνωση οδήγησε στη σταδιοποίηση του ως περιορισμένη ή εκτεταμένη νόσος και όχι στη χρήση του συστήματος TNM (11,12).

Σχετικά με τη μοριακή γενετική των νευροενδοκρινικών όγκων του πνεύμονα, τα μικροκυτταρικά καρκινώματα και τα πνευμονικά καρκινοειδή είναι κλασσικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι και διαθέτουν όλα τα χαρακτηριστικά των νευροενδοκρινικών κυττάρων.

Ωστόσο παρότι το μικροκυτταρικό καρκίνωμα έχει υψηλή συσχέτιση με το κάπνισμα, δεν συμβαίνει το ίδιο με το καρκινοειδές. Αυτοί οι δυο νευροενδοκρινικοί όγκοι μοιράζονται ορισμένες μοριακές ανωμαλίες, έχουν όμως και αρκετές διαφορές. Τα μικροκυτταρικά καρκινώματα έχουν υψηλότερη συχνότητα μεταλλάξεων του p53, ενώ τα καρκινοειδή χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στο γονίδιο MEN1 (18).

Τα μικροκυτταρικά και τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα εμφανίζουν διαταραχή της οδού του ρετινοβλαστώματος και συγκεκριμένα απώλεια έκφρασης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου RB. Αντίθετα οι διαταραχές του αναστολέα της πρωτεΐνης p16 και της κυκλίνης D1 είναι γεγονότα που εμφανίζονται συχνότερα στα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα. Επίσης και οι δύο τύποι εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε βαρείς καπνιστές.

Γενετικές ομοιότητες και διαφορές υπάρχουν και μεταξύ των μικροκυτταρικών και μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων. Οι περισσότερες από τις διαφορές αυτές δεν είναι χαρακτηριστικές του ιστολογικού τύπου του καρκινώματος. Οι χαρακτηριστικές διαφορές ανάμεσα στις δύο κύριες κατηγορίες πνευμονικού καρκινώματος είναι σχετικά λίγες και περιλαμβάνουν την παρουσία μεταλλάξεων του γονιδίου Ras και της υπερέκφρασης του Cox-2 στα μη μικροκυτταρικά, ενώ ενίσχυση του γονιδίου MYC και μεθυλίωση της κασπάσης-8, ενός αντιαποπτωτικού γονιδίου συμβαίνουν χαρακτηριστικά στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

Παρότι η απώλεια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι χαρακτηριστικό του καρκινώματος, ο μηχανισμός με τον οποίο η απώλεια αυτή συμβαίνει στις δυο κύριες κατηγορίες των καρκινωμάτων του πνεύμονος, είναι πολύ διαφορετικός.

Η αδρανοποίηση του γονιδίου του μεταγραφικού παράγοντα ρετινοβλαστώματος (RB) και η υπερέκφραση του E2F1 είναι σχεδόν γενικό φαινόμενο στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

Τα περισσότερα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονος, καθώς και τα πλακώδη καρκινώματα εμφανίζουν απώλεια μεγάλων τμημάτων του 3p σε αλληλόμορφες θέσεις, ενώ τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα και προ-νεοπλασματικές, προ-διηθητικές αλλοιώσεις έχουν μικρότερης έκτασης περιοχές απώλειας τμημάτων 3 p σε αλληλόμορφες θέσεις.

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53 είναι η πιο συχνή γενετική ανωμαλία που αναγνωρίζεται στα καρκινώματα του ανθρώπου και είναι περισσότερο συνήθεις στα μικροκυτταρικά παρά στα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα. Οι μεταλλάξεις αποτελούν τον συνηθέστερο μηχανισμό απορύθμισης της λειτουργίας ενός γονιδίου. Η πλέον συχνή αλλαγή που σχετίζεται με

το κάπνισμα στο πνευμονικό καρκίνωμα είναι η αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου G από το T, η οποία έχει ανευρεθεί στους καπνιστές και ποτέ στους μη καπνιστές.

Πολλές άλλες αλλαγές συμβαίνουν συχνά στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα όπως η αυξημένη λειτουργία του προ-αποπτωτικού μορίου Bcl-2, η ενεργοποίηση αυτοκρινών οδών (πεπτιδία ομοιάζοντα με τη μπιμπουψίνη), η αυξημένη λειτουργία της τελομεράσης, απώλεια αλυσίδων της λαμίνης 5 και αναστολέων μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος, καθώς και η έκφραση αγγειακών αυξητικών παραγόντων. (10,11,18-20)

Ειδικές προνεοπλασματικές αλλαγές που σχετίζονται με το μικροκυτταρικό καρκίνωμα δεν έχουν αναγνωριστεί και λίγα είναι γνωστά για τις μοριακές αλλαγές που προηγούνται αυτού του όγκου, παρά το γεγονός ότι συχνές απώλειες αλληλόμορφων έχουν αναγνωριστεί σε ιστολογικά φυσιολογικό ή υπερπλαστικό βρογχικό επιθήλιο παρακείμενο διηθητικών όγκων. (9,11)

Η ανάλυση της έκφρασης των γονιδίων με συστοιχίες cDNA μπορεί να αναγνωρίσει δείκτες για το μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Δεδομένων των ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών της νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης, δεν αποτελεί έκπληξη ότι πολλοί από τους δείκτες γονιδιακής έκφρασης είναι νευροενδοκρινικά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων της χρωμογραγίνης B και C και της Ι αμινοξυ-δεκαρβοξυλάσης. Πειραματικές μελέτες γονιδιακής έκφρασης στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα συμπεριλαμβάνουν ανάλυση των πρωτοπαθών όγκων με ολιγονουκλεοτιδικές συστοιχίες, ανάλυση των πρωτοπαθών όγκων με συστοιχίες cDNA και ανάλυση κυτταρικών σειρών με ολιγονουκλεοτιδικές συστοιχίες. Είναι εντυπωσιακό ότι και οι τρεις μελέτες ταυτοποιούν ομάδες αλληλεπικαλυπτόμενων γονιδίων (10,11,19).

Όσον αφορά στην πρόγνωση των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων επιβαρυντικοί κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται το εκτεταμένο στάδιο της νόσου, η κακή φυσική κατάσταση (performance status) και τα αυξημένα επίπεδα LDH ορού ή αλκαλικής φωσφατάσης. Κανένας ιστολογικός ή γενετικός παράγοντας δεν καθορίζει με την πρόγνωση. Ένα μικρό ποσοστό όγκων περιορισμένου σταδίου μπορούν να αφαιρεθούν επιτυχώς (9-11).

Η μελέτη του μοριακού προτύπου των νευροενδοκρινικών καρκινωμάτων περιλαμβάνει (20-22) την αναζήτηση νέων δεικτών νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης όπως η πρωτεΐνη του γονιδίου του σχετιζόμενου με το Ινσουλίνωμα (Insulinoma-associated gene, IA-1) και του ανθρωπίνου ομολόγου-1 του συμπλέγματος



τος γονιδίων Achaete-Scute (hASH1). Ειδικά το hASH1 περιγράφεται πρόσφατα ως δείκτης νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης και έχει προταθεί ως πιθανή στοχευμένη θεραπεία λόγω της συμμετοχής του στο κυτταρικό του πολλαπλασιασμού του νεοπλασμάτος (21). Επιπρόσθετα η ανοσοϊστοχημική έκφραση της καρβοξυπεπτιδάσης E (CPE) και η απουσία έκφρασης της γάμμα-γλουταμυλ-υδρολάσης (γGH) χαρακτηρίζουν την καλή πρόγνωση των τυπικών και άτυπων καρκινοειδών ενώ ο αντίθετος φαινότυπος (CPE-, γGH+) χαρακτηρίζει την κακή βιολογική συμπεριφορά του μεγαλοκυτταρικού νευροενδοκρινούς και του μικροκυτταρικού νευροενδοκρινούς καρκινώματος.

Σε γονιδιακό επίπεδο το συχνότερο εύρημα στα τυπικά και άτυπα καρκινοειδή είναι η απώλεια του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 11 (συχνότερα του επίτοπου 11q). Πρόσφατα, απεδείχθη ότι η κύρια γενετική βλάβη στο ενδοκρινές σύνδρομο MEN1 είναι η απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) και η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) που οδηγούν στην απουσία της πρωτεΐνης Μενίνης στα τυπικά και άτυπα καρκινοειδή (22). Παρόλα αυτά η ανάπτυξη των πνευμονικών καρκινοειδών στα πλαίσια συνδρόμου MEN1 είναι σπάνιο φαινόμενο ενώ οι γενετικές ανωμαλίες που συχνά παρατηρούνται στο MEN1 απουσιάζουν στα χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικά καρκινώματα.

Η μεγάλη πλειοψηφία των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων δείχνει απώλεια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 3 με πιθανότερους απολεσθέντες γονιδιακούς επίτοπους τα γονίδια von Hippel Lindau (3p25) και FHIT (3p14.2) ενώ απώλεια ετεροζυγωτίας και των δύο αυτών γονιδίων ανιχνεύεται στο μεγαλύτερο ποσοστό των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων. Όμως, μολονότι η συχνότητα της LOH του 3p είναι μεγαλύτερη στην ομάδα των χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινών καρκινωμάτων υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα μεγαλοκυτταρικά και μικροκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα σε ότι αφορά τους γονιδιακούς επίτοπους στους οποίους παρατηρείται LOH. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι οι εγκεφαλικές μεταστάσεις του μικροκυτταρικού καρκινώματος παρουσιάζουν συχνά ενίσχυση (amplification) του DNA στο επίτοπο 17q24-25.

Στους κυριότερους μηχανισμούς γονιδιακής απενεργοποίησης ανήκει η υπερμεθυλίωση η οποία αδρανοποιεί ογκοκατασταλτικά γονίδια τα οποία ενέχονται σε λειτουργίες όπως διόρθωση βλαβών του γενετικού υλικού, στον κυτταρικό κύκλο, στην αγγειογένεση κτλ. Εντούτοις ο μηχανισμός της υπερμεθυλίωσης σπάνια ενέχεται στην ογκογένεση των νευροενδοκρινών καρκινωμάτων του πνεύμονα. Μεταλλάξεις

της κασπάσης 8 και του παράγοντα RASSF1A παρατηρούνται συχνότερα στα άτυπα καρκινοειδή και τα μικροκυτταρικά καρκινώματα.

Σε ότι αφορά στον κυτταρικό κύκλο, σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου της p53 είναι συχνές στα μεγαλοκυτταρικά και μικροκυτταρικά καρκινώματα ενώ απουσιάζουν από όλα τα τυπικά και από τα περισσότερα άτυπα καρκινοειδή. Γι' αυτό το λόγο η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της p53 έχει προταθεί για τη διαφορική διάγνωση των νευροενδοκρινών νεοπλασμάτων του πνεύμονα. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος RB1 έχουν επίσης ανιχνευθεί στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα όπως επίσης και μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN.

Διαταραχή του μονοπατιού του κυτταρικού κύκλου και κυρίως των πρωτεϊνών Rb/p16/cyclin D1 είναι από τα συχνότερα φαινόμενα στα νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα του πνεύμονα ενώ η μελέτη του διαβιβαστικού μονοπατιού της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων E2F (E2F1, E2F3) ανέδειξε τη λειτουργική συνεργασία σε μοριακό επίπεδο των παραγόντων E2F-1, Skp2 και της ογκοπρωτεΐνης Cyclin E στα χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικά καρκινώματα του πνεύμονα αλλά όχι στα τυπικά και άτυπα καρκινοειδή.

Οι τελομεράσες είναι ένζυμα τα οποία συνθέτουν τις τελικές DNA έλικες αναπληρώνοντας την απώλεια του γενετικού υλικού που επισυμβαίνει σε κάθε κυτταρική διαίρεση. Κατά συνέπεια υψηλή δραστηριότητα τελομεράσης σε ένα νεοπλασματικό πληθυσμό υποδεικνύει εκτεταμένη μείωση του μήκους των τελομεριδίων ως απότοκο ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού αυτού. Τα μικροκυτταρικά καρκινώματα εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα τελομεράσης στο 90-100% των περιπτώσεων επιβεβαιώνοντας το μοντέλο του υψηλού πολλαπλασιασμού με εκτεταμένη γενετική αστάθεια και πολλαπλές απώλειες αλληλίων. Επίσης στο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα έχει παρατηρηθεί σαφώς μεγαλύτερη δραστηριότητα τελομεράσης συγκριτικά με το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα. Αναστολείς της τελομεράσης αποτελούν αντικείμενο μελέτης σε συνδυασμό με κυτταροτοξικά φάρμακα σε προχωρημένα στάδια καρκίνου του πνεύμονα.

Τελευταίες μελέτες αναδεικνύουν συσχέτιση ανάμεσα στην πρόοδο της νόσου με την έννοια των λεμφαδενικών μεταστάσεων και του προχωρημένου σταδίου με τη διαταραγμένη έκφραση της E-cadherin και της β-catenin στα καρκινοειδή και τα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα.



## Μοριακό προφίλ με θεραπευτικούς σκοπούς

Οι νέες θεραπευτικές στρατηγικές αφορούν στις στοχευμένες θεραπείες έναντι πεπτιδικών υποδοχέων μορίων μεταβίβασης ή καταλυτικών ενζύμων που εκφράζονται στα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του πνεύμονα. Οι υποδοχείς της σωματοστατίνης έχει μελετηθεί ότι εκφράζονται σε νευροενδοκρινικά αλλά και μη-νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα πνεύμονα με τη μέθοδο της αυτό-ραδιογραφίας, του *in situ* υβριδισμού, της ανοσοϊστοχημείας και της RT-PCR. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν την έκφραση του υποδοχέα σωματοστατίνης 2 με έντονη μεμβρανική θετικότητα στο 91% των τυπικών καρκινοειδών, το 65% των άτυπων καρκινοειδών, το 57% των μεγαλοκυτταρικών νευροενδοκρινικών και το 43% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων.

Η θυμιδική συνθετάση είναι ένα ένζυμο που καταλύει τη μεθυλίωση της μονοφωσφορικής φθοριοδεοξυ-ουριδίνης σε μονοφωσφορική δεοξυ-θυμιδίνη η οποία αποτελεί πρωτεΐνη κλειδί για τη σύνθεση του DNA. Η 5-φθοριο-ουρακίλη είναι αντι-καρκινικός παράγοντας ευρέως χρησιμοποιούμενος σε μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων και αναστέλλει τη θυμιδική συνθετάση και κατά συνέπεια τη σύνθεση του DNA. Η ποσοτικοποίηση της έκφρασης της θυμιδικής συνθετάσης μέσω της ανίχνευσης αυτής σε επίπεδο πρωτεΐνης και mRNA ανέδειξε διαφορετικά επίπεδα αυτής στο φάσμα των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων του πνεύμονα με υψηλότερη έκφραση στα χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικά καρκινώματα του πνεύμονα αναδεικνύοντάς την ως προγνωστικό δείκτη της κλινικής ανταπόκρισης σε ασθενείς που έλαβαν 5-φθοριο-ουρακίλη.

Τέλος, ο mTOR, το μόριο στόχος του φαρμάκου ραπαμυκίνη, αποτελεί έναν από τους βασικότερους ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και ανιχνεύεται στο βιοχημικό σταυροδρόμι διαβιβαστικών μορίων όπως η κινάση PTEN/Pi3, η AMKR κτλ και ρυθμίζει τη μετάφραση του mRNA και το μεταβολισμό και εμφανίζει υψηλότερη έκφραση στα καλά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα. Οι λειτουργίες του mTOR αναστέλλονται τόσο από τη ραπαμυκίνη όσο και από τα παράγωγά της εβερόλιμους και τεμισρόλιμους. Εντούτοις μολονότι η αναστολή του εν λόγω μονοπατιού θεωρείται ότι δύναται να καταστείλει τον πολλαπλασιασμό χημειοανθεκτικών νεοπλασμάτων προάγοντας την απόπτωση του μικροκυτταρικού καρκινώματος, πρόσφατες μελέτες θεραπείας με τον παράγοντα τεμισρόλιμους μετά τη χημειοθεραπεία, απέτυχαν να αναδείξουν ευεργετικό αποτέλεσμα σε

ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

## ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ (Ενδοκρινικά-Νευροενδοκρινικά Καρκινώματα Χαμηλής Διαφοροποίησης)

Κρίνεται σκόπιμη ιδιαίτερη αναφορά στα εξωπνευμονικά μικροκυτταρικά καρκινώματα τα οποία όπως είναι πλέον γνωστό αναπτύσσονται σε διάφορα όργανα. Το δέρμα, ο οισοφάγος, ο λάρυγγας, οι σιελογόνοι αδένες, ο θύμος αδένας, ο τράχηλος της μήτρας, η ωοθήκη, ο μαστός, ο προστάτης και η ουροδόχος κύστη είναι από τα πλέον συχνά αναφερόμενα όργανα (23-28). Η ομοιότητα των καρκινωμάτων αυτών σε μορφολογία, σε ανοσοφαινοτυπικό επίπεδο, καθώς και στην απάντηση στη θεραπεία σε σύγκριση με τα αντίστοιχα του πνεύμονα είναι μεγάλη. Γενικά αναφέρεται ότι τα εξωπνευμονικά μικροκυτταρικά καρκινώματα δεν έχουν όλα την ίδια βιολογική συμπεριφορά, η οποία μάλλον σχετίζεται με το όργανο ανάπτυξης.

Τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης των σιελογόνων αδένων επί παραδείγματι φαίνεται να έχουν καλύτερη κλινική πορεία από τα αντίστοιχα του οισοφάγου.

Επιπλέον, τα εξωπνευμονικά μικροκυτταρικά καρκινώματα έχουν τη δυνατότητα ποικίλης διαφοροποίησης προς συνήθη καρκινώματα των οργάνων στα οποία αναπτύσσονται καθόσον φαίνεται ότι τα νευροενδοκρινικά κύτταρα στα περισσότερα όργανα προέρχονται από κοινό με τα επιθηλιακά κύτταρα αρχέγονο κύτταρο. Αναλυτικότερα, τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα δέρματος τύπου Merkel εμφανίζουν ιδιαίτερο επιθηλιακό ανοσοφαινότυπο κυτοκερατινών (κυτοκερατίνη 20) και έκφραση νευροϊνιδίων, ο οποίος τα διαφοροποιεί από τα άλλα σπλαχνικά καρκινώματα αυτού του τύπου. Επιπλέον απαντούν ως μικτά με στοιχείο ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος.

Η νευροενδοκρινική διαφοροποίηση στο προστατικό καρκίνωμα είναι δυνατόν να έχει χαρακτηριστικές μικροκυτταρικού καρκινώματος ή καλά διαφοροποιημένου νευροενδοκρινικού όγκου-καρκινοειδούς. Τα μικροκυτταρικά καρκινώματα και τα καρκινοειδή αποτελούν μικρό ποσοστό <5% όλων των προστατικών κακοήθων νεοπλασμάτων συμπεριλαμβανομένων και των σύνθετων καρκινωμάτων (συνήθη αδενοκαρκινώματα με εστίες μικροκυτταρικού καρκινώματος ή καρκινοειδούς).

Ο πλέον συχνός τύπος νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης στο προστατικό καρκίνωμα είναι εκείνος της εστιακής ατομικής κυτταρικής νευροενδοκρινικής

διαφοροποίησης στα συνήθη αδενοκαρκινώματα ή στους ειδικούς υπότυπους.

Η νευροενδοκρινική διαφοροποίηση δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί χωρίς την εφαρμογή φάσματος αντισωμάτων έναντι διαφόρων νευροενδοκρινικών προιοόντων, ιδιαίτερα εκείνων τα οποία εκφράζονται από τα φυσιολογικά νευροενδοκρινικά κύτταρα. Σε μερικές περιπτώσεις ανευρίσκεται έκτοπη παραγωγή πεπτιδίων συμπεριλαμβανομένων της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), αντιδιουρητικής ορμόνης, λευκοεγκεφαλίνης και β-ενδορφίνης. Υποδοχείς ανδρογόνων ορμονών δεν εκφράζονται από τα κακοήθη νευροενδοκρινικά κύτταρα.

Τα νευροενδοκρινικά χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα του μαστού είναι υψηλής κακοηθείας νεοπλασμάτα και τοποθετούνται στο ένα άκρο του φάσματος των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων. Στο άλλο άκρο απαντούν καρκινώματα του μαστού με ειδικό ιστολογικό υπότυπο και με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση. Τα καρκινώματα αυτά εμφανίζουν υψηλό επίπεδο έκφρασης νευροενδοκρινικών δεικτών από την πλειονότητα των κυττάρων. Ιστολογικά συνήθως αφορούν σε αμιγή βλεννώδη, συμπαγή ή μικτά (βλεννώδη/συμπαγή) καρκινώματα και εν αντιθέσει με τα αντίστοιχα καρκινώματα του προστάτου είναι συχνά ορμονοεξαρτώμενα. Κλινικά εμφανίζουν χαμηλού βαθμού κακοήθεια.

Καρκινώματα μαστού ιστολογικού τύπου πορογενούς μη ειδικού τύπου (NOS) με εστιακή νευροενδοκρινική διαφοροποίηση θεωρούνται ιδιαίτερη οντότητα με εστιακό νευροενδοκρινικό ανοσοφαινότυπο. Ο τελευταίος δεν φαίνεται να προσδίδει στο καρκίνωμα ιδιαίτερη προγνωστική ή θεραπευτική σημασία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sidhu GS. The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. *Am J Pathol* 1979; 96:5-20.
- Andrew A. Further evidence that enterochromaffin cells are not derived from the neural crest. *J Embryol Exp Morph* 1974; 31:589-598.
- Polak J. Diagnostic Histopathology of Neuroendocrine Tumours. Edited by Churcill Livingstone 1993; 5-32.
- Lloyd R. Endocrine Pathology. Edited by Springer Verlag 1990; 7-26.
- Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21(1):15-31.
- Williams GT. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2007; 50:30-41.
- Kloppel G, Rindi G, Anlauf M, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451(Suppl 1):S9-27.
- Gould VE, Linoila I, Mermoli VA, et al. Neuroendocrine components of the bronchopulmonary tract in hyperplasias, dysplasias and neoplasms. *Lab Invest* 1983; 15: 519-537.
- Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis W.D., Brambilla E, Muller-Hermelink H.K. Harris CC (Eds) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura Thymus and Heart. IARC Press; Lyon 2004; pp. 19-20.
- Travis WD, Nicholson S, Hirsch FR, et al. Small cell carcinoma. In: Travis W.D., Brambilla E, Muller-Hermelink H.K. Harris CC (Eds) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura Thymus and Heart. IARC Press; Lyon 2004; pp. 31-34.
- Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Seminars In Roentgenology* pp. 90-97.
- Brambilla E, Lantuejol S, Sturn N. Divergent Differentiation in Neuroendocrine Lung Tumors. *Sem Diagn Pathology* 2000; 17(2):138-148.
- Travis WD, Rush W, Flieder DB et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(8):934-944.
- Tsagarakis S, Gianakenas C, Vassilakos PJ, et al. Successful localization of an occult ACTH-secreting bronchial carcinoid tumour with 111 indium-DTPA labelled octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(6):763-7.
- Iyoda A, Hishima K, Toyozaki T, et al. Clinical characterization of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma and Large Cell Carcinoma with Neuroendocrine Morphology. *Cancer* 2001; 91:1992-2000.
- Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological immunohistochemical, and molecular analysis. *Modern Pathology* 2006; 19:1358-1368.
- Onuki N, Wistuba II, Travis WD, et al. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. *Cancer* 1999; 85:600-607.
- Debelenko L, Brambilla E, Agarwal SK, et al. Identification of MEN 1 gene mutation in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet* 1997; 13:2285-2290.
- Finkelstein SD, Hasewaga T, Colby T, et al. 11p13Al-allelic imbalance discriminates pulmonary carcinoids from tumorlets. A microdissection-based genotyping approach useful in clinical practice. *Am J Pathol* 1999; 155:633-640.
- Stefanaki K, Rontogianni D, Vamvouka C, et al. Immunohistochemical detection of bcl 2, -p53, mdm-2 and p21/waf proteins in small-cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 1998; 18(2A):1167-73.

21. Jian SX, Kameya T, Asamura H, et al. hASH1 expression is closely correlated with endocrine phenotype and differentiation extent in pulmonary neuroendocrine tumours. *Mod Pathol* 2004; 17:222-229.
22. Vageli D, Daniil Z, Dahabreh J, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at the MEN1 locus in lung carcinoid tumors: a novel approach using real-time PCR with melting curve analysis in histopathologic material. *Oncol Rep* 2006; 15: 557-564.
23. Lauriola L, Erlandson R, Rosai J. Neuroendocrine Differentiation is a common feature of Thymic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(9):1059-1066.
24. Foschini M, Eusebi V. Divergent Differentiation in Endocrine and Non endocrine Tumors of the skin. *Sem Diagn Pathol* 2000; 17:162-168.
25. di Sant' Agnese P. Divergent Neuroendocrine Differentiation in Prostatic Carcinoma. *Sem Diagn Pathol* 2000; 17:149-161.
26. Nadig SN, Deidler AR, Salamony TM, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an underrecognized entity. *Can J Urol* 2001; 8:1207-10.
27. Shin S, DeLellis RA, Ying L, et al. Small cell carcinoma of the Breast. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(9):1231-1238.
28. Sapino A, Righi I, Cassoni P, et al. Expression of the endocrine phenotype in carcinomas of the Breast. *Sem Diagn Pathol* 2000; 17:127-137.

### Οδοί της Απώλειας .....

Από πολύ παλιά τα επτά θεωρούμενα θανάσιμα αμαρτήματα: Αλαζονεία, Λαγνεία, Λαιμαργία, Απληστία, Οκνηρία, Οργή, Ζηλοτυπία. Όλα αφορούσαν συγκεκριμένα άτομα.

Τώρα προστίθενται (τουλάχιστον κατά τη Δυτική Εκκλησία) άλλα τόσα: Πρόκληση φτώχειας, Συγκέντρωση υπερβολικού πλούτου, Κοινωνικές ανισότητες και αδικίες, Χρήση ναρκωτικών, Μόλυνση περιβάλλοντος, Γενετικές μετατροπές, Ανθρώπινα πειράματα. Όλα πλέον αφορούν ομάδες ατόμων, οργανωμένα σύνολα ή και κράτη. Τα δύο τελευταία μας «πλησιάζουν» και ιδιαίτερα σαν βιολογικούς λειτουργούς.....

Αλλά και ο Γκάντι είχε ήδη εκφράσει τα δικά του «κοινωνικά» επτά: Πολιτική χωρίς αρχές, Περιουσία χωρίς εργασία, Ευχαρίστηση χωρίς συνείδηση, Εμπόριο χωρίς ηθική, Πίστη χωρίς θυσία, Γνώση χωρίς χαρακτήρα, Επιστήμη χωρίς ανθρωπισμό. Μήπως κι εδώ αναγνωρίζουμε κάποια «κοντά μας»;

Παγκόσμιος Τύπος

A.K.

## Νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα

ΑΓ Δούντσης

### SUMMARY

**DOUNTSIS AG. Neuroendocrine tumors of the lung.** Neuroendocrine tumors of the lung arise from Kulchitzky cells of the bronchial mucosa and comprise typical carcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, and small cell lung cancer. The classification proposed by Travis introduces yet another class, that of large cell neuroendocrine carcinomas, which according to the former classification system were described as atypical carcinoids. Their features are: a) characteristic neuroendocrine appearance in light microscopy, b) large, polygonal cells, with low nucleus to cytoplasm ratio and visible nucleoli, c) increased mitotic activity with prominent areas of necrosis, d) cells with neuroendocrine activity, as documented by immunohistochemical methods or electron microscopy. At histopathologic analysis, neuroendocrine tumors of the lung demonstrate a progressive increase in the number of mitotic figures and in the extent of necrosis, with typical carcinoid having the lowest values and small cell lung cancer having the highest. Typical carcinoid is less aggressive than atypical carcinoid, although these tumors have similar gross pathologic and radiologic features. Large cell neuroendocrine carcinoma has a prognosis between that of atypical carcinoid and that of small cell lung cancer. Small cell lung cancer is the most aggressive pulmonary neuroendocrine tumor. The observed diversity in the behavior of pulmonary neuroendocrine neoplasms indicates the necessity of identifying the most virulent tumors and applying multi-modality regimens to such cases. This facilitates communication between pathologists and clinicians and thereby improves diagnosis and management of the patient. **Nosokomiaka Chronika, 70, 111-122, 2008.**

**Key words:** Neuroendocrine tumors, Resection, Bronchoplastic surgery, Lymph node dissection, Typical carcinoid, Atypical carcinoid, Large cell pulmonary carcinoma, Small cell lung carcinoma, Non small cell lung carcinoma

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα προέρχονται από τα κύτταρα του Kulchitsky και περιλαμβάνουν τέσσερις παθολογοανατομικές οντότητες: το τυπικό καρκινοειδές, το άτυπο καρκινοειδές, το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Η νεότερη κατάταξη του Travis προσδιόρισε την κατηγορία των μεγαλοκυτταρικών νευροενδοκρινών καρκινωμάτων, τα οποία εθεωρούντο, με βάση τις παλαιότερες ταξινομήσεις, ως άτυπα καρκινοειδή και τα οποία εμφανίζουν: α) χαρακτηριστική μικροσκοπική εικόνα νευροενδοκρινικού όγκου, β) κύτταρα μεγάλου μεγέθους, πολυγωνικά, με μειωμένο κλάσμα πυρήνος προς κυτταρόπλασμα και παρουσία πυρηνίσκων, γ) αυξημένη συχνότητα μιτώσεων και νεκρώσεων

και δ) κύτταρα με νευροενδοκρινική συμπεριφορά η οποία εμφανίζεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Στην ιστοπαθολογική ανάλυση. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα επιδεικνύουν μια προοδευτική αύξηση του αριθμού των μιτώσεων και της έκτασης των περιοχών της νέκρωσης, με το τυπικό καρκινοειδές να έχει τις χαμηλότερες τιμές και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα υψηλότερες. Το τυπικό καρκινοειδές είναι λιγότερο επιθετικό από το άτυπο καρκινοειδές, αν και αυτοί οι όγκοι έχουν παρόμοια μακροσκοπικά παθολογοανατομικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά. Το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα έχει μια πρόγνωση μεταξύ του άτυπου καρκινοειδούς και του μικροκυτταρικού καρκινώματος. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα είναι ο πιο επιθετικός νευροενδοκρινικός όγκος του πνεύμονα. Η αναγνώριση του ευρέος φάσματος της συμπεριφοράς των νευροενδοκρινών όγκων του πνεύμονος υποδεικνύει την αναγκαιότητα πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης και αντιμετώπισης, κυρίως στους επιθετικότερους κυτταρικούς τύπους. Αυτό διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ των παθολογοανατόμων και των κλινικών γιατρών και με αυτόν τον τρόπο βελτιώνει τη διάγνωση και τη διαχείριση του ασθενή. **Νοσok. Χρονικά, 70, 111-122, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Νευροενδοκρινικοί όγκοι, Εκτομή, Βρογχοπλαστική χειρουργική, Λεμφαδενικός καθαρισμός, Τυπικό καρκινοειδές, Άτυπο καρκινοειδές, Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος, Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα παθολογικών οντοτήτων που επιδεικνύουν διακριτές βιολογικές συμπεριφορές. Είναι ένας ιδιαίτερος υπότυπος νεοπλασμάτων με παρόμοιους μορφολογικούς, ανοσοϊστοχημικούς και υπερμικροσκοπικούς χαρακτήρες.

Η πλέον πρόσφατη ταξινόμηση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) κατατάσσει τους όγκους αυτούς σε τέσσερις παθολογοανατομικές οντότητες αυξανόμενης κακοήθειας: το χαμηλού βαθμού κακοήθειας τυπικό καρκινοειδές (TC), το μέσου βαθμού κακοήθειας άτυπο καρκινοειδές (ATC) και τα υψηλού βαθμού κακοήθειας μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (LCNEC) και μικροκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) (1).

Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν τους όρους τυπικό και άτυπο καρκινοειδές παραπλανητικούς και προτείνουν την κατάταξη των νευροενδοκρινών όγκων του πνεύμονα σε πέντε κατηγορίες: το καλώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (τυπικό καρκινοειδές), το μέσης διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (χαμηλού βαθμού κακοήθειας άτυπο καρκινοειδές), το χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (υψηλού βαθμού κακοήθειας άτυπο καρκινοειδές), το αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και το αδιαφοροποίητο μικροκυτταρικό καρκίνωμα (2).

Η Διεθνής Οργάνωση για τη Μελέτη του Καρκίνου

του Πνεύμονα (IASLC) ομαδοποίησε διάφορες ιστολογικές παραλλαγές υπό τον τίτλο «μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (LCC)». Σε αυτήν την ομάδα συμπεριέλαβε το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, το σύνθετο μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, το βασικοειδές καρκίνωμα, το καρκίνωμα τύπου λεμφοεπιθηλιώματος, το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα με ραβδοειδή φαινότυπο.

Τέτοιες διαφορές στην ταξινόμηση έχουν δημιουργήσει σύγχυση στο χαρακτηρισμό LCNEC του πνεύμονα.

Τα LCNEC είναι μια χωριστή κατηγορία πνευμονικών νευροενδοκρινών όγκων, διακριτή από τα τυπικά και άτυπα καρκινοειδή και τα μικροκυτταρικά καρκινώματα. Αυτοί οι όγκοι έχουν ένα μέγεθος κυττάρων τουλάχιστον τρεις φορές αυτό SCC, ένα οργανοειδές πρότυπο ανάπτυξης, κυμελοειδές ή σαν ροζέτα, με νεκρώσεις κατά περιοχές, και ένα υψηλό ποσοστό μιτώσεων.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1831 ο Laennec κάνει την περιγραφή μιας ενδοβρογχικής μάζας. Ήταν η πρώτη γραπτή περιγραφή του τυπικού καρκινοειδούς.

Το 1882 ο Mueller περιγράφει λεπτομερώς το πρώτο λεγόμενο βρογχικό αδένωμα. Αυτό μάλλον ήταν τυπικό καρκινοειδές, επειδή ο ασθενής ήταν νεαρός και είχε τα συμπτώματα του βήχα με αιμόπτυση για

8 χρόνια.

Το 1914 ο Chevalier Jackson εκτελεί βρογχοσκοπική εκτομή ενός μεγάλου ενδοβρογχικού όγκου. Εκείνη την εποχή τέθηκε κατ' αρχήν η διάγνωση του ενδοθηλιώματος όμως χρόνια αργότερα μετά από επανεκτίμηση του ιστολογικού παρασκευάσματος χαρακτηρίστηκε ως βρογχικό αδένωμα.

Το 1937 και ξανά το 1945 ο CL Jackson αναφέρθηκε σε 12 και 20 περιπτώσεις βρογχικών αδενωμάτων, αντίστοιχα. Κανένα από αυτά δεν παρουσίαζαν σημεία μεταστάσεων η οποιοδήποτε άλλο αποδεικτικό στοιχείο κακοήθους δραστηριότητας.

Το 1939 ο Eloesser πραγματοποίησε την πρώτη βρογχοτομή για εκτομή ενός ενδοβρογχικού όγκου. Αρχικά ο όγκος ονομάστηκε «καλοήθης καρκίνωμα» αλλά ήταν πιθανότατα ένα τυπικό καρκινοειδές.

Το 1944, οι Alexander και Weller ταξινομήσαν τα βρογχικά αδενώματα ως βαθμού 1 κακοήθειες και ανέφεραν ότι είχαν παρατηρηθεί μεταστάσεις σε 2 από 13 περιπτώσεις. Το ίδιο έτος έγινε η πρώτη διάκριση του τυπικού από το πιο επιθετικό άτυπο καρκινοειδές από τον Engelbreth-Holm (3).

Το 1952 οι Bjork, Axen, και Thorsen περιέγραψαν το καρκινοειδές σύνδρομο και την σχέση του με έναν μεταστατικό όγκο του πεπτικού.

Το 1958 γίνεται από τους Stanford, Davis, Gunter, και Hobart, η πρώτη αναφορά σε σύνδρομο καρκινοειδούς συσχετιζόμενο με βρογχικό καρκινοειδή όγκο.

Το 1972 ο Arrigoni και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι μία ομάδα καρκινοειδών παρουσιάζει ταχύτερη εξέλιξη, μεγαλύτερη συχνότητα λεμφαδικών μεταστάσεων και χειρότερη πρόγνωση. Αυτή η ομάδα διαχωρίστηκε από τα τυπικά καρκινοειδή με ιστολογικά κριτήρια και αποτέλεσε την κατηγορία των άτυπων καρκινοειδών (4).

Το 1985 διατυπώνεται ότι οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα προέρχονται από τα κύτταρα του Kulchitsky και είναι στο σύνολό τους κακοήθεις (5).

Το ίδιο έτος ο Warren και οι συνεργάτες του κατέταξαν τα καρκινοειδή στα νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα εξ' αιτίας της καθ' υπερβολήν επικράτησης σε αυτά νευροενδοκρινικού προτύπου (pattern), σε αντίθεση με τους όγκους που παρουσιάζουν αδενική ή επιθηλιακή διαφοροποίηση (6).

Το 1991 η νεότερη κατάταξη του Travis προσδιόρισε την κατηγορία των μεγαλοκυτταρικών νευροενδοκρινών καρκινωμάτων (LCNEC) τα οποία εθεωρούντο, με βάση τις παλαιότερες ταξινομήσεις, ως άτυπα καρκινοειδή και τα οποία εμφανίζουν:

- α) Χαρακτηριστική μικροσκοπική εικόνα νευροενδοκρινικού όγκου,
- β) κύτταρα μεγάλου μεγέθους, πολυγωνικά, με μειω-

μένο κλάσμα πυρήνος προς κυτταρόπλασμα και παρουσία πυρηνίσκων,

γ) αυξημένη συχνότητα μιτώσεων και νεκρώσεων και

δ) κύτταρα με νευροενδοκρινική συμπεριφορά η οποία εμφανίζεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (7).

Το 1999 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υιοθετεί την κατάταξη του Travis WD (8).

## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Το νευροενδοκρινικό σύστημα βρίσκεται διάχυτο σχεδόν σ' όλους τους ιστούς του σώματος (νευρώνες ΚΝΣ, C κύτταρα θυρεοειδούς, κύτταρα παραθυρεοειδών αδένων, μεμονωμένα κύτταρα του βρογχικού βλεννογόνου και του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα, κύτταρα νησιδίων Langerhans, μυελώδης μοίρα επινεφριδίων, παραγάγγλια) με κύρια εντόπιση στον γαστρεντερικό σωλήνα και τον εγκέφαλο. Ονομάζονται στο σύνολο τους διάχυτα νευροενδοκρινικά κύτταρα.

Πρόκειται για υβριδικά κύτταρα με χαρακτηριστικά επιθηλιακού κυττάρου και νευρώνος. Προέρχονται από κοινό αρχέγονο κύτταρο με τα επιθηλιακά κύτταρα. Παράγουν βιογενείς αμίνες και ορμόνες.

Τα κύτταρα αυτά συνθέτουν και εκκρίνουν πολλά ρυθμιστικά πεπτιδία και αρκετές αμίνες, έχουν δε τρεις τρόπους δράσης.

A. Ενδοκρινικό: Εκκρίνουν ουσίες στην συστηματική κυκλοφορία που δρουν σε απομακρυσμένους ιστούς - στόχους (ACTH, Ινσουλίνη).

B. Παρακρινικό: Εκκρίνουν ουσίες στο μεσοκυττάριο χώρο που δρουν σε παρακείμενα κύτταρα (Σωματοστατίνη, 5-υδροξυτρωπταμίνη).

Γ. Νευροεκρινικό: Τα πεπτιδία εκκρίνονται στις σινάψεις και δρουν σαν νευρομεταβιβαστές (Νορεπινεφρίνη, VIP, κ.λπ.).

Τα διάχυτα νευροενδοκρινικά κύτταρα αναδεικνύονται ανοσοϊστοχημικά μέσω γενικών νευροενδοκρινικών ιχνηθετών (Συναπτοφυσίνη, Χρωμογρανίνη Α, Β, C, το αντιγόνο CD56 κ.λπ.) καθώς και μέσω ειδικών πεπτιδίων.

Στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος και στην κλινική τους έκφραση παθολογοανατομικά εμφανίζονται σαν υπερπλασία, αδένωμα, αδενωματώδης υπερπλασία, καρκινοειδές, καρκίνωμα.

Αυτές οι εξεργασίες είτε με τη μορφή της υπερπλασίας είτε με την εμφάνιση όγκων έχουν ειδικά ιστολογικά, ιστοχημικά χαρακτηριστικά που είναι η αργενταφινική (αργυροφιλική) χρώση η παρουσία

ειδικής νευρικής ενολάσης (NSE), η παρουσία ενδοκυττάρων εκκρινικών κοκκίων και η παρουσία ειδικών ενδοκυττάρων ουσιών.

### ΤΑ ΒΡΟΓΧΙΚΑ Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΗ

Αποτελούν το 25% όλων των καρκινοειδών όγκων. Ανέρχονται στο 1-2% όλων των νεοπλασμάτων του πνεύμονα(9). Το 10-20% των καρκινοειδών είναι άτυπα(10). Σε ποσοστό 60-70% ανευρίσκονται κεντρικά και αφορούν τους μεγάλους αεραγωγούς (11). Οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά από τους άνδρες (12). Τα άτυπα καρκινοειδή είναι πιο συχνά στους άνδρες (13). Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 46 έτη. Οι ασθενείς αυτοί είναι σαφώς νεότεροι από εκείνους που πάσχουν από αλλά νεοπλάσματα του πνεύμονα (14). Τα τυπικά καρκινοειδή εμφανίζονται σε ασθενείς κατά δέκα χρόνια νεότερους από ότι τα άτυπα (15-16). Είναι τα συχνότερα νεοπλάσματα του πνεύμονα στην παιδική και εφηβική ηλικία (17-18).

Τα κύρια συμπτώματα κατά τη διάγνωση είναι ο βήχας, ο συριγγμός και η αιμόπτυση (19). Το 25% των ασθενών όμως είναι ασυμπτωματικοί (20). Αντιθέτως προς τα τυπικά καρκινοειδή, τα άτυπα σχετίζονται με τη συνήθεια του καπνίσματος και απαντώνται δυο φορές συχνότερα στους άνδρες (21). Σχεδόν το 90% των τυπικών καρκινοειδών και το 50% των άτυπων τοποθετούνται κατά τη διάγνωση στο πρώτο στάδιο. Η πενταετής επιβίωση φθάνει σε 87% για τα τυπικά και σε 56% για τα άτυπα (22). Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία συμπαγών αθροίσεων, ταινιών, δοκίδων ή αδενοειδών σχηματισμών από μικρού μεγέθους ομοίμορφα κύτταρα με κεντρικούς πυρήνες και ηωσινόφιλο κοκκιώδες πρωτόπλασμα. Ανοσοϊστοχημικά, εκφράζουν τους δείκτες νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης. Τα άτυπα καρκινοειδή, εμφανίζουν άτυπους χαρακτήρες δηλαδή αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, πυρηνική υπερχρωμασία και εστίες νέκρωσης. Σε ιστολογικό επίπεδο η διαφορική διάγνωση του άτυπου καρκινοειδούς από το μικροκυτταρικό καρκίνωμα μπορεί να είναι δύσκολη.

### ΤΑ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ (LCNEC)

Αποτελούν το 2,9% των νεοπλασμάτων του πνεύμονα που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή, 19% των νευροενδοκρινικών όγκων του πνεύμονα και το 12% των μεγαλοκυτταρικών καρκινωμάτων του πνεύμονα (23). Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 60 έτη. Οι άνδρες προσβάλλονται 2,5 φορές πιο συχνά από τις γυναίκες. Στην πλειονότητά τους είναι

καπνιστές (24-26). Η διάγνωση βασίζεται στα μορφολογικά χαρακτηριστικά και στα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα. Η κυτταρική μορφολογία συνίσταται στην οργανοειδή ανάπτυξη μεγάλων κυττάρων, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και εστίες νέκρωσης. Ανοσοϊστοχημικά παρατηρείται θετικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων στους δείκτες νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης (νευροϊνίδια, Leu-7, χρωμογρανίνη, συναπτοφυσίνη και ειδική νευρωνική ενολάση) (27). Η πρόγνωση αυτών των όγκων είναι πτωχή με πενταετή επιβίωση να κυμαίνεται από 13% έως 45% αναλόγως με τις σειρές (28,29).

### Ο ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Αποτελεί το 20% των καρκινωμάτων του πνεύμονα (30). Εντοπίζεται συνήθως στους κύριους ή λοβαίους βρόγχους χωρίς ενδοβρογχική μάζα (31). Οι ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, τείνουν να αναπτύξουν απομεμακρυσμένες μεταστάσεις. Εντοπισμένες μορφές θεραπείας, όπως η χειρουργική εκτομή, η ακτινοθεραπεία κ.λπ. σπανίως δίνουν μακροπρόθεσμη επιβίωση. Θεωρητικά έχει κάνει μεταστάσεις την ώρα της διάγνωσης ακόμα και αν ο εργαστηριακός έλεγχος δεν έχει διαπιστώσει κάποια μετάσταση. Ο τύπος αυτός ανταποκρίνεται καλά στη χημειοθεραπεία (32).

Η διάγνωση βασίζεται στα μορφολογικά χαρακτηριστικά και στα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα. Η ιδιόζουσα κυτταρική μορφολογία συνίσταται στην παρουσία κυττάρων με διάχυτη συνήθως κατανομή, ή σπανιότερα περιαγγειακή (ροζέτα) ή κατά δοκίδες, τα οποία χαρακτηρίζονται από αυξημένη σχέση πυρήνα/πρωτοπλάσματος, απουσία πυρηνίου και λεπτοκοκκιώδη κατανομή της χρωματίνης. Παρατηρούνται επίσης συχνά αλληλοεπικάλυψη πυρήνων (molding), σύνθλιψη των κυττάρων (crush artifact) καθώς και βασεόφιλη χρώση του τοιχώματος των αγγείων. Τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα περιλαμβάνουν θετικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων στους δείκτες νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης (νευροϊνίδια, Leu-7, χρωμογρανίνη, συναπτοφυσίνη και ειδική των νευρώνων ενολάση) καθώς επίσης και στην κερατίνη ταυτόχρονα με τους νευροενδοκρινείς δείκτες. Το σύστημα TNM (tumor, node, metastases) έχει καλή προγνωστική αξία για άλλους ιστολογικούς τύπους, αλλά δεν χρησιμοποιείται ευρέως στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Σταδιοποιείται σαν περιορισμένη νόσος (Limited-stage disease), όταν εντοπίζεται στον θώρακα και μπορεί να περιληφθεί σε ένα ακτινοθεραπευτικό πεδίο ή σαν εκτεταμένη νόσος (Extensive-stage disease) (33).

Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση είναι τα 70 έτη. Συνδέεται με τη συνήθεια του καπνίσματος περισσότερο από κάθε άλλο νεόπλασμα. Τα κύρια συμπτώματα κατά τη διάγνωση είναι ο βήχας, ο συριγμός, η αποφρακτική πνευμονία και η αιμόπτυση, το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, η δυσφαγία, η πληκτροδακτυλία, η απώλεια βάρους, η δύσπνοια, ο θωρακικός πόνος, ο οστικός πόνος (34).

Η μέση επιβίωση των ασθενών με περιορισμένη νόσο είναι 14-20 μήνες, ενώ των ασθενών με εκτεταμένη νόσο είναι 8-13 μήνες με συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Η 2ετής επιβίωση είναι 20-30% για ασθενείς με περιορισμένη νόσο και λιγότερο από 5% για εκείνους με εκτεταμένη νόσο. Μόνο 3-6% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ζουν 5 ή περισσότερα χρόνια. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία έχει βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και οδήγησε σε υψηλότερες ανταποκρίσεις συγκρινόμενη με τη μονοθεραπεία. Επίσης, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία στον θώρακα φαίνεται ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με περιορισμένη νόσο (35,36).

Το ίδιο ισχύει και για την προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου σε περίπτωση πλήρους ύφεσης μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία στον θώρακα στην ίδια ομάδα ασθενών (37). Η ανταπόκριση στη θεραπεία και η επιβίωση των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και το είδος της εφαρμοζόμενης θεραπείας αλλά και από μια σειρά κλινικών και βιολογικών παραμέτρων κατά την εμφάνιση της νόσου (προγνωστικοί παράγοντες). Πάντως η πρόγνωση είναι φτωχή και φαίνεται ότι δεν σχετίζεται με τον ιστολογικό υπότυπο (38).

## ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Οι προϋποθέσεις για τη διάγνωση των καρκινωμάτων του πνεύμονα είναι η γνώση της πολύμορφης συμπτωματολογίας της νόσου και η αξιολόγηση του ιστορικού και των κλινικών συμπτωμάτων, σε συνδυασμό πάντοτε με τις παρακλινικές εξετάσεις. Η διάγνωση είναι σίγουρη μόνο όταν υπάρχει κυτταρολογική ή ιστολογική απόδειξη. Οι συμπληρωματικές παρακλινικές εξετάσεις για τη διάγνωση και μελέτη των καρκινωμάτων του πνεύμονα κατά χρονική σειρά πραγματοποίησης είναι οι παρακάτω:

- Ακτινολογικός έλεγχος,
- Κυτταρολογική πτυέλων,
- Βρογχοσκόπηση,
- Αξονική και μαγνητική τομογραφία,
- Σπινθηρογράφημα οστών (Bone-scan),

- Σπινθηρογράφημα υποδοχέων της σωματοστατίνης (Octreoscan),
- Τομογραφία με εκπομπή ποζιτρονίων (PET),
- Υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλών φωτονίων (SPECT),
- Συνδυασμένη μέθοδος (PET/CT),
- Μεσοθωρακοσκόπηση- μεσοθωρακοτομή.

## ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο ακτινολογικός έλεγχος αρχίζει με απλές ακτινογραφίες και πάντα συμπληρώνεται με αξονική τομογραφία και επί ενδείξεων με μαγνητική τομογραφία, οι οποίες σταδιοποιούν με σχετικά μεγάλη ακρίβεια τη νόσο, απεικονίζοντας τόσο την πρωτοπαθή εστία όσο και την ενδοθωρακική ή εξωθωρακική επέκταση της. Τα ακτινολογικά ευρήματα διακρίνονται στα άμεσα και έμμεσα:

### Άμεσα:

Το κυριότερο και ίσως το μοναδικό άμεσο εύρημα είναι η απεικόνιση του ίδιου του όγκου ο οποίος εντοπίζεται κεντρικά ή στη περιφέρεια, έχει ομαλό ή ανώμαλο περίγραμμα και μπορεί να παρουσιάζει κεντρική τήξη. Η τελική διάγνωση γίνεται πάντα με ιστολογική εξέταση δείγματος του όγκου είτε με διαδερμική παρακέντηση, διαβρογχική παρακέντηση ή με θωρακοτομή.

### Έμμεσα:

Πολλές φορές δεν είναι εμφανής ο πρωτοπαθής όγκος. Τα κυριότερα είναι:

α) *Εμφύσημα*: Σε μερική απόφραξη ενός βρόγχου από όγκο μπορεί να αναπτυχθεί βαλβιδικού τύπου εμφύσημα ενός βρογχοπνευμονικού τμήματος ή λοβού ή ολόκληρου του πνεύμονος. Το εύρημα αυτό είναι πιο εμφανές σε ακτινογραφίες σε εκπνοή.

β) *Ατελεκτασία - πνευμονία*: Η ατελεκτασία είναι το συχνότερο εύρημα σε ένα βρογχογενή όγκο. Μπορεί να είναι μερική ή ολική και να αφορά ένα ή περισσότερα βρογχοπνευμονικά τμήματα, ένα λοβό ή και ολόκληρο πνεύμονα. Πολλές φορές λόγω κατακράτησης εκκρίσεων και αναπτύξεως φλεγμονής, απεικονίζεται πνευμονική πύκνωση ή συνδυασμός ατελεκτασίας και πύκνωσης. Πρέπει να τονιστεί ότι η απεικόνιση ατελεκτασίας ή πνευμονίας θεωρείται ύποπτη για τη παρουσία όγκου στην πύλη και ακόμη και όταν υποχωρήσει πρέπει να διενεργείται συμπληρωματικά αξονική τομογραφία.

γ) *Ενδοθωρακική επέκταση*: Είναι δυνατόν να γί-



νει κατά συνέχεια ιστών ή δια των λεμφαγγείων προς τους επιχώριους λεμφαδένες. Στην πρώτη περίπτωση επέκταση προς τον υπεζωκότα ή το περικάρδιο προκαλεί πλευριτική ή περικαρδική συλλογή. Επέκταση στις πλευρές κυρίως στο οπίσθιο τόξο των πρώτων πλευρών και τους ανώτερους θωρακικούς σπονδύλους, όπως στην περίπτωση του όγκου Pancoast, εκδηλώνεται με την παρουσία μάζας στην κορυφή του πνεύμονος. Στη δεύτερη περίπτωση η επέκταση στους επιχώριους λεμφαδένες προκαλεί διεύρυνση του μεσοθωρακίου.

δ) *Απομακρυσμένες μεταστάσεις:* Με την αξονική τομογραφία είναι δυνατόν να αναδειχθούν μεταστάσεις στο ήπαρ, εγκέφαλο, οστά και επινεφρίδια.

Η αξονική τομογραφία στους όγκους βρογχικής προέλευσης παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες τόσο για το στάδιο της νόσου όσο και για την επέκταση στο μεσοθωράκιο, πνεύμονα, υπεζωκότα, θωρακικό τοίχωμα και στα επινεφρίδια. Πρέπει να γίνεται σαν ρουτίνα σε όλους τους ασθενείς πριν τη βρογχοσκόπηση ή κάποιες φορές μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά. Στις περιπτώσεις εκείνες που έχει σχεδιαστεί η βρογχοσκόπηση, η αξονική τομογραφία βοηθά με τις λεπτομερείς πληροφορίες που παρέχει για την ακριβή απεικόνιση της έκτασης του όγκου, στο να αποφασιστεί αν θα γίνει διαβρογχική βιοψία ή ενδοσκοπική θεραπεία για την οποία ο ακριβής προσδιορισμός της έκτασης του περιβρογχικού όγκου είναι καθοριστικής σημασίας πληροφορία που εύκολα ανευρίσκεται με την αξονική τομογραφία αλλά συχνά υποτιμάται με τη βρογχοσκόπηση μόνη της. Η αξονική τομογραφία έχει επίσης ιδιαίτερη διαγνωστική αξία στον αρχικό προβρογχοσκοπικό έλεγχο των ασθενών με ακτινολογική απόδειξη είτε τμηματικής είτε λοβώδους ατελεκτασίας. Όταν δε γνωρίζουμε το αίτιο της ατελεκτασίας η αξονική τομογραφία έχει σπουδαίο διαγνωστικό ρόλο στη διαφοροδιάγνωση ενδοβρογχικής απόφραξης από άλλα αίτια ατελεκτασίας. Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας συγκρινόμενης με την αξονική τομογραφία δεν είναι καλά προσδιορισμένος. Αν και στις πιο πολλές μελέτες η μαγνητική τομογραφία έχει αποδειχθεί παρόμοιας αξίας στο προσδιορισμό της πυλαίας και μεσοθωρακικής νόσου, με πιο φτωχό spatial resolution είναι απίθανο ότι η μαγνητική τομογραφία θα αντικαταστήσει την αξονική τομογραφία στο άμεσο μέλλον σαν μέθοδος screening ή στην εκτίμηση των αεραγωγών. Σε ασθενείς με γνωστή ενδοβρογχική νόσο, ιδίως όταν συνδυάζεται με ατελεκτασία πνεύμονος, η δυνατότητα συνεισφοράς της μαγνητικής τομογραφίας είναι μεγαλύτερη. Σε περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η ακριβής έκταση της νόσου και δε μπορεί να γίνει η ενδοφλέβια έγχυση

σκιαγραφικού, η μαγνητική τομογραφία προσφέρει μια πολλή καλή εναλλακτική διαγνωστική μέθοδο. Επίσης η μαγνητική τομογραφία μπορεί να παίξει συμπληρωματικό ρόλο στην αξονική τομογραφία στις περιπτώσεις που η δυναμική αξονική τομογραφία δεν είναι αρκετή στη διαφοροδιάγνωση όγκου από ατελεκτατικό πνεύμονα. Η αξία του δυναμικού ρόλου της μαγνητικής τομογραφίας στην εκτίμηση βρογχιικών νεοπλασιών και πνευμονικής ατελεκτασίας είναι υπό διερεύνηση. Αν και η πυλαία λεμφαδενοπάθεια απαντάται τόσο σε καλοήθεις όσο και σε κακοήθεις βλάβες η πιο συνηθής αιτία εμφάνισής της είναι το βρογχογενές καρκίνωμα. Στο βρογχογενές καρκίνωμα μπορεί να συμμετέχει η πύλη πρωτοπαθώς ή από επέκταση της νόσου από ένα περιφερικό όγκο. Ένα πρωτοπαθές βρογχογενές καρκίνωμα μπορεί να ανατείνει κεντρικά μέσα στους κύριους βρόγχους ή στους εγγύς λοβώδεις βρόγχους. Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας στον προσδιορισμό της συμμετοχής των πυλαίων δομών (άνω, κάτω πνευμονική φλέβα, κύριο στέλεχος βρόγχου, άνω και κάτω λοβαίος βρόγχος) από τον όγκο είναι μόνο 54%. Σε ασθενείς με υποψία πυλαίας ή μεσοθωρακικής λεμφαδενοπάθειας η αξονική τομογραφία με bolus ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού παρέχει αυξημένο contrast μεταξύ των φλεβών και των λεμφαδένων. Η έγχυση σκιαγραφικού είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση της πύλης σε ασθενείς με εκτεταμένη πνευμονική νόσο και σε ασθενείς με διατεταμένες πνευμονικές αρτηρίες. Η ιστολογική εξέταση των λεμφαδένων είναι η μόνη 100% ακριβής μέθοδος στο προσδιορισμό μεταστατικής νόσου. Επειδή η διόγκωση των λεμφαδένων μπορεί να μη σχετίζεται με όγκο και οι λεμφαδένες φυσιολογικού μεγέθους μπορεί να υποκρύπτουν μεταστάσεις η ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας στον προσδιορισμό της πυλαίας ή μεσοθωρακικής λεμφαδενικής επέκτασης του όγκου είναι περιορισμένη. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσει ή για να λύσει ειδικές ερωτήσεις σχετιζόμενες με τη διήθηση του θωρακικού τοιχώματος, των αγγειακών δομών ή του βραχιόνιου πλέγματος, ή τον χαρακτηρισμό όγκων των επινεφριδίων. Είναι επίσης χρήσιμη στην εκτίμηση των πυλών και του μεσοθωρακίου σε ασθενείς που δε μπορεί να χορηγηθεί το σκιαγραφικό. Η συνολική ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας είναι απογοητευτική, σε περιπτώσεις που πρέπει να αποφασιστεί εγχείρηση, όπως είναι η διάκριση μεταξύ ασθενών με στάδιο IIIA ή IIIB. Είναι απίθανο να βελτιωθεί σημαντικά η διάγνωση της αξονικής τομογραφίας. Πάντως είναι δυνατόν να αυξηθεί η ακρίβεια του μαγνητικού συντονισμού αφού η συνεχής έρευνα βοηθά στην περαιτέρω ανάπτυξη

της τεχνολογίας. Προς το παρόν η αξονική τομογραφία παραμένει η μέθοδος εκλογής στην αρχική εκτίμηση ασθενών με καρκινώματα πνεύμονος. Όσον αφορά την απεικόνιση του μεγέθους ενός όγκου, η αξονική τομογραφία έχει ευαισθησία 78% και ειδικότητα 96% ενώ ο μαγνητικός συντονισμός ευαισθησία 84% και ειδικότητα 94%. Η μεσοθωρακοσκόπηση έχει ευαισθησία 85-90%, ειδικότητα 100% και ακρίβεια 95%. Από τα ανωτέρω αντιλαμβανόμαστε ότι ο μαγνητικός συντονισμός στατιστικά έχει μεγαλύτερη ακρίβεια από την αξονική τομογραφία, με μικρές ωστόσο διαφορές. Σε ό,τι αφορά τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων η αξονική τομογραφία έχει ευαισθησία 65%, ειδικότητα 79%, ακρίβεια 76%. Η μαγνητική τομογραφία έχει ευαισθησία 86%, ειδικότητα 82% και ακρίβεια 83%. Ο μαγνητικός συντονισμός πιθανόν υπερτερεί της αξονικής τομογραφίας στην εκτίμηση όγκων που εμπλέκουν το αορτοπνευμονικό παράθυρο και τους πυλαίους λεμφαδένες, στην αξιολόγηση του θωρακικού τοιχώματος και της πιθανής διαφραγματικής διήθησης καθώς επίσης και στην αξιολόγηση ασθενών των οποίων η αξονική τομογραφία είναι αμφιλεγόμενη.

### Εικονική βρογχοσκόπηση:

Αποτελεί τεχνική αξονικής τομογραφίας που με τη χρήση Η/Υ ανασυνθέτει σε τρισδιάστατη εικόνα το τραχειοβρογχικό δένδρο. Η συνεχώς αυξανόμενη εμπειρία από την εφαρμογή της τοποθέτησης ενδοπροσθέσεων (Stent) εφαρμογής Laser, διαθερμίας και βραχυθεραπείας έχει επιβεβαιώσει τη μεγάλη ανάγκη για ακριβή προεπεμβατικό καθορισμό της έκτασης της βλάβης ιδίως σε ασθενείς με κεντρικές και σημαντικές στενώσεις των αεραγωγών. Παρά την αναμφισβήτητη δυνατότητα να αναπαράγει εικόνες με σημαντικές λεπτομέρειες, δεν μπορεί να απεικονίσει τη λεπτή υφή του βλεννογόνου ή τις αληθινές αποχρώσεις των διαφόρων παθολογικών εστιών ούτε και παρέχει τη δυνατότητα λήψης δειγμάτων ως εκ τούτου καθιστά την αληθινή βρογχοσκόπηση αναντικατάστατη.(39)

### Καρκινοειδές:

Η παρουσία ενός καλώς περιγεγραμμένου όγκου κεντρικά ευρισκόμενου που μπορεί να φαίνεται να στενεύει, να παραμορφώνει ή να αποφράσσει ένα παρακείμενο αεραγωγό περιέχων στικτές αποτιτανώσεις πρέπει να εγείρει την υποψία καρκινοειδούς όγκου. Τα περισσότερα καρκινοειδή που αναγνωρίζονται ακτινογραφικά επίσης μπορεί να φαίνονται να εκτείνονται σε παρακείμενους αεραγωγούς στην αξονική τομογραφία, υποσημειώνοντας τη δυνατό-

τητα της αξονικής τομογραφίας να χαρακτηρίζει μια ενδοπαρεγχυματική νόσο και να αναδεικνύει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον ακριβή εντοπισμό.

Χαρακτηριστικά μετά την έγχυση σκιαγραφικού τα τυπικά καρκινοειδή δείχνουν στικτή ομοιογενή πρόσληψη, σημείο το οποίο μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό κριτήριο. Τα άτυπα καρκινοειδή αντιθέτως είναι πιθανόν να έχουν ανώμαλα όρια, δείχνοντας λιγότερο ομοιογενή πρόσληψη σκιαγραφικού και κυρίως μπορεί να συνδυάζονται με πυλαία ή μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια. Η ανεύρεση αυτών των χαρακτηριστικών με την αξονική τομογραφία μπορεί να είναι κλινικά σημαντική για την διαφοροδιάγνωση μεταξύ τυπικών και άτυπων καρκινοειδών (40-41).

### Σπινθηρογράφημα υποδοχέων της σωματοστατίνης (Octreoscan)

Το σπινθηρογράφημα υποδοχέων της σωματοστατίνης (Octreoscan) ή (Somatostatin Receptor Scintigraphy, SRS), αποτελεί απεικονιστική μέθοδο για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα. Είναι η πλέον ευαίσθητη μέθοδος στην εντόπιση ηπατικών μεταστάσεων με ποσοστά 90% για πρωτοπαθείς όγκους και μεταστάσεις >2εκ σε διάμετρο.

Απεικονίζει πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς εντοπίσεις νευροενδοκρινικών όγκων που φέρουν υποδοχείς σωματοστατίνης (κυρίως καρκινοειδούς, νησιδωμάτων, παραγαγγλιωμάτων και μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα). Επίσης απεικονίζει αδενώματα της υπόφυσης που φέρουν υποδοχείς σωματοστατίνης (μεγαλακρία). Είναι πολύ χρήσιμη μέθοδος εκτίμησης του χειρουργικού αποτελέσματος. Η εξέταση διαρκεί 1-3 ημέρες (42).

### PET-CT

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων παρουσιάζει σε κάποιες μελέτες ευαισθησία πολύ μεγαλύτερη από όλες τις άλλες εντοπιστικές μεθόδους στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα. Παρόλα αυτά δεν είναι ακόμη μέθοδος ευρέως διαδεδομένη (43).

### ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Λόγω της ικανότητας των καρκινοειδών όγκων να εκκρίνουν ορμόνες, όπως: 5-HIAA, κινίνες, προσταγλανδίνες, Ρ-πεπτιδίο, γαστρίνη, κορτικοτροφίνη κ.ά.

Σε ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ δε γίνεται η αδρανοποίηση των εκλυόμενων από τον όγκο ουσιών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των συμπτωμάτων του καρκινοειδούς συνδρόμου.

Η κλινική συμπτωματολογία της κρίσης περιλαμ-

βάνει διαταραχές της αρτηριακής πίεσης (συνήθως υπόταση, αλλά σπάνια και υπέρταση), ταχυκαρδία, αρρυθμίες, ίνωση βαλβίδων δεξιάς καρδιάς (11-41%), εξάψεις με ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος του προσώπου και εφίδρωση (63-75%), βρογχόσπασμο (4-18%), διάρροια (32-84%) και συμπτώματα από το ΚΝΣ (σύγχυση, stupor) (44).

Οι εξάψεις και η διάρροια είναι τα δύο πιο κοινά συμπτώματα, που εμφανίζονται σε ποσοστό πάνω από 73% κατά την έναρξη και πάνω από 89% στην πορεία της νόσου. Η χαρακτηριστική ξέαψη έχει ξαφνική έναρξη. Πρόκειται για βαθυκόκκινο ιώδες ερύθημα κυρίως στο λαιμό και στο πρόσωπο που συχνά συνοδεύεται από αίσθημα ζέστης, ενώ κάποιες φορές συνοδεύεται από κνησμό, δακρύρροια, διάρροια ή οίδημα προσώπου. Οι εξάψεις μπορεί να επιτείνονται από καταστάσεις stress, λήψη οινόπνευματος, άσκηση ή συγκεκριμένες τροφές όπως το τυρί ή από παράγοντες όπως οι κατεχολαμίνες, η πενταγαστρίνη και οι αναστολές επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Τα επεισόδια των εξάψεων μπορεί να είναι είτε σύντομα, με διάρκεια 2-5 λεπτά, ειδικά στην έναρξη της νόσου, ή μπορεί να διαρκούν ώρες στην πορεία της νόσου. Η διάρροια εμφανίζεται στα αρχικά στάδια σε ποσοστό 32-73%, ενώ στην πορεία της νόσου φτάνει το 68-84%, σε μερικές περιπτώσεις. Συνήθως εμφανίζεται παράλληλα με τις εξάψεις (85% των περιπτώσεων). Περιγράφεται ως υδαρής, με το 60% να εμφανίζει απώλεια υγρών >1 λίτρο/ημέρα. Στεατόρροια παρουσιάζεται στο 67%, ενώ το 46% έχει απώλεια λίπους >15 gr/ημέρα (το φυσιολογικό είναι <7 gr/ημέρα). Κοιλιακό άλγος εμφανίζεται παράλληλα με την διάρροια ή ανεξάρτητα απ' αυτήν σε ποσοστό 10-34% των περιπτώσεων. Η καρδιακή νόσος μπορεί να διαγνωστεί με υπερηχοκαρδιογράφημα και πρέπει να αντιμετωπιστεί πρώτη. Οι καρδιακές εκδηλώσεις συμβαίνουν σε ποσοστό 11% αρχικά και φτάνει το 14-41% κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου. Η καρδιακή νόσος οφείλεται στην ίνωση του ενδοκαρδίου, κυρίως των δεξιών κοιλοτήτων, αν και μπορεί να εμφανιστούν βλάβες και στις αριστερές κοιλοτήτες. Οι πυκνές εναποθέσεις ινώδους ιστού εμφανίζονται κυρίως στην κοιλιακή πλευρά της τριγλώχινας βαλβίδας και λιγότερο συχνά στις γλωχίνες της πνευμονικής βαλβίδας, προκαλώντας στένωση των βαλβίδων. Η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας είναι προεξάρχουσα, αλλά η τριγλώχινα βαλβίδα συχνά μένει σε ανοικτή θέση, δημιουργώντας παλινδρόμηση αίματος. Πάνω απ' το 80% των ασθενών με καρδιακές βλάβες αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Οι βλάβες των αριστερών κοιλοτήτων είναι λιγότερο εκτεταμένες, εμφανίζονται στο 30% των νεκροτομικών ευρημάτων, και προσβάλλεται

συχνά η μιτροειδής βαλβίδα (45,46).

Άλλα μη καρδιακά προβλήματα, που οφείλονται σε αυξημένη εναπόθεση ινώδους ιστού, είναι η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, που μπορεί να προκαλέσει ουρηθρική απόφραξη, η νόσος Peyronie του πέους, η ενδοκοιλιακή ίνωση και η απόφραξη των μεσεντέριων αρτηριών ή φλεβών. Τα εκ των καρκινοειδών σύνδρομα έχουν συνήθως βραδεία εξέλιξη και μακροχρόνια διαδρομή είτε αντιμετωπισθούν θεραπευτικά είτε όχι και με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εγκατασταθούν απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις.

Οι χειρισμοί του όγκου, η αναισθησία, η χημειοθεραπεία ο εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας μπορούν να αυξήσουν την έκκριση των ορμονών αυτών στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας τη λεγόμενη «καρκινοειδική κρίση». Ειδικότερα, για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου αντενδείκνυται πλήρως η χρήση των κοινών βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων, που έχουν β-αδρενεργική δράση, καθώς επίσης και οι ουσίες που προκαλούν έκκριση κατεχολαμινών από το μυελό των επινεφριδίων γιατί προκαλούν σημαντική πτώση της πίεσης σε τέτοιους αρρώστους. Ο βρογχόσπασμος μπορεί ν' αντιμετωπιστεί με την ενδοφλέβια χορήγηση 250 μg σωματοστατίνης, που μπορεί να προκαλέσει ανακούφιση για 90 λεπτά. Επαναλαμβανόμενες δόσεις (ή συνεχής έγχυση) αυτής της ορμόνης μπορούν να εξασφαλίσουν τόσο δι- όσο και μετεγχειρητικά παρατεταμένη πρόληψη του βρογχόσπασμου (47).

Αναγκαία είναι η ορθή και έγκαιρη προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενούς, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος για περιεγχειρητικές επιπλοκές.

Προτείνεται ενδοφλέβια έγχυση οκτρεοτίδης σε δοσολογία 50 μg/hr από 12 ώρες πριν, έως και 48 ώρες μετά την επέμβαση, σε συνδυασμό με IV έγχυση ενός αντιισταμινικού παράγοντα 12 ώρες πριν την επέμβαση και χορήγησή του για 2 ημέρες μετά (48).

Σε περίπτωση κρίσης, η θεραπεία περιλαμβάνει: bolus ενδοφλέβια έγχυση 50-100 μg οκτρεοτίδης και στη συνέχεια χορήγηση 50 μg/hr για μία έως δύο ημέρες, ενυδάτωση, υδροκορτιζόνη και αντιισταμινικό παράγοντα (49).

Τα αδρενεργικά φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται, διότι οι κατεχολαμίνες ενισχύουν την έκκριση των ορμονών που παράγει ο όγκος και συνεπώς μπορεί να επιδεινώσουν την κλινική εικόνα (50).

## ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ

Θεωρητικά κάθε κακόηθες νεόπλασμα μπορεί να εμφανίσει μεταστάσεις στην καρδιά και το περικάρδιο. Η συνήθης οδός είναι η αιματογενής, ενώ σπάνια

μπορεί η μετάσταση να γίνει και λεμφογενώς. Από τους νευροενδοκρινείς όγκους, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι αυτό που συχνότερα μεθίσταται προς την καρδιά και το περικάρδιο. Οι μεταστάσεις επισυμβαίνουν συνήθεστερα στις κοιλίες παρά στους κόλπους και εμφανίζονται ως πολλαπλοί όζοι. Οι καρδιακές μεταστάσεις παραμένουν για μακρό χρονικό διάστημα αδιάγνωστες και διαγιγνώσκονται μόνο όταν διηθήσουν το περικάρδιο, με την ανάπτυξη περικαρδιακής συλλογής. Η περικαρδιακή συλλογή είναι συνήθως αιμορραγική και η διάγνωση τίθεται με την κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού. Οι μεταστάσεις δεν προκαλούν αρχικά συμπτώματα, όταν όμως διηθήσουν ορισμένες λειτουργικά και ανατομικά ευαίσθητες περιοχές της καρδιάς τότε προκαλούν συμπτωματολογία. Συνήθης εκδήλωση είναι η εμφάνιση υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών, ενώ ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός είναι λιγότερο συχνός. Η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμιών σε ασθενή με κακώθες νεόπλασμα, εντοπιζόμενο σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος, θα πρέπει να κινήσει την υποψία μετάστασης στην καρδιά. Η διάγνωση γίνεται με τη διενέργεια βιοψίας. Η θεραπεία στις περιπτώσεις αυτές είναι παρηγορητική και συνίσταται στη διενέργεια περικαρδιακού παράθυρου (μερική εκτομή περικαρδίου) ή εκτεταμένης περικαρδιοεκτομής. Η θεραπεία αποσκοπεί στην αποφυγή συλλογής υγρού στην περικαρδιακή κοιλότητα, ενώ στην περίπτωση που θα αναπτυχθεί δευτεροπαθής συμπιεστική περικαρδίτιδα αποτρέπει την εκδήλωση συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής.

## ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Πολύ σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση ασθενών με νευροενδοκρινικούς όγκους είναι η ύπαρξη ή μη ηπατικών μεταστάσεων.

Σε ασθενείς με καρκινοειδή όγκο, χωρίς ηπατικές μεταστάσεις η 5ετής επιβίωση ανέρχεται σε 95% ενώ με ηπατικές μεταστάσεις σε 20%.

Ένας αριθμός διαφόρων μεθόδων θεραπείας εφαρμόζονται για την ηπατική μεταστατική νόσο, και περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση με σκοπό την μείωση της έκτασης του όγκου (ογκομειωτική εγχείρηση), τη χημειοθεραπεία, τα ανάλογα της σωματοστατίνης, την ιντερφερόνη-α, τον εμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας μόνο ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (χημειοεμβολισμό), την ακτινοθεραπεία και τέλος τη μεταμόσχευση ήπατος (51).

Συγκεκριμένα ο μεταστατικός όγκος μπορεί να αντιμετωπισθεί είτε με εγχείρηση (λοβεκτομή) είτε με καταστροφή του όγκου με ραδιοσυχνότητες (RFA,

Radio Frequency Ablation). Δυστυχώς η εκτομή ή η μείωση του όγκου είναι δυνατή σε μικρό ποσοστό ασθενών (9% - 20%). Η χημειοθεραπεία σε ό,τι αφορά τους μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους έχει πτωχά αποτελέσματα ακόμη και με συνδυασμό φαρμάκων. Ο ηπατικός εμβολισμός και ο χημειοεμβολισμός συμβάλλουν στη μείωση του όγκου και βοηθούν στον έλεγχο των ενοχλημάτων από την υπερέκκριση των ορμονών και εφαρμόζονται παρηγορητικά σε περιπτώσεις αποτυχίας της θεραπείας με ανάλογα της σωματοστατίνης, ιντερφερόνη-α ή χημειοθεραπεία (52,53).

Η ακτινοθεραπεία με ραδιοσημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης που ενσωματώνονται στους όγκους είναι υπό διερεύνηση. Χρησιμοποιούνται 3 διαφορετικά ραδιονουκλεοτίδια.

Η μεταμόσχευση ήπατος έχει εγκαταλειφθεί ως μέθοδος θεραπείας για τους περισσότερους μεταστατικούς όγκους. Όμως στην περίπτωση των νευροενδοκρινικών όγκων, μπορεί να θεωρηθεί μια μέθοδος θεραπείας, σε νέους ασθενείς με περιορισμένες ηπατικές μεταστάσεις (54,55).

## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ως καρκινικοί δείκτες ορίζονται ουσίες που έχουν τη δυνατότητα να προσδιορισθούν ποσοτικά και να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη, την φύση και την ανάπτυξη του όγκου, την μεταστατική του εξάπλωση και την ανταπόκριση ή όχι στη ΧΜΘ. Η κλινική αξία της χρήσης των καρκινικών δεικτών μέχρι σήμερα περιορίζεται στην προγνωστική αξιολόγηση και στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου, είτε είναι χειρουργήσιμη είτε όχι (56).

Στόχος της έρευνας σε αυτό το πεδίο είναι να βρεθούν ουσίες με υψηλή προγνωστική αξία στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα που θα καθιστούν ικανό τον κλινικό γιατρό να προγραμματίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τους θεραπευτικούς του χειρισμούς, να αξιολογεί την ανταπόκριση στη ΧΜΘ και να προσδιορίζει την χρονικότητα των υποτροπών (57).

## ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Σε περισσότερο από 80% μεγαλοκυτταρικών καρκινωμάτων έχουν προσδιοριστεί Νευροενδοκρινικοί δείκτες με κύριο εκπρόσωπο την NSE (Νευροενδοκρινική Ειδική Ενολάση). Νευροενδοκρινική δραστηριότητα παρουσιάζει και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα (23%) και η NSE συσχετίζεται με καλλίτερη απάντηση στη ΧΜΘ. Η αύξηση της NSE σε μικτό όγκο με μη μικροκυτταρική συνιστώσα παρουσιάζει διαφορές στο πλακώ-

δες (34%) και στο αδενοκαρκίνωμα (43,8%). Σύμφωνα με τον Rastel (38) η NSE δεν έχει την απαιτούμενη ειδικότητα και ευαισθησία προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στη δ/δ του μικροκυτταρικού καρκινώματος από το μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Η μέτρησή της μπορεί να χρησιμεύσει στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου (58).

### ΕΙΔΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

Το 5-υδροξυινδολεοξικό οξύ (5-HIAA) είναι ένα προϊόν διάσπασης της σεροτονίνης και ειδικός καρκινικός δείκτης για τους καρκινοειδείς όγκους. Μετράται σε ούρα 24/ώρου και οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται από 2 έως 8 mg/ημέρα. Προσοχή πρέπει να δίνεται στο γεγονός ότι ορισμένες τροφές (π.χ. μπανάνες, αβοκάντο κ.ά.) και μερικά φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη, λεβοντόπα, φαινοθειαζίνες κ.ά.) είναι δυνατό να αλλοιώσουν τις μετρήσεις. Γενικά, σε μεταστατική νόσο ή σε υποτροπή παρατηρείται μέτρια αύξηση των επιπέδων του 5-HIAA (30 mg/ημέρα), ενώ σε καρκινοειδές σύνδρομο η αύξηση είναι της τάξεως των 100mg/ημέρα και άνω (59).

### Η ΧΡΩΜΟΓΡΑΝΙΝΗ-A (CGA)

Μετράται στον ορό ή το πλάσμα και οι φυσιολογικές τιμές της κυμαίνονται από 1.5 έως 28,5 U/ml. Αυξάνεται στην πλειονότητα (80-100%) των νευροενδοκρινών όγκων, γεγονός που την καθιστά μη ειδική. Ωστόσο, τα επίπεδά της αφενός αντανakλούν το καρκινικό φορτίο, αφετέρου συσχετίζονται με κακή πρόγνωση όταν ανευρίσκονται πολύ αυξημένα. Συνεχώς αυξανόμενες τιμές CgA είναι ενδεικτικές υποτροπής ακόμη και εάν κάτι τέτοιο δεν τεκμηριώνεται απεικονιστικά. Η μέτρηση των επιπέδων της CgA παρέχει την υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία σε ό,τι αφορά τη διάγνωση μεταστατικής νόσου. Χρησιμοποιώντας ως όριο τις 30 U/ml μπορούμε να διαχωρίσουμε τους ελεύθερους νόσου ασθενείς από αυτούς με μεταστάσεις ή υποτροπή, με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 96%.

### ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η οικογένεια Myc περιλαμβάνει τα c- Myc, N- Myc, L- Myc. Παρατηρείται μεγέθυνση ή υπερέκφραση κυρίως στο c- Myc. Αυτή η βλάβη απαντάται 80-90% στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα και 10% στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα και δηλώνει τάση για υποτροπή μετά ΧΜΘ καθώς και κακή πρόγνωση.

### ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι είναι το γονίδιο το Ρετινοβλαστώματος που απαντάται κυρίως στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα και λιγότερο συχνά στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα, το γονίδιο p53 που παρατηρείται 75-78% στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα και 50% στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Οι μεταλλάξεις αυτές σχετίζονται με μεταστάσεις σε πυλαίους και ενδοθωρακικούς λεμφαδένες. Οι απώλειες στο χρωμόσωμα 3p παρατηρούνται 100% στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα και 50% στο μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Αφορούν σε ομόζυγη εξάλειψη των περιοχών 3p12-3p22 (60).

**Άλλοι παράγοντες** που ο ρόλος τους ακόμη συζητείται στην κλινική αξιολόγηση των καρκίνων του πνεύμονα είναι οι αυξητικοί παράγοντες GRP, EGF, GF-a, IGF-1 και ο προσδιορισμός επιφανειακών επιτόπων. Αν και οι παρατηρήσεις δείχνουν συσχέτισμό των μοριακών γενετικών ευρημάτων με τις κλινικές παραμέτρους, είναι αναγκαίες περισσότερες μελέτες για να εκτιμηθεί η αξία αυτών των ευρημάτων και να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες ή διαγνωστικές μέθοδοι. Χρειάζονται επίσης περισσότερα δεδομένα για να θεωρήσουμε αυτές τις μεταβολές ως πιθανούς θεραπευτικούς στόχους.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Travis WD, Colby TV, Corrin B et al. Histological typing of lung and pleural tumors, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 1999.
2. Huang Q, Muzitansky A, Mark EJ. Pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:545-553.
3. Engelbreth-Holm J. Benign bronchial adenomas. *Acta Chir Scand* 1944; 7:21-47.
4. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413-421.
5. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY et al. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas: a new classification for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985; 55:1303-1311.
6. Warren WH, Gould VE, Faber LP et al. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:819-825.
7. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(6):529-553.
8. Travis WD, Colby TV, Corrin B et al. Histological typ-

- ing of lung and pleural tumors, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 1999.
9. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934–959.
  10. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413–421.
  11. Rosado de Christenson ML, Abbott GF, Kirejczyk WM et al. Thoracic carcinoids: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1999; 19:707–736.
  12. Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors: an analysis 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36:560–569.
  13. Valli M, Fabris GA, Dewar A et al. Atypical carcinoid tumour of the lung: a study of 33 cases with prognostic features. *Histopathology* 1994; 24:363–369.
  14. Schreurs AJ, Westermann CJ, van den Bosch JM et al. A twenty-five-year follow-up of ninety three resected typical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1470–1475.
  15. Bosman FT, de la Riviere AB, Giard RW et al. Amine and peptide hormone production by lung carcinoid: a clinicopathological and immunocytochemical study. *J Clin Pathol* 1984; 37:931–936.
  16. Grote TH, Macon WR, Davis B et al. Atypical carcinoid of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988; 93:370–375
  17. Hartman GE, Shochat SJ. Primary pulmonary neoplasms of childhood: a review. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:108–119.
  18. Wang LT, Wilkins EW Jr, Bode HH. Bronchial carcinoid tumors in pediatric patients. *Chest* 1993; 103:1426–1428.
  19. Todd TR, Cooper JD, Weissberg D et al. Bronchial carcinoid tumors: twenty years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:532–536.
  20. Ducrocq X, Thomas P, Massard G et al. Operative risk and prognostic factors of typical bronchial carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1410–1414.
  21. Valli M, Fabris GA, Dewar A et al. Atypical carcinoid tumour of the lung: a study of 33 cases with prognostic features. *Histopathology* 1994; 24:363–369.
  22. Travis WD, Rush W, Flieder DB et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:934–944.
  23. Jiang SX, Kameya T, Shoji M et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:526–537.
  24. Takei H, Asamura H, Maeshima A et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:285–292.
  25. Paci M, Cavazza A, Annessi V et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1163–1167.
  26. Travis WD, Rush W, Flieder DB et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:934–944.
  27. Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung: clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 1985; 56:1624–1629.
  28. Jiang SX, Kameya T, Shoji M et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:526–537.
  29. Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA et al. Clinicopathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:180–185.
  30. Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996; 110:1474–1479.
  31. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1994; 14:429–446.
  32. Prasad US, Naylor AR, Walker WS et al. Long term survival after pulmonary resection for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1989; 44(10):784–787.
  33. Micke P, Faldum A, Metz T et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37:271–276.
  34. Lassen U, Osterlind K, Hansen M et al. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18-years analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995; 13:1215–1220.
  35. Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14:806–813.
  36. Murray N, Coy P, Pater JL et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11:336–344.
  37. Bunn PA Jr, Kelly K. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:161–162.
  38. Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer: Effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol* 1990; 8:1042–1049.

39. Βοντετσιάνος Θ, Λυμπερόπουλος Κ, Σουρελέα Σ. Εικονική βρογχοσκόπηση. Επεμβατική Πνευμονολογία, Εκδόσεις Ε.Π.Ε., Αθήνα 2001; 204-210.
40. Rosado de Christenson ML, Abbott GF, Kirejczyk WM et al. Thoracic carcinoids: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1999; 19:707-736.
41. Jeung MY, Gasser B, Gangi A et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *RadioGraphics* 2002; 22:351-365.
42. Filosso PL, Rena O, Ruffini E et al. Neuroendocrine tumors of the lung and octreotide scintigraphy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1692-1693.
43. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006 Feb 2; 354(5):496-507.
44. Anderson AS, Krauss D, Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am Heart J* 1997; 134(4):693-702.
45. Anderson AS, Krauss D, Lang R. Cardiovascular complications of malignant carcinoid disease. *Am Heart J* 1997; 134(4):693-702.
46. Codd JE, Drozda J, Merjavy J. Palliation of carcinoid heart disease. *Arch Surg* 1987; 122(9):1076-1077.
47. Farling PA, Durairaju AK. Remifentanyl and anaesthesia for carcinoid syndrome. *Br J Anaesth* 2004; 92(6):893-895.
48. Antonelli A, Gambuzza C, Bertoni F et al. Treatment of the carcinoid syndrome with somatostatin, salmon calcitonin, or octreotide. *Clin Ther* 1992; 14(2):178-184.
49. Jabbour-Khoury S, Dabbous A, al-Jazzar M et al. Anesthetic management of a patient having a carcinoid syndrome. *Middle East J Anesthesiol* 2003; 17(3):435-447.
50. Nave H, Mössinger E, Feist H et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001; 129: 170-175.
51. Farndon JR. The carcinoid syndrome: methods of treatment and recent experience with hepatic artery ligation and infusion. *Clin Oncol* 1977; 3(4):365-375.
52. Elias D, Lasser P, Ducreux M et al. Liver resection and associated extra hepatic resections for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15 year single center prospective study. *Surgery* 2003, 133:375-382.
53. Frilling A, Rogiers X, Knofel WT et al. Liver transplantation for metastatic carcinoid tumors. *Digestion* 1994; 55(Suppl 3):104-106.
54. Goran Akerstrom, Per Hellman. Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21(1):87-109.
55. Shields T. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung: a commentary. *Ann Thorac Surg* 1998; 48:48-53.
56. Nisman B, Heching N, Barak V. Serum Tumor Markers in Resectable and Non- Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *J Tumor Marker Onc* 2000; 15(3):195-206.
57. Jorgensen LGM, Hansen HH, Cooper EH. Neuron specific enolase Carcinoembryonic antigen and Lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. *Eur Cancer Clin Oncol* 1989; 25(1):123-128.
58. Feldman JM. Histaminuria from histamine-rich foods. *Arch Intern Med* 1983; 143(11):2099-2102.
59. Goodrich DW, Chen Y, Scully P et al. Expression of the retinoblastoma gene product in bladder carcinoma cells associates with a low frequency of tumor formation. *Cancer Res* 1992; 52:1968-1973.

## Η εκφύλιση της επιστήμης .....

..... από τον ανθρώπινο εγωισμό. Κλωνοποιημένα γατάκια σε αντικατάσταση του προσφιλούς θανάτωσης και διαγονιδιακές «υπερ-γάτες» με προσθήκη γονιδίων λεοπαρδαλής σε εκλεκτές ποικιλίες γάτων. Για όσους επιθυμούν «το κάτι παραπάνω» .....

Στις καθημερινές ειδήσεις

**A.K.**

## Βρογχοκυψελιδικός καρκίνος του πνεύμονα: απεικονιστικά ευρήματα και διαφοροδιάγνωση

ΔΝ Έξαρχος

### SUMMARY

**EXARHOS ND. Bronchoalveolar carcinoma of the lung: radiological findings and differential diagnosis.** According to the World Health Organization (WHO) classification, bronchoalveolar carcinoma, also known as alveolar cell carcinoma and bronchiolar carcinoma, is a subtype of adenocarcinoma. Bronchoalveolar carcinomas account for some 2%-5% of all lung cancers. The characteristic pathologic feature is a peripheral neoplasm showing lepidic growth. This tumor arises from type II pneumocytes and probably also from bronchiolar epithelium. The cells produce mucus, sometimes in such large amounts that one of the presenting symptoms in the consolidative form of the disease is bronchorrhea. The tumor presents in two clinically different forms, a solitary pulmonary nodule, and unifocal or multifocal areas of pulmonary consolidation, the form presenting with a solitary pulmonary nodule being the more common. Bronchoalveolar carcinoma appears as peripheral pulmonary opacities or as a solitary lobulated or speculated pulmonary nodule or mass that is frequently indistinguishable from other types of carcinoma. There is a propensity to a subpleural location and the development of a pleuropulmonary tail. The tail is due to desmoplastic reaction in the peripheral septa of the lung. The nodular form may show a visible air bronchogram which is appreciated with computed tomography. Bubblelike lucencies corresponding to patent small bronchi or a halo of ground-glass density which may contain bubblelike lucencies surrounding a homogeneous central mass are also findings seen on CT. 18F-FDG used in PET/CT imaging shows less uptake in bronchoalveolar carcinoma than other cancer cell types and may be negative. The CT-angiogram sign is often seen on CT images and refers to clearly visible vessels coursing through the tumor on contrast enhanced images due to the contrast agent against the back-ground of abundant low-density mucus within the neoplasm. Pleural effusions are seen in up to one-third of patients and hilar and mediastinal lymphadenopathy is seen in about twenty percent of patients. Differentiating between the consolidative forms of bronchoalveolar carcinoma and various non-neoplastic conditions such as pneumonia or pulmonary edema depends on knowing the clinical findings and appreciating the more chronic course of the disease. **Nosokomiaka Chronika, 70, 123-126, 2008.**

**Key words:** Bronchoalveolar Cancer, Computed Tomography, Lung Neoplasms

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα του πνεύμονα είναι ένας ιδιαίτερος τύπος αδενοκαρκινώματος που αντιπροσωπεύει το 2-10% όλων των πνευμονικών νεοπλασιών. Τα διάφορα απεικονιστικά



του ευρήματα συμπεριλαμβάνουν εστιακές ογκόμορφες μάζες, όζους, διηθήματα, και διάχυτες ή μεικτές μορφές. Ο τύπος αυτού του καρκίνου πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διαγνωστική μονήρων ή πολλαπλών πνευμονικών όζων, και σε οξείες ή χρόνιες παθολογικές αλλοιώσεις των κυψελίδων. Η απεικόνιση μονήρους περιφερικού πνευμονικού όζου σε επαφή με τον υπεζωκότα μέσω γραμμοειδών προσεκβολών και με παρουσία αεροβρογχογραμματος εντός του όζου, είναι το χαρακτηριστικό ακτινολογικό εύρημα στην αξονική τομογραφία. Οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές όπως η ποζιτρονική αξονική τομογραφία, δεν βοηθούν στη διάγνωση λόγω της χαμηλής πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Η εστιακή μορφή του βρογχοκυψελιδικού καρκίνου του πνεύμονα έχει καλύτερη πρόγνωση με ποσοστά ίασης που κυμαίνονται στο 70%. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 123-126, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Βρογχοκυψελιδικός καρκίνος του πνεύμονα, Αξονική τομογραφία, Νεοπλάσματα πνεύμονος

Ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας υπότυπος του αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα ο οποίος εμφανίζει μεγάλη αύξηση τα τελευταία χρόνια (1,2). Ο Διεθνής Οργανισμός Υγείας (WHO revised) ταξινομεί τον βρογχοκυψελιδικό καρκίνο του πνεύμονα σε τρεις υπότυπους, τον βλεννώδη, τον μη βλεννώδη και τον ενδιάμεσο τύπο (3).

Παθολογοανατομικά, ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος χαρακτηρίζεται από έναν συγκεκριμένο και ειδικό τρόπο ανάπτυξης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα επεκτείνονται στους περιφερικούς βρόγχους χρησιμοποιώντας το παρέγχυμα ως υπόστρωμα χωρίς να καταστρέφουν την υποκείμενη αρχιτεκτονική του πνεύμονα. Υπάρχουν δύο τύποι κυττάρων, ο ένας είναι ο κυβοειδής που μοιάζει με τα πνευμονοκύτταρα τύπου II, και ο άλλος είναι κυλινδρικός, ο οποίος μοιάζει με τα βρογχικά κύτταρα. Αναπτύσσονται κατά μήκος των κυψελιδικών κυττάρων και διαφραγματίων χωρίς να προκαλούν διαταραχή της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα, και ο τρόπος αυτός ανάπτυξης ονομάζεται λεπιδικός (4).

Ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος δεν μπορεί πάντα να διαφοροδιαγνωστεί με αξιοπιστία πάντα από ένα μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα, και για το λόγο αυτό, για να διαγνωστεί, δεν πρέπει ο ασθενής να νοσεί με άλλο αδενοκαρκίνωμα.

Τα κλινικά ευρήματα είναι μη ειδικά. Η εκροή βλέννας από τους βρόγχους είναι ειδικό εύρημα όμως υποδηλώνει συνήθως εκτεταμένη νόσο του πνεύμονα. Κλινικά συμπτώματα δεν υπάρχουν στο 10-30% των ασθενών και η νόσος διαγιγνώσκεται από ακτινογραφία θώρακος. Σε αντίθεση με άλλους τύπους καρκινωμάτων του πνεύμονα, σαφής συσχέτιση με το κάπνισμα δεν υπάρχει (2).

Ακτινολογικά ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος απεικονίζεται με μία από τις τρεις μορφές, ως μονήρης

όζος ή μάζα, ως μία πύκνωση, και ως πολυεστιακή ή διάχυτη νόσος. Ο βλεννώδης τύπος συνήθως εμφανίζεται ως πολυεστιακός (5).

Ένας περιφερικός όζος ή μάζα αντιπροσωπεύει το πιο συχνό απεικονιστικό εύρημα του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος με περιφερική ή υπουπεζωκοτική κατανομή. Η ανώμαλη ή ακτινωτή παρυφή είναι σύνηθες εύρημα και οφείλεται στη δεσμοπλαστική αντίδραση του καρκίνου. Αυτή η αντίδραση είναι και το αίτιο της έλξης του υπεζωκότα από τον όγκο μέσω γραμμοειδών ινωδών προεκβολών (pleural tags). Ο συνδυασμός των προεκβολών και τα αεροβρογχογράμματα εντός του όγκου είναι ενδεικτικά του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος του πνεύμονα (6).

Ο όζος επίσης μπορεί να απεικονιστεί με το σημείο της άλω. Το σημείο αυτό έχει περιγραφεί εκτενώς στη διηθητική ασπεργίλλωση και αφορά σε διήθημα θολής υάλου περιφερικά του όζου (1).

Έχουν αναφερθεί και άτυπα ακτινολογικά ευρήματα όπως λοβώδης ατελεκτασία, περιοχές με διηθήματα του τύπου της θολής υάλου καθώς και λεπτοτοίχωματικές κυστικές αλλοιώσεις (6). Οι εσωτερικές ακτινοδιαυγάσεις σε ένα διήθημα είναι ένα από τα σημαντικά απεικονιστικά στοιχεία του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος.

Ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος συμπεριλαμβάνεται στην απεικονιστική διαφορική διαγνωστική πολλών παθήσεων του πνεύμονα με αποτέλεσμα η γνώση των χαρακτηριστικών να είναι σημαντική. Όταν απεικονίζεται με περιοχές πύκνωσης, διηθήματα θολής υάλου ή και με τα δύο η διαφοροδιάγνωση μεταξύ μίας πνευμονίας είναι σημαντική και αναγκαία. Στην πνευμονία συνήθως παρατηρείται πάχυνση των βρόγχων εγγύς της αλλοίωσης και σύστοιχη υπεζωκοτική πάχυνση.

Άλλα απεικονιστικά ευρήματα του βρογχοκυψε-

λιδικού καρκίνου είναι η ψευδοκοιλοποίηση, το σημείο του ανοιχτού βρόγχου, και η ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος, με χαρακτηριστική τη διαφορά ακτινοδιαυγαστικότητας μεταξύ τμημάτων στον ίδιο λοβό (εικόνα μωσαϊκού) (7-11).

Το σημείο του ανοιχτού βρόγχου δημιουργείται από κυψελίδες οι οποίες γεμίζουν από νεοπλασματικά κύτταρα και βλέννη που περιβάλλουν τους ανοιχτούς βρόγχους, τη θηλωματώδη διήθηση των καρκινικών κυττάρων εντός των κυψελίδων, και τη πάχυνση των μεσολοβιδιακών διαφραγμάτων λόγω πίεσης των κυψελίδων από το νεόπλασμα. Μπορεί να απεικονιστεί μια ομοιογενής στένωση ή ακόμα και αύξηση του μήκους των βρόγχων. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης του σημείου αυτού σε σχέση με την πνευμονία, 67% και 72% αντίστοιχα.

Η ψευδοκοιλοποίηση εντός του όζου οφείλεται σε βατά βρογχιόλια και εμφυσηματικές περιοχές εντός του όζου ή διατεταμένες κυψελίδες εντός θηλωδών εστιών του νεοπλάσματος. Το σημείο αυτό εμφανίζεται πιο συχνά στο βρογχοκυψελιδικό καρκίνο συγκριτικά με την πνευμονία, 78% και 20% αντίστοιχα και θεωρείται ειδικό (8-12).

Η πύκνωση είναι πιο σπάνια μορφή απεικόνισης του βρογχοκυψελιδικού καρκίνου. Μπορεί να αφορά σε τμήμα λοβού, ολόκληρο λοβό, ή και ολόκληρο τον πνεύμονα όπου μιμείται τη διάχυτη πνευμονία στο στάδιο της φαιάς ηπάτωσης. Η παραγωγή βλέννας μπορεί να διατείνει τον προσβεβλημένο λοβό με αποτέλεσμα παρεκτόπιση μεσολοβίου σχισμής. Συνήθως ο λοβός είναι χαμηλότερης πυκνότητας από τις παρακείμενες δομές λόγω της βλέννας. Η χαμηλή πυκνότητα του προσβεβλημένου πνεύμονα σε συνδυασμό με την αργή ανάπτυξη του καρκινώματος, επιτρέπουν την απεικόνιση των διακλαδιζόμενων πνευμονικών αγγείων μέσα στις περιοχές πύκνωσης στη αξονική τομογραφία όπου έχει χορηγηθεί ενδοφλεβίως σκιαγραφικό. Η συγκεκριμένη εικόνα αναφέρεται ως το σημείο του αξονικού αγγειογραφήματος, (CT angiogram sign), ωστόσο τεχνικοί παράγοντες όπως η ποσότητα του ιωδίου εντός του σκιαγραφικού, ο ρυθμός χορήγησης του και η ταχύτητα του τομογράφου μπορεί να μην επιτρέψουν τη σαφή απεικόνιση των αγγείων εντός της πύκνωσης.

Το σημείο του αξονικού αγγειογραφήματος έχει αναφερθεί και σε ασθενείς με λέμφωμα, πνευμονία, και αποφρακτική πνευμονίτιδα. Το σημείο θεωρείται ενδεικτικό αλλά όχι ειδικό για το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα. Η πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια είναι σπάνια και έχουν αναφερθεί στο 18% των ασθενών (6).

Ο χαρακτηρισμός του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος περιορίζεται στην κατάταξη του ΔΟΥ του 1999. Περιλαμβάνει μόνο μη διηθητικά νεοπλάσματα με λεπιδική διήθηση. Αυτός ο χαρακτηρισμός εξαιρεί καταστάσεις με υποστρωματική, αγγειακή ή υπεζωκοτική διήθηση (3).

Όταν μια πύκνωση οφειλόμενη σε πνευμονία εντοπίζεται στην περιφέρεια του πνεύμονα υποεζωκοτικά, ο παρακείμενος υπεζωκότας συνήθως είναι πεπαχυσμένος, γεγονός που οφείλεται είτε σε τοπική φλεγμονώδη αντίδραση ή σε εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή. Ο παρακείμενος βρόγχος είναι πεπαχυσμένος λόγω επέκτασης της φλεγμονής. Τα δύο προαναφερόμενα ευρήματα και χαρακτηριστικά της πνευμονίας σπανίως αναγνωρίζονται στον βρογχοκυψελιδικό καρκίνο του πνεύμονα, καθώς τα νεοπλασματικά κύτταρα επεκτείνονται στους περιφερικούς βρόγχους χωρίς να διηθούν τους βρόγχους.

Ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος του πνεύμονα λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας του σε βλέννη έχει αρκετά μικρότερη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου (18-FDG) στην ποζιτρονική αξονική τομογραφία (PET/CT), και χαμηλό δείκτη πρόσληψης (standard uptake value, SUVmax) συγκριτικά με άλλα νεοπλάσματα του πνεύμονα, με αποτέλεσμα είναι να παρατηρούνται ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα με την απεικονιστική αυτή μέθοδο (13).

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης 18F-FDG και του βαθμού της κυτταρικής διαφοροποίησης στο αδενοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Ο μέσος όρος του SUV, των καλώς διαφοροποιημένων αδενοκαρκινωμάτων είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτό των μερικών διαφοροποιημένων αδενοκαρκινωμάτων (14).

Στο διήθημα της θολής υάλου, παθολογοανατομικά παρατηρείται μερική πλήρωση των κυψελίδων, πάχυνση του διαμέσου ιστού, ή συνδυασμός των δύο. Η πάχυνση του μεσολοβιδιακού διαμέσου ιστού από υγρό ή κύτταρα είναι εκτός της διακριτικής ικανότητας της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (HRCT) με αποτέλεσμα την άμορφη αύξηση της πυκνότητας του πνευμονικού ιστού. Το διήθημα θολής υάλου δεν ασαφτοποιεί τα πνευμονικά αγγεία και οι βρόγχοι αναδεικνύονται περισσότερο (black bronchus sign).

Πολλές καταστάσεις χαρακτηρίζονται από την προαναφερόμενη παθολογία και δημιουργούν τη μη-ειδική ακτινολογική εικόνα της θολής υάλου. Οι νόσοι που χαρακτηρίζονται κυρίως από διηθήματα θολής υάλου ως κύριο απεικονιστικό εύρημα στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας είναι οι παρακάτω.

- Υποξεία αλλεργικά κυψελίτιδα
- ARDS

- Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονίτιδα (DIP)
- Λοίμωξη από Πνευμονοκύστη carinii(PCC) /Κυτταρομεγαλιό (CMV)
- Σαρκοειδωση
- Πνευμονικό οίδημα
- Εωσινόφιλη πνευμονία
- Ιδιοπαθή πνευμονική αιμορραγία
- Οξείες διάμεσες πνευμονίες
- Φαρμακευτική τοξικότητα
- Κυψελιδική πρωτείνωση
- Λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία

Οι ασθενείς με τη διάχυτη μορφή ή πολυεστιακή μορφή του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος του πνεύμονα έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με εστιακή νόσο. Ο θάνατος συνήθως επέρχεται σε λιγότερο από τρία χρόνια όταν είναι διάχυτη η νόσος, ενώ όταν είναι εστιακή, μετά τη χειρουργική εκτομή, το 70% των ασθενών ιάται.

Ο διάχυτος τύπος μπορεί να απεικονιστεί ως πολλαπλά πνευμονικά οζίδια ή μάζες που συρρέουν, πολλαπλές πυκνώσεις, ή ως πολλαπλοί όζοι με περιοχές πύκνωσης. Υπάρχει ακόμα διχογνωμία για το εάν ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος είναι μονοκεντρικός ή πολυκεντρικός. Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι ο όγκος είναι μονοεστιακός και ότι ο διάχυτος ή πολυεστιακός τύπος απεικονίζεται κατά αυτόν τον τρόπο λόγω της διήθησης και επέκτασης του καρκίνου κατά μήκος του αγγειακού ή λεμφικού συστήματος (15).

Πρόσφατα ο Epstein (16) πρότεινε τη θεωρία ότι οι δύο τύποι είναι δύο διαφορετικές κλινικές οντότητες, ο εστιακός ή συμπαγής τύπος ο οποίος παραμένει τοπικός και έχει άριστη πρόγνωση μετά τη χειρουργική αφαίρεση, και ο διάχυτος τύπος ο οποίος χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς όζους ή πυκνώσεις και αφορά σε επιθετικό καρκίνο με άσχημη πρόγνωση, ανεξάρτητα της χειρουργικής εκτομής.

Συμπερασματικά, ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος του πνεύμονα έχει πολλά απεικονιστικά χαρακτηριστικά και θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από λοίμωξη του πνεύμονα και κυρίως την πνευμονία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gaeta M, Blandino A, Pergolizzi S et al. Patterns of recurrence of bronchoalveolar cell carcinoma after surgical resection: a radiological, histological, and immunohistochemical study. *Lung Cancer* 2003; 42:319-326.
2. Barsky SH, Cameron R, Osann KE et al. Rising incidence of bronchoalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathological features. *Cancer* 1994; 73:1163-1170.
3. Brambilla E, Travis WD, Colby TV et al. The New World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Eur Respir J* 2001; 18:1059-1068.
4. Sider L. Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1990; 28:583-597.
5. Adler B, Padley S, Miller RR et al. High-resolution CT of bronchoalveolar carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:275-277.
6. Manning JT Jr, Spjut HJ, Tschien JA. Bronchoalveolar carcinoma: The significance of two histopathologic types. *Cancer* 1984; 54:525-535.
7. Weisbrod GL, Towers MJ, Chamberlain DW et al. Thin-walled cystic lesions in bronchoalveolar carcinoma. *Radiology* 1992; 185:401-405.
8. Weisbrod GL, Chamberlain D, Herman SJ. Cystic changes (pseudocavitation) associated with bronchoalveolar carcinoma: a report of four patients. *J Thorac Imaging* 1995; 10:106-111.
9. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ et al. Bronchoalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 1996; 199:485-488.
10. Kobayashi T, Satoh K, Sasaki M et al. Bronchoalveolar carcinoma with widespread ground-glass shadow on CT in two cases. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 21:133-135.
11. Kuhlman JE, Fishman EK, Kuhajda FP et al. Solitary bronchoalveolar carcinoma: CT criteria. *Radiology* 1998; 167:379-382.
12. Gaeta M, Caruso R, Blandino A et al. Radiolucencies and cavitation in bronchoalveolar carcinoma: CT-pathologic correlation. *Eur Radiol* 1999; 9:55-59.
13. Sung YM, Lee KS, Kim BT et al. Lobar mucinous bronchoalveolar carcinoma of the lung showing negative FDG uptake on integrated PET/CT. *Eur Radiol* 2005; 15:2075-2078.
14. Shim SS, Lee K, Kim B et al. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:639-648.
15. Epstein DM. Bronchoalveolar carcinoma. *Semin Roentgenol* 1990; 25:105-111.
16. Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C et al. Bronchoalveolar carcinoma of the lung. *Eur Radiol* 1998; 8:996-1001.

## Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου του πνεύμονος και στεφανιαίας νόσου

Β Παναγιωτακόπουλος<sup>1</sup>, Μ Αργυρίου<sup>2</sup>

### SUMMARY

**PANAGIOTAKOPOULOS V, ARGIRIOU M. Surgical Treatment of Lung Cancer and Coronary Artery Disease.** *Introduction: The simultaneous presence of lung cancer and coronary artery disease is a rare entity, which the modern-day cardio-thoracic surgeon has to encounter. The therapeutic approach of these patients remains controversial. The aim of our retro prospective analysis is the presentation of surgical hazards of patients with coronary artery disease and lung cancer and the various surgical treatments. Methods: We present the technical obstacles and their solutions in simultaneous confrontation of those patients by medial sternotomy, lymph node extraction and left lung cancer. We mention the effects and consequences of extracorporeal circulation use, on systemic immunosuppression and in alteration of the pulmonary alveolar system, while emphasizing the surgical encounter with off-pump surgery. Results-Conclusions: Off-pump simultaneous surgical treatment of coronary artery disease and lung cancer by median sternotomy should be preferred when it is feasible. A randomized study with long term results could consolidate this therapeutic approach. The small number of cases does not allow such an analysis. Nosokomiaka Chronika, 70, 127-131, 2008.*

**Key words:** lung cancer, coronary artery disease, off-pump surgery, extracorporeal circulation

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

*Εισαγωγή: Η ταυτόχρονη παρουσία του καρκίνου του πνεύμονος και της στεφανιαίας νόσου αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που σπάνια έρχεται να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος κάρδιο-θωρακοχειρουργός με τη χειρουργική του πράξη. Ο τρόπος αντιμετώπισης αυτών των ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενος. Σκοπός της αναδρομικής αυτής ανάλυσης, είναι η παρουσίαση των εγχειρητικών κινδύνων των ασθενών με στεφανιαία νόσο και καρκίνο του πνεύμονος και τις διάφορες εγχειρητικές τεχνικές αντιμετώπισής τους. Μέθοδος: Παρουσιάζουμε τις εγχειρητικές δυσκολίες και τους τρόπους αντιμετώπισής τους, στην ταυτόχρονη αντιμετώπιση της νόσου με μέση στερνοτομή, στον λεμφαδενικό καθαρισμό, και στην ύπαρξη του καρκίνου στον αριστερό πνεύμονα. Αναφέρουμε την επίδραση και τις επιπτώσεις της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε επίπεδο ανοσοποιητικού συστήματος και στις μεταβολές σε επίπεδο πνευμονικών κυψελίδων. Παρατάσσουμε τη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου υπό πάλλουσα καρδιά χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας τονίζοντας τα πλεονεκτήματά της. Αποτέλεσμα-Συμπέρασμα: Η ταυτόχρονη αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και του καρκίνου του πνεύμονος με μέση*

<sup>1</sup>Επιμελητής Β', <sup>2</sup>Επιμελητής Α', Β' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, Μονάδα Μεταμοσχεύσεων Καρδιάς-Πνευμόνων, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

στερνοτομή υπό πάλλουσα καρδιά χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία πρέπει να προτιμάται όταν είναι εφικτή. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη με μακροχρόνια αποτελέσματα, θα μπορούσε να εδραιώσει την τεχνική αυτή. Ο μικρός όμως, όγκος αυτών των περιστατικών δεν επιτρέπει αυτή την ανάλυση. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 127-131, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος πνεύμονα, στεφανιαία νόσος, πάλλουσα καρδιά, εξωσωματική κυκλοφορία

Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη αποτελεί χειρουργική επέμβαση που εφαρμόζεται καθημερινά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Η σύγχρονη παρουσία όμως, εξαιρεσίμου πνευμονικού όγκου, προβληματίζει τον σύγχρονο κάρδιο-θωρακοχειρουργό καθώς, αποτελεί μία όχι και τόσο συχνή νοσολογική οντότητα. Ο ιδεώδης τρόπος αντιμετώπισης αυτών των ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενος.

Είναι γνωστό ότι η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου αυξάνει τον διεγχειρητικό κίνδυνο κάθε εξωκαρδιακής επέμβασης. Η συχνότητα καρδιακών επιπλοκών κατά τη διάρκεια θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων υπολογίζεται ότι είναι 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με επεμβάσεις σε άλλα σημεία του σώματος. Η προσπάθεια αποφυγής διεγχειρητικού ή άμεσα μετεγχειρητικού θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας επιβάλει την ανάγκη προεγχειρητικού ελέγχου καθώς η θνητότητα των περιεγχειρητικών εμφραγμάτων είναι μεγάλη, και κυμαίνεται από 36 έως 70% (1-4). Διαπιστώθηκε ακόμη ότι ο εγχειρητικός κίνδυνος ασθενούς με εξαιρεσίμο όγκο θώρακος έχει άμεση σχέση με την προεγχειρητική λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας.

Η εκτίμηση του εγχειρητικού κινδύνου στην κλινική πράξη γίνεται με τον ακόλουθο αλγόριθμο: η βασική μελέτη πραγματοποιείται με αναίμακτες μεθόδους. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτωματολογία που δεν υφίσταται με φαρμακευτική αγωγή ή εάν είχε υποστεί έμφραγμα σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 6 μηνών, τότε ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί άμεσα σε στεφανιογραφία. Η πιθανότητα νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου περιεγχειρητικά σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος κυμαίνεται από 5 έως 8% και μόνο σε 0.1% έως 0.5% σε ασθενείς χωρίς αντίστοιχο ιστορικό. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται ακόμη περισσότερο όσο το ιστορικό του εμφράγματος είναι πιο πρόσφατο (30% για χρονικό διάστημα μικρότερο των 3 μηνών, 15% για 3 έως 6 μήνες, 6% για μεγαλύτερο των 6 μηνών) (5-8).

Η θετικότητα των αναίμακτων μελετών οδηγεί σε στεφανιογραφικό έλεγχο και τελικά στη λήψη της απόφασης, εάν χρειάζεται, προεγχειρητικά επαναι-

μάτωση του μυοκαρδίου ή όχι. Στην περίπτωση που υπάρχει νόσος ενός ή δύο στεφανιαίων αγγείων και δύναται να πραγματοποιηθεί αγγειοπλαστική, πρέπει να εκτελείται άμεσα μετά τη στεφανιογραφία, ώστε να υπάρχει θεραπεία στο καρδιαγγειακό σκέλος και να μην υπάρχει καθυστέρηση στην αντιμετώπιση του πνευμονικού σκέλους της νόσου (9-11).

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα αποτελεί η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που πρέπει να λάβει ο ασθενής μετά από μία επιτυχή αγγειοπλαστική. Οι κατευθυντήριες οδηγίες βρίσκονται υπό συνεχή τροποποίηση επειδή χρησιμοποιούνται συνεχώς νέα υλικά αγγειοπλαστικής (DES) αλλά και επειδή νέοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες αρχίζουν να χρησιμοποιούνται υποσχόμενοι πολύ καλύτερη βατότητα. Ωστόσο η αγωγή με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες είναι δυνατόν να καθυστερήσει την έγκαιρη αντιμετώπιση της πνευμονικής νόσου.

Ο προεγχειρητικός έλεγχος στεφανιαίων ασθενών με σκοπό τον καθορισμό του χειρουργικού κινδύνου έχει εκτεταμένα μελετηθεί στις αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις. Θεωρητικά για την ελάττωση του κινδύνου θα πρέπει να ακολουθείται η ίδια τακτική με τις αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, στις οποίες πάντα ενδείκνυται ενδελεχής έλεγχος με σκοπό τον καθορισμό του εάν χρειάζεται προεγχειρητικά να γίνει επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (3,4).

Η ιδιαιτερότητα στη χειρουργική του καρκίνου του πνεύμονα σε στεφανιαίους ασθενείς, σε σχέση με την αγγειοχειρουργική επέμβαση σε στεφανιαίους ασθενείς είναι ότι η πνευμονική νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου αυτών των ασθενών, σε αντίθεση με τους πολυαγγειοπαθείς ασθενείς, που η κύρια αιτία θανάτου είναι καρδιακής αιτιολογίας (9-11). Η ταχύτατη εξέλιξη της πνευμονικής νόσου κατά τη διάρκεια της αναμονής για ρύθμιση του στεφανιαίου προβλήματος, πιθανότατα να τροποποιήσει την αρχική σταδιοποίηση, και να καταστήσει τον ασθενή ανεγχείρητο. Στόχος του προεγχειρητικού ελέγχου εκτός από την ταυτοποίηση και τη σταδιοποίηση της πνευμονικής νόσου είναι και η αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου. Η ταχεία εκτίμηση στο ποιοί

ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε θωρακοτομή χωρίς αυξημένο κίνδυνο διεγχειρητικού εμφράγματος αποτελεί βασική αρχή (3-5). Η ταχύτητα και ο κίνδυνος εξάπλωσης της νόσου μάλλον απέκλειε την αορτοστεφανιαία παράκαμψη προ της θωρακοτομής στο παρελθόν.

Μελέτες δείχνουν, ότι σε περιπτώσεις βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών που δεν αντιμετωπίζονται με αγγειοπλαστική είναι προτιμότερη η αντιμετώπιση σε ένα χρόνο και των δύο παθήσεων, δηλαδή αορτοστεφανιαία παράκαμψη και εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος.

Οι χειρουργικοί χειρισμοί αποτελούν σοβαρό θεραπευτικό δίλημμα και προβληματισμό. Η απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση στεφανιαίων ασθενών και για καρκίνο του πνεύμονα πρέπει να συνδυάζεται όχι μόνο με άριστη προεγχειρητική εκτίμηση και αντιμετώπιση, αλλά και με εξαιρετική διεγχειρητική (αναισθησιολογική) και μετεγχειρητική φροντίδα και παρακολούθηση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (1-5).

Προ δεκαπενταετίας, η συνήθης προσέγγιση των ασθενών με στεφανιαία νόσο και εξαιρετικό πνευμονικό όγκο ήταν η αντιμετώπιση σε δύο χειρουργικά στάδια. Οι ασθενείς αντιμετωπίζονταν πρώτα για τη στεφανιαία νόσο τους και στη συνέχεια, σε δεύτερο χρόνο, για την εξαίρεση της πνευμονικής εστίας με θωρακοτομή. Το δεύτερο στάδιο, της εξαίρεσης του πνευμονικού παρεγχύματος, διενεργείται συνήθως μετά από τέσσερις με έξι εβδομάδες (9-14). Ωστόσο υπάρχουν ασθενείς που δεν ανανήπτουν σε αυτό το χρονικό διάστημα των 6 εβδομάδων είτε για αντικειμενικούς λόγους (δύσκολη μετεγχειρητική πορεία) είτε για υποκειμενικούς (κόπωση του ασθενή και άρνηση για άμεση επανεπέμβαση), με κίνδυνο κατά τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος αυτού η πνευμονική νόσος να καταστεί ανεγχείρητος.

Η σύγχρονη διενέργεια εκτομής πνευμονικού παρεγχύματος κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία και εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια. Προ δεκαετίας άρχισε να εφαρμόζεται η συνδυασμένη επέμβαση σε ένα χρόνο. Η αντιμετώπιση γίνεται με μία χειρουργική τομή (στερνοτομή) σε έναν χειρουργικό χρόνο, σε δύο χειρουργικά στάδια. Η εκτομή της βλάβης του πνεύμονα διενεργείται συνήθως μετά τη διαδικασία επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου. Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα, όταν διενεργείται συνδυασμένα η επέμβαση αυτή στον ασθενή που πάσχει από στεφανιαία νόσο και εξαιρετικό όγκο του πνεύμονα (16-18,24,25,28). Με τη συνδυασμένη (σε ένα στάδιο) επέμβαση αποφεύγεται η δεύτερη θωρακοτομή. Ακόμη

το χειρουργικό τραύμα είναι μικρότερο. Σημαντικότερο όμως πλεονέκτημα αποτελεί η θεραπεία μίας κακοήθειας σε ένα αρχικό στάδιο (η καθυστέρηση στην αντιμετώπιση ενός βρογχογενούς καρκινώματος μπορεί να αποβεί θανατηφόρος ενώ με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται).

Ιδιαίτερα τεχνικά προβλήματα στην εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος σε συνδυασμό με εγχείρηση επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου από μέση στερνοτομή μπορεί να προκύψουν. Η χρήση διπλού αυλού τραχειοσωλήνα, η πλήρης παρασκευή και κινητοποίηση του πνευμονικού παρεγχύματος, καθώς και η μυοκαρδιακή επαναιμάτωση πριν την εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος είναι δυνατόν να εξασφαλίσουν ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Τεχνικές δυσκολίες εμφανίζονται κυρίως στους χειρισμούς στον αριστερό πνεύμονα και στον λεμφαδενικό καθαρισμό της περιοχής. Η αριστερή κάτω λοβεκτομή αποτελεί την πιο δύσκολη τεχνικά, εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος με μέση στερνοτομή. Η μετατόπιση του μυοκαρδίου κατά τη διαδικασία δημιουργίας εγχειρητικού πεδίου μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική αστάθεια και αρρυθμίες. Ευρεία διάνοξη του περικαρδίου και της δεξιάς υπεζωκοτικής κοιλότητας με στροφή του μυοκαρδίου με αντιωρολογιακή φορά μπορεί να προσφέρει ακόμα καλύτερο χειρουργικό πεδίο (11-14).

Σημαντικός προβληματισμός στις εκτομές πνευμονικού παρεγχύματος με μέση στερνοτομή αποτελεί ο λεμφαδενικός καθαρισμός της πύλης του προσβεβλημένου πνεύμονα και του μεσοθωρακίου. Η χρήση διπλού αυλού τραχειοσωλήνα με αερισμό του ενός πνεύμονα βοηθά στη διαδικασία. Ο ατελεκτατικός πνεύμονας, αφού κινητοποιηθεί με διατομή του κάτω πνευμονικού συνδέσμου και με λύση των συμφύσεων, μπορεί με κινήσεις να δημιουργήσει πεδίο για την εκτομή των διαφόρων ομάδων λεμφαδένων της πύλης και του μεσοθωρακίου (πυλαίοι, λοβαίοι, τμηματικοί, υποτμηματικοί, λεμφαδένες του κάτω πνευμονικού συνδέσμου). Δυσκολίες πάντως παρουσιάζονται στην εκτομή των υποτροπιδικών και των παρατραχειακών λεμφαδένων με τη μέση στερνοτομή. Μία προσπέλαση με χαμηλή διατομή του περικαρδίου μπορεί να διευκολύνει την εκτομή αυτών των λεμφαδένων (12-15).

Η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας διευκολύνει τεχνικά τη διαδικασία παρασκευής και εκτομής του πνευμονικού παρεγχύματος και των παρακειμένων λεμφαδένων. Με την τεχνική αυτή αποφεύγονται η αιμοδυναμική αστάθεια και οι αρρυθμίες κατά τη χειρουργική επέμβαση (16-18). Παράλληλα δημιουργείται καλύτερο εγχειρητικό πεδίο, κυρίως της αριστερής πύλης και των στοιχείων του αριστερού πνεύμονα.

Αντένδειξη αυτής της τεχνικής αποτελεί η ύπαρξη όγκου στον αριστερό κάτω λοβό και σε όγκους θωρακικής εξόδου (Superior Sulcus Tumors) όπου συνιστάται η αντιμετώπιση του ασθενούς να πραγματοποιηθεί σε δύο στάδια (στερνοτομή σε πρώτο στάδιο και αριστερή θωρακοτομή σε δεύτερο στάδιο) (9).

Η διευκόλυνση της εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν αποτελεί όμως, τεχνική χωρίς αρνητικές επιπτώσεις σε αυτούς τους ασθενείς. Η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας έχει περιγραφεί ότι έχει ανασταλτική δράση στα επιμέρους στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η επίδραση της αφορά τόσο τους κυτταρικούς μεσολαβητές, τη χυμική ανοσία όσο και την καταστολή των κυττάρων μεσολαβητών κυτταροτοξικών αντιδράσεων χωρίς τα ίδια να ευαισθητοποιούνται ειδικά έναντι του στόχου (T8 λεμφοκύτταρα ή NK's natural killer cells). Τα κύτταρα μεσολαβητές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο με κυτταροκτόνο δράση τόσο στην άμυνα εναντίον της αύξησης των κακοηθών κυττάρων όσο και στην άμυνα εναντίον σοβαρών μικροβιακών λοιμώξεων. Η δράση των T8 λεμφοκυττάρων καταστέλλεται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Στοιχεία του συμπληρώματος, επίσης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, επηρεάζονται και καταστρέφονται. Επίσης παρουσιάζεται λεμφοπενία, ουδετεροπενία, και δέσμευση των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων του πνευμονικού παρεγχύματος από την εξωσωματική κυκλοφορία (19-22). Όλα αυτά δημιουργούν ένδεια του αμυντικού μηχανισμού του οργανισμού και επιτρέπουν την πιθανή διασπορά νεοπλασματικών κυττάρων και αναζωπύρωση της νόσου. Η εξωσωματική κυκλοφορία προκαλεί αλλοίωση της φυσιολογικής λειτουργίας των πνευμόνων αυξάνοντας τη διηθητικότητα των πνευμονικών κυψελίδων επάγοντας τη συγκέντρωση υγρού εξαγγειακά στο πνευμονικό παρέγχυμα (23,24). Η συνοδός ατελεκτασία προκαλεί ενδοπνευμονικό shunt υπεύθυνο για τη μετεγχειρητική υποξαιμία που παρατηρείται σ' αυτή την ομάδα ασθενών. Οι πιθανότητες ανάπτυξης αναπνευστικής δυσχέρειας σχετιζόμενη με την εξωσωματική κυκλοφορία αυξάνεται ακόμη περισσότερο σε ασθενείς με υποκείμενη αναπνευστική νόσο. Θα πρέπει επίσης να αποκλειστεί η πιθανή συνύπαρξη χρόνιας φλεγμονώδους νόσου, όπως η φυματίωση, η οποία με την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί η εξωσωματική κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσει σε πιθανή αναζωπύρωση της νόσου.

Η διενέργεια της επέμβασης της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε πάλλουσα καρδιά χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας εξασφαλίζει την

αποφυγή των παρενεργειών που μπορεί να προέλθουν από αυτήν και αποτελεί μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών όταν είναι εφικτή. Παρουσιάζει το προτέρημα της μη καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος, που προκαλεί η εξωσωματική κυκλοφορία, προφυλάσσοντας τη διασπορά της νόσου. Έχει παρατηρηθεί ότι αυτή η ομάδα των ασθενών παρουσιάζει λιγότερες αναπνευστικές δυσλειτουργίες, λιγότερες μεταγγίσεις αίματος, συντομότερη νοσηλεία και παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, μικρότερη συχνότητα μετεγχειρητικών επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής, μειωμένη συχνότητα εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας, μειωμένη συχνότητα χρήσης ενδοαρτικού ασκού, και μειωμένη συχνότητα παρουσίας νευρολογικών επιπλοκών (16,17,26-28). Ακόμη έχει παρατηρηθεί πώς μετά από επέμβαση σε πάλλουσα καρδιά είναι ιδιαίτερα μειωμένη η συχνότητα εμφάνισης ενδοπνευμονικής αιμορραγίας και αναπνευστικής ανεπάρκειας μετά την εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος (17,24). Ακόμη η συγκεκριμένη τεχνική προκαλεί λιγότερες διαταραχές στο πηκτολογικό προφίλ των ασθενών με φυσικό επακόλουθο τη μειωμένη συχνότητα μετεγχειρητικών αιμορραγιών, και αντίστοιχα λιγότερες μεταγγίσεις. Φαίνεται ακόμη ότι οι μεταγγίσεις αίματος σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα υποτροπών της πνευμονικής νόσου. Παράλληλα επιτρέπει την περιορισμένη κινητοποίηση του μυοκαρδίου διευκολύνοντας τη χειρουργική εκτομή του όγκου και του λεμφαδενικού καθαρισμού της περιοχής (13,14,26-28).

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας φαίνεται ότι ο συνδυασμός της ταυτόχρονης επαναϊμάτωσης του μυοκαρδίου με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και της εκτομής πνευμονικού όγκου, υπό πάλλουσα καρδιά μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια με μειωμένη θνητότητα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και εξαιρετικό όγκο του πνεύμονα. Η αποφυγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας σ' αυτές τις περιπτώσεις παρουσιάζει μεγάλα πλεονεκτήματα. Μειώνει τον χρόνο νοσηλείας και ελαχιστοποιεί την εμφάνιση επιπλοκών. Μία τυχαίοποιημένη μελέτη με μακροχρόνια αποτελέσματα σε ασθενείς με ταυτόχρονη αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και της πνευμονικής εκτομής για καρκίνο του πνεύμονα, θα μπορούσε να εδραιώσει την τεχνική αυτή. Ο μικρός ωστόσο αριθμός των ασθενών που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arkins R, Smessaert AA, Hicks RG. Mortality and mor-

- idity in surgical patients with coronary artery disease. *JAMA* 1964; 190:485 – 488.
2. Foster ED, Davis KB, Carpentier JA, et al. Risk of non cardiac operation in patients with defined coronary disease: The coronary artery surgery study (cass) registry experience. *Ann Thor Surg* 1986; 41:42–50.
  3. Gage AA, Bhayana JN, Balu V, et al. Assessment of cardiac risk in surgical patients. *Arch Surg* 1977; 112:1488–1492.
  4. Hillis LD, Cohn PF. Non cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risks, precautions, and perioperative management. *Arch Med Intern* 1978; 138:972-975.
  5. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72:153-184.
  6. Roberts SL, Tinker JH. Cardiovascular disease, risk and out-come in anesthesia. Brown D.L. Ed. J.B. Lippinott, Philadelphia, 1988; 33-49.
  7. Steen PA, Tinker JH, Tarhan S. Myocardial reinfarction after anesthesia and surgery. *JAMA* 1978; 239:2566-2570.
  8. Topkins MJ, Artusio JF. Myocardial infarction and surgery: a five year study. *Anesth Analg* 1964; 43:716-720.
  9. Piehler JM, Trastek VF, Pairolero PC, et al. Concomitant cardiac and pulmonary operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:662–7.
  10. Rao V, Todd TRJ, Weisel RD, et al. Results of combined pulmonary resection and cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:342–7.
  11. Brutel de la Riviere A, Knaepen P, Van Swieten H, et al. Concomitant openheart surgery and pulmonary resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:310–4.
  12. Danton MHD, Anikin VA, McManus KG, et al. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:667–72.
  13. Ahmed AAM, Sarsam MAI. Off- pump combined coronary artery bypass grafting and left upper lobectomy through left posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:2016–8.
  14. Hensens AG, Zeebregts CJAM, Liem TH, et al. Concomitant coronary artery revascularization and right pneumonectomy without cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40:161–3.
  15. Miller DL, Orszulak TA, Pairolero PC, et al. Combined operation for lung cancer and cardiac disease. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:989–94.20.
  16. Cleveland JC, Shroyer ALW, Chen AY, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1282–9.
  17. Hernandez F, Cohn WE, Baribeau YR, et al. In-hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures: a multicenter experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1528–34.
  18. Ulicny KS, Schmelzer V, Flege JB, et al. Concomitant cardiac and pulmonary operation: the role of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:289–95.
  19. Knudsen F, Andersen LW. Immunological aspects of cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4:245–58.
  20. Herberman RB, Ortaldo JR. Natural killer cells: their role in defenses against disease. *Science* 1981; 214:24–30.
  21. Herberman RB. Natural killer (NK) cells and their possible roles in resistance against disease. *Clin Immunol Rev* 1981; 1:1–65.
  22. Tønnesen E, Brinkløv MM, Christensen NJ, et al. Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology* 1987; 67:526–33.
  23. Peters RM, Wellons HA, Htwe TM. Total compliance andwork of breathing after thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57:348–55.
  24. Gueler M, Kirali K, Toker ME, et al. Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:152–7.
  25. Urschel HC, Razzuk MA. Median sternotomy as a standard approach for pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:130–4.
  26. Naseri E, Sevinç M. Comparison of off-pump versus conventional coronary revascularization. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002; 10:322–5.
  27. Tschernko EM, Bambazek A, Wisser W, et al. Intrapulmonary shunt after cardiopulmonary bypass: the use of vital capacity maneuvers versus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:732–8.
  28. Saxena et al. Off-pump coronary and lung surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:498–501.



## Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα σταδίου III - Χειρουργική αντιμετώπιση

Α Χατζημιχάλης, Α Αντωνίου, Ν Μπαλταγιάννης

### SUMMARY

**CHATZIMICHALIS A, ANTONIOU A, BALTAGIANNIS N. NSCLC stage III - surgical treatment.** Patients with NSCLC stage III selected for surgical treatment are these with locally extended disease. The preoperative check of these patients must be scholastic and detailed including the evaluation of patient's general condition and cancer's extension. En block resection of the pulmonary tumor with the neighbouring anatomic elements, which are filtrated and the lymphadenic ablation is the target of surgical treatment. Often these resections are extended and demand surgical experience for their safe realization. The preoperative mortality and fatality are high and the therapy is completed with the combination of chemo-radiotherapy. **Nosokomiaka Chronika, 70, 132-135, 2008.**

**Key words:** NSCLC stage III, surgical treatment

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιλογή ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (Μ.Μ.Κ.Π.) σταδίου III για χειρουργική αντιμετώπιση απευθύνεται σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη καρκινική νόσο. Ο προεγχειρητικός έλεγχος των ασθενών αυτών πρέπει να είναι σχολαστικός και λεπτομερής όσον αφορά τη γενική κατάσταση του ασθενούς και την έκταση της καρκινικής νόσου. Στόχος της χειρουργικής αντιμετώπισης είναι η en block αφαίρεση του πνευμονικού όγκου με τα γειτονικά ανατομικά στοιχεία που διηθούνται και ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός. Συχνά οι εκτομές αυτές είναι εκτεταμένες και απαιτείται χειρουργική εμπειρία για την ασφαλή πραγματοποίησή τους. Η περιεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα είναι υψηλές, η δε θεραπευτική αντιμετώπιση ολοκληρώνεται συχνά με τη βοήθεια της χημειο-ακτινοθεραπείας. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 132-135, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Μ.Μ.Κ.Π σταδίου III, χειρουργική αντιμετώπιση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία των ασθενών που πάσχουν από μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (Μ.Μ.Κ.Π.), σταδίου III δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί (1). Ακόμη πιο

δύσκολη είναι η επιλογή ασθενών αυτού του σταδίου για χειρουργική αντιμετώπιση.

Τούτο συμβαίνει γιατί στο συγκεκριμένο στάδιο η καρκινική νόσος είναι τοπικά εκτεταμένη, διηθώντας σημαντικά ανατομικά στοιχεία, συνυπάρχουν συχνά διηθημένοι λεμφαδένες μεσοθωρακίου καθώς και ασυμπτωματικές μεταστάσεις. Πρακτικά η χειρουργική

γική αντιμετώπιση του σταδίου III απευθύνεται σε ασθενείς με Μ.Μ.Κ.Π. σταδίου IIIA και IIIB που έχουν υποσταδιοποιηθεί ή που δεν εμφανίζουν νόσο N2(1). Τούτο φαίνεται συνοπτικά στο πίνακα (1).

Ο προεγχειρητικός έλεγχος αυτών των ασθενών πρέπει να είναι λεπτομερής. Αφορά τη γενική κατάσταση του ασθενή, την ύπαρξη μεταστάσεων, την ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και ειδικότερα τη δυνατότητα εξαίρεσης του όγκου (2). Ο σκοπός της χειρουργικής αντιμετώπισης στο στάδιο III είναι η en block αφαίρεση του πνευμονικού όγκου με τα γειτονικά ανατομικά στοιχεία που διηθούνται καθώς και ο λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου.

Συχνά οι συγκεκριμένες επεμβάσεις είναι εκτεταμένες και απαιτούν χειρουργική εμπειρία. Η περιεγχειρητική θνησιμότητα και θνητότητα είναι υψηλές.

Η ολοκλήρωση της αντιμετώπισης των ασθενών αυτών απαιτεί συχνά τη συνδρομή της χημειο-ακτινοθεραπείας.

### 1. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ – ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο επιμελής έλεγχος των ασθενών προς χειρουργείο είναι απαραίτητος προκειμένου να καθορισθεί η προεγχειρητική σταδιοποίηση και να επιλεγούν οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση.

Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει: 1) πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, 2) αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου-θώρακος-άνω κοιλίας που επί αμφιβολιών συμπληρώνονται με αντίστοιχες μαγνητικές τομογραφίες, 3) σπινθηρογράφημα οστών, 4) έλεγχος αναπνευστικής-καρδιακής λειτουργίας (υπερηχογράφημα καρδιάς, σπιρομέτρηση-διάχυση CO, σπινθηρογράφημα διάχυσης/αερισμού πνευμόνων), 5)ενδεχόμενη πνευμονική αγγειογραφία, 6) βρογχοσκόπηση, 7) μεσοθωρακοσκόπηση-μεσοθωρακοτομή (κατά περίπτωση για αποκλεισμό N2 νόσου), 8) PET scan για πληρέστερο έλεγχο μεταστάσεων.

### 2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ IIIA (T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>)

Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει:

#### α) ασθενείς με όγκο κορυφής πνεύμονα (Pancoast-Tobias)

Στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι η en block εκτομή του πνευμονικού όγκου με το διηθημένο τμήμα του θωρακικού τοιχώματος.

Η πρακτική που συνήθως ακολουθείται ποικίλει

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μ.Μ.Κ.Π. - Σταδιοποίηση κατά σύστημα T.N.M.

Στάδιο IIIA:	T3N1M0,T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0
Στάδιο IIIB:	T4N0M0,T4N1M0, T4N2M0

από κέντρο σε κέντρο, ήτοι: 1) προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (30 Gy) και επέμβαση μετά παρέλευση 3 εβδομάδων από το πέρας της ακτινοθεραπείας, 2) προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία (2 κύκλοι etoposide + cisplatin+ακτινοβολία 45 Gy) και στη συνέχεια επέμβαση, 3) αρχική χειρουργική επέμβαση και στη συνέχεια χημειοακτινοθεραπεία (3).

Στη μελέτη της βιβλιογραφίας αποδεικνύεται ότι μεγαλύτερη πενταετή επιβίωση έχουν οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται χειρουργικά σε δεύτερο χρόνο, αφού έχει προηγηθεί χημειο-ακτινοθεραπεία (πίνακας 2).

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Όγκος κορυφής πνεύμονα - Αποτελέσματα			
Χειρ. ομάδα	Αρ. Ασθενών	Προεγχ. θεραπεία	Επιβίωση % (5 έτη)
Paulson	61	Ακτ	26
Attar	73	Ακτ	-
Ginsberg	124	Ακτ	26
Maggi	60	Ακτ	17
Komaki	62	Ακτ/χημ	38
Hagan	34	Ακτ	33
Rusch	225	Ακτ/χημ	29
Martinod	139	-/ακτ	35

MS Kent et al. Thorac Surg. Clin 2004; 14:217-28.

#### β) Ασθενείς με όγκο πνεύμονα (εκτός κορυφής πνεύμονα) που διηθεί το θωρακικό τοίχωμα

Η τακτική που ακολουθείται είναι η εκτομή en block του πνευμονικού όγκου με το τμήμα του θωρακικού τοιχώματος που διηθεί και η αποκατάσταση - αν χρειάζεται - του θωρακικού ελλειματος (4).

Πρόκειται για επέμβαση που η χειρουργική θνητότητα κυμαίνεται από 1,7% μέχρι 15,2% (πίνακας 3).

Φαίνεται σαφέστατα στη διεθνή βιβλιογραφία ότι η 5ετής επιβίωση αυτής της ομάδος των ασθενών είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με N0 νόσο συγκριτικά με ασθενείς με N1 νόσο (πίνακας 4).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.****Όγκος πνεύμονα με διήθηση του θωρακικού τοιχώματος - Αποτελέσματα**

Χειρ. Ομάδα	Αρ. Ασθενών	Χειρ. Θνητότητα %
Piehler	66	15.2
McCaughan	125	4
Patterson	35	8.5
Ratto	112	1.7
Allen	52	3.8
Shah	58	3.4
Downey	175	6.0
Facciolo	104	0.0
Magdeleinat	201	7.0
Burkhart	94	6.3

MS Allen/Thorac Surg Clin 14(2004)211-16

**γ) Ασθενείς με όγκο πνεύμονα που ευρίσκεται σε απόσταση <2cm από την τρόπιδα**

Στους ασθενείς αυτούς η προτεινόμενη επέμβαση είναι η πνευμονεκτομή και βρογχοπλαστική. Πρόκειται για επέμβαση που προϋποθέτει χειρουργική εμπειρία. Η χειρουργική θνητότητα κυμαίνεται από 7-20%, η δε 5ετής επιβίωση από 27-42% (5).

**3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ IIIB (T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>)**

Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει:

**α) ασθενείς με όγκο πνεύμονα που διηθεί την τρόπιδα**

Στους ασθενείς αυτούς η τακτική που ακολουθείται είναι η εκτομή τρόπιδος. Πρόκειται για βαρεία επέμβαση με αποτελέσματα διεγχειρητικής θνητότητας που κυμαίνονταν μεταξύ 30-40% (6). Πρόσφατα όμως αποτελέσματα από τα πλέον εξειδικευμένα κέντρα δείχνουν σαφέστατη βελτίωση των αποτελεσμάτων ώστε τα ποσοστά διεγχειρητικής θνητότητας να έχουν μειωθεί μεταξύ 7,2-29% (6). Η 5ετής επιβίωση σε ασθενείς με N0 νόσο ανέρχεται στο 51% περίπου, ενώ σε ασθενείς με N1 νόσο ελαττώνεται στο ήμισυ περίπου-32%.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.****Όγκος πνεύμονα με διήθηση του θωρακικού τοιχώματος - Αποτελέσματα**

Χειρ. Ομάδα	Αρ. Ασθενών	N0 (επιβίωση) % 5 έτη	N1 (επιβίωση) % 5 έτη
Piehler	66	54.0	17.4
McCaughan	125	56.0	21.0
Patterson	35	-	-
Ratto	112	50.0	25.0
Allen	52	29.0	11.0
Shah	58	45.0	38.0
Downey	175	56.0	13.0
Facciolo	104	67.0	50.0
Magdeleinat	201	25.0	21.0
Burkhart	94	44.0	26.0

MS Allen/Thorac Surg Clin 14(2004)211-16

**β) ασθενείς με όγκο πνεύμονα που διηθεί την καρδιά**

Η προτεινόμενη επέμβαση είναι η ενδοπερικαρδιακή πνευμονεκτομή με συναφαίρεση μέχρι και του 1/3 του αριστερού κόλπου. Η 5ετής επιβίωση αυτών των ασθενών ανέρχεται στο 22% περίπου (8).

Μια άλλη ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς με πνευμονικό όγκο που διηθεί την άνω πνευμονική φλέβα (Α.Κ.Φ.). Η προτεινόμενη χειρουργική επέμβαση στη συγκεκριμένη ομάδα είναι η λοβεκτομή ή η πνευμονεκτομή και τοποθέτηση εμβολώματος στο τμήμα της Α.Κ.Φ. που διηθείται ή η αντικατάσταση αυτής με μόσχευμα (9).

Σοβαρές μελέτες δείχνουν ότι αν προηγηθεί χημειοακτινοθεραπεία υποβιβασμού σταδίου, οι πιθανότητες ριζικής εκτομής αυξάνονται και τα αποτελέσματα 5ετούς επιβίωσης αγγίζουν το 43% των ασθενών-σαφώς όμως επιρρεάζεται από την ύπαρξη N1 νόσου (10).

**γ) ασθενείς με πνευμονικό όγκο που διηθεί τους θωρακικούς σπονδύλους**

Στην περίπτωση αυτή προτείνεται λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή με συναφαίρεση τμήματος του σώματος του σπονδύλου που διηθείται και ενδεχόμενη σταθεροποίηση της σπονδυλικής στήλης. Λόγω της

σπανιότητας αυτών των περιστατικών, που οδηγούνται στο χειρουργείο, έχουν δημοσιευθεί μικρές σειρές. Η αναφερόμενη επιβίωση φθάνει το 40% (11).

#### δ) ασθενείς με πνευμονικό όγκο και δορυφόρα οζίδια στον ίδιο λοβό με την πρωτοπαθή εστία

Η προτεινόμενη επέμβαση είναι η λοβεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός. Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της 5ετούς επιβίωσης αγγίζουν το 20% περίπου (12).

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Είναι σαφώς δύσκολη η επιλογή ασθενών σταδίου III με Μ.Μ.Κ.Π. για χειρουργική επέμβαση.
- Απαιτείται σχολαστικός προεγχειρητικός έλεγχος και χειρουργική εμπειρία για τη διενέργεια επεμβάσεων που σε ορισμένες περιπτώσεις είναι πολύπλοκες και βαριές.
- Στατιστικά δεδομένα δείχνουν ότι συχνά η χημειοακτινοθεραπεία υποβιβασμού σταδίου πρέπει να προηγείται της επέμβασης. Σ' άλλες περιπτώσεις η θεραπεία θα πρέπει να συμπληρώνεται με χημειοακτινοθεραπεία.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patel V, Shrager J. Which patients with stage III NSCLC

- should undergo surgical resection? *The Oncologist* 2005; 10:335-344.
2. Μπαλταγιάννης Ν, Αναγνωστόπουλος Δ, Χατζημιχάλης Α και συν. Καρκίνος πνεύμονα. Βασικές αρχές χειρουργικής θεραπείας. ISBN 960-9212 3-2-8, Ιούλιος 2003.
3. Kent MS, Bilsky MH, Rush VW. Resection of superior sulcus tumors. *Thorac Surg Clin* 2004; 14:217-228.
4. Allen MS. Chest wall resection and reconstruction for lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2004; 14:211-216.
5. Deslauriers J, Gregoire J, Jacques LF. Sleeve pneumonectomy. *Thorac Surg Clin* 2004; 14:183-197.
6. Lanuti M. Carinal Resection. *Thorac Surg Clin* 2004; 14:199-209.
7. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Carinal Resection: Long term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 21:465-471.
8. Naruke T. Surgery in locally advanced non-small lung cancer. *Lung cancer* 2003;42 suppl 2: 911-915
9. Grunenwald HD. Resection of Lung Carcinomas invading the mediastinum, including the superior vena cava. *Thorac Surg Clin* 2004; 255-263.
10. Stamatis G, Eberhardt W, Pottgen G, et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected NSCLC IIIB subgroups: Long term results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1144-1149.
11. DeMeester TR, Albertucci M, Dawson PJ, et al. Management of tumor adherent to the vertebral column. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 97(3):373-378.
12. Cireco J. Lung Cancer. In *General Thoracic Surgery*, shields 1999; 1311-1330.

### Μια απλή θεώρηση

«Στην εποχή μας επικράτησε η Ιατρική Ιδεολογία. Γεννιόμαστε και πεθαίνουμε σε ένα νοσοκομείο. Το θεραπευτικό κράτος αντικαθιστά τη θεολογική εποχή. Ο γιατρός υποκαθιστά τον ιερωμένο, ο ψυχίατρος τον ιεροεξεταστή και η υγεία τη σωτηρία της ψυχής. Τα σημερινά θαύματα τα περιμένουμε από τα ιατρικά και φαρμακευτικά εργαστήρια. Η ιατρική ιδεολογία στερεί το σύγχρονο άνθρωπο από την αυτοτέλειά του (Σημ.: βλ. απαγορεύσεις, συμβουλές, «ενημέρωση») και η αγάπη προς τον πλησίον εξαφανίζεται».

Α. Λιοδάκης (Ψυχίατρος) 2007

**A.K.**

# Ιδιαιτερότητες χειρουργικής αντιμετώπισης των νευροενδοκρινικών όγκων του πνεύμονος

Χ Ζήσης

## SUMMARY

**ZISIS C. Particularities in the surgical management of the neuroendocrine tumors.** As pulmonary neuroendocrine tumors consist of many different histopathological entities, it is essential to know the ideal treatment oncologically and technically in each type of this wide spectrum of pathology. **In carcinoid tumors**, due to their usual endobronchial location in bifurcations of the bronchial tree, bronchoplastic lung-sparing procedures are preferred, with caution to avoid oncological compromise. This kind of operations are technically demandable, and not always applicable. Major resections are not avoidable in cases of central tumor location. Lymph node dissection is always required. Important prognostic factors are the carcinoid type (typical vs atypical), and the resection margins. **In large-cell neuroendocrine carcinomas**, the prognosis is significantly more dismal than in other types of non-small cell lung carcinomas. The research of an efficient oncological treatment is being continued, but the available modalities for the moment have poor outcome. Surgical resection remains the cornerstone of the treatment strategy and has to be radical in tumor removal and lymph node dissection at the same time. **In small cell cancer** the role of the surgical management is limited in T1N0 and T2N0 tumors, in mixed tumors with small and non-small components, in post-chemotherapy residual mass, in local recurrence or in chemoresistant tumor. The variety of types in neuroendocrine tumors impose the need of thorough preoperative evaluation, choice of the suitable evidence-based treatment for each case, and planning of an operation oncologically complete with respect of the maximal possible pulmonary reserve. **Nosokomiaka Chronika, 70, 136-143, 2008.**

**Key words:** Neuroendocrine tumors, Resection, Bronchoplastic surgery, Lymph node dissection, Typical carcinoid, Atypical carcinoid, Large cell pulmonary carcinoma, Small cell lung carcinoma, Non small cell lung carcinoma

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Καθώς οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του πνεύμονος καλύπτουν ευρύ φάσμα ιστοπαθολογίας αναδύεται το ζητούμενο της ορθής ογκολογικά και τεχνικά χειρουργικής αντιμετώπισης, στις περιπτώσεις που αυτή ενδείκνυται. Στα καρκινοειδή, λόγω συχνής ενδοβρογχικής εντόπισης σε σημεία διακλάδωσης του βρογχικού δένδρου, καταβάλλεται κάθε προσπάθεια διατήρησης του περισσότερου δυνατού πνευμονικού παρεγχύματος με διενέργεια βρογχοπλαστικών επεμβάσεων χωρίς να θιγεί η ογκολογική επάρκεια της επέμβασης. Δυστυχώς επανειλημμένα, λόγω κεντρικής εντόπισης, είναι αναπόφευκτες οι μεγάλες εκτομές. Πάντοτε πρέπει να διενεργείται λεμφαδενικός

καθαρισμός. Μεγάλη προγνωστική σημασία έχουν ο τύπος του καρκινοειδούς (τυπικό-άτυπο) και τα όρια εκτομής. Στα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα η πρόγνωση είναι σημαντικά δυσμενέστερη συγκριτικά με τα υπόλοιπα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονος και παρά την αναζήτηση ενδεδειγμένης αποτελεσματικής ογκολογικής θεραπείας τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι μάλλον πτωχά. Η χειρουργική εκτομή παραμένει κομβικό σημείο της θεραπευτικής στρατηγικής και πρέπει να είναι ριζική από πλευράς εξάιρεσης και λεμφαδενικού καθαρισμού. Στο μικροκυτταρικό καρκίνο ο ρόλος της χειρουργικής περιορίζεται σε T1N0 ή T2N0 όγκους, σε μεικτή ιστοπαθολογία συνύπαρξης μικροκυτταρικού με μη μικροκυτταρικό στοιχείο, σε υπολειπόμενη μάζα μετά από χημειοθεραπεία, σε τοπική αποκλειστικά υποτροπή ή σε χημειοανθεκτική μάζα. Η ποικιλομορφία των ιστοπαθολογικών τύπων στα νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα καθιστούν επιτακτική την ανάγκη ενδεδειγμένης προεγχειρητικής εκτίμησης, επιλογής της ενδεικνυόμενης κατά περίπτωση θεραπείας και σχεδιασμού της κατάλληλης κατά περίπτωση επέμβασης, ογκολογικά θεραπευτικής αλλά και με διαφύλαξη της μεγαλύτερης δυνατής ανατομολειτουργικής ακεραιότητας και εφεδρείας του ασθενούς. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 136-143, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Νευροενδοκρινικοί όγκοι, Εκτομή, Βρογχοπλαστική χειρουργική, Λεμφαδενικός καθαρισμός, Τυπικό καρκινοειδές, Άτυπο καρκινοειδές, Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος, Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος

## A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι καλύπτουν ευρύ φάσμα ιστοπαθολογίας που εκτείνεται από όγκους χαμηλής κακοήθειας (low grade), όπως τα τυπικά καρκινοειδή, σε όγκους ενδιάμεσης κακοήθειας (άτυπα καρκινοειδή) και σε όγκους υψηλής κακοήθειας (high grade), που περιλαμβάνουν τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα από μεγάλα κύτταρα και τα μικροκυτταρικά καρκινώματα. Εντούτοις, λόγω μεγάλων διαφορών στην κλινική τους συμπεριφορά, τις θεραπευτικές τους απαιτήσεις και τον επιδημιολογικό τους χαρακτήρα, ταξινομήθηκαν χωριστά στην καινούργια ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (1999) (1).

## B. ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΗ

Τα καρκινοειδή αντιπροσωπεύουν ποσοστό περί το 2% των βρογχοπνευμονικών όγκων (1) και αποτελούν αντικείμενο ακριβούς καθορισμού με βάση αντικειμενικά και αναπαραγώγιμα κριτήρια. Στην πλειονότητά τους είναι εντοπισμένα εγγύς (70%) και μόνον το ένα τρίτο από αυτά βρίσκονται στην περιφέρεια των πνευμόνων (τμηματικά). Λόγω της κεντρικής εντόπισής τους (κύριους βρόγχους, τρόπιδα) θέτουν σοβαρά προβλήματα ως προς τον ιδεώδη τρόπο χειρουργικής θεραπείας που θα εξασφαλίσει θεραπευτική-ογκολογικά άρτια εκτομή και ταυτόχρονα διάσωση του

μεγαλύτερου δυνατού πνευμονικού παρεγχύματος. Υπάρχουν περιπτώσεις που η πνευμονεκτομή αποτελεί τη μόνη λύση, είναι όμως σκόπιμο να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια για την αποφυγή της. Επειδή λοιπόν σ' ένα μεγάλο ποσοστό τους παρατηρείται αποκλειστικά ενδοβρογχική εντόπιση, κάποιες φορές επιδέχονται εξάιρεσης με εκτομή στο βρόγχο ή την τρόπιδα χωρίς απώλεια παρεγχύματος.

Άλλη μία σημαντική παράμετρος που πρέπει να συνεκτιμάται στη διενεργούμενη χειρουργική εξαίρεση αποτελεί η εκδήλωση μεταστατικών εντοπίσεων. Τα άτυπα καρκινοειδή έχουν πιο συχνά λεμφαδενικές ή και άλλες μεταστάσεις. Το σύνολο των μελετών δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την απουσία μεταστατικών λεμφαδενικών διηθήσεων μεταξύ τυπικών και άτυπων καρκινοειδών (N0): ποσοστό μεγαλύτερο του 80% στα τυπικά καρκινοειδή έναντι 36-58% στα άτυπα (2-4). Αναφορικά με τις άλλες μεταστάσεις, τα άτυπα καρκινοειδή έχουν περισσότερες (5,5%) συγκριτικά με τα τυπικά (0,35%) (3).

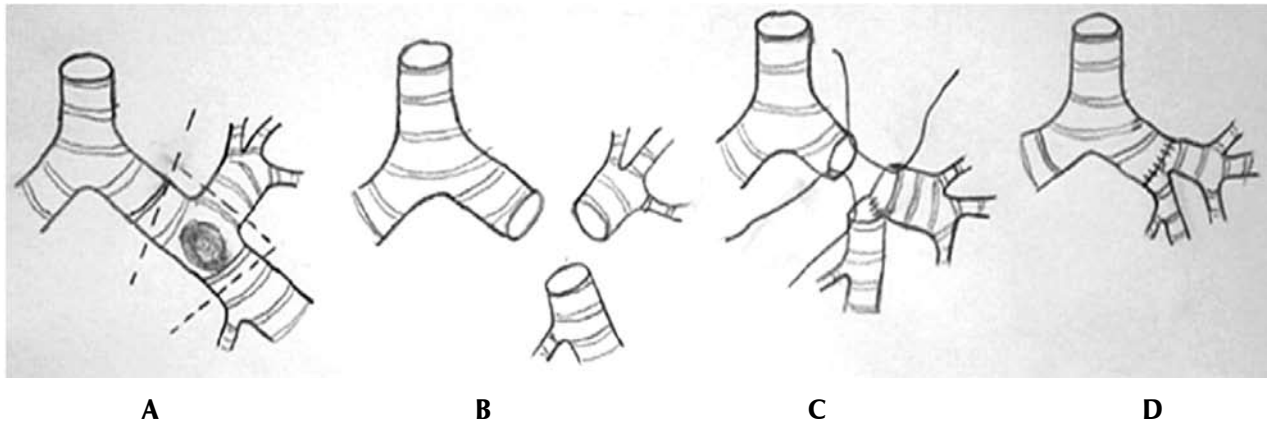
## Η χειρουργική αποτελεί τη θεραπεία εκλογής (5)

Στους **κεντρικά εντοπισμένους όγκους** (όγκους σε στελεχιαίο βρόγχο ή όγκους στο διάμεσο ή λοβαίο βρόγχο) έχουν θέση οι βρογχοπλαστικές επεμβάσεις προκειμένου να διασωθεί λειτουργικός πνευμονικός

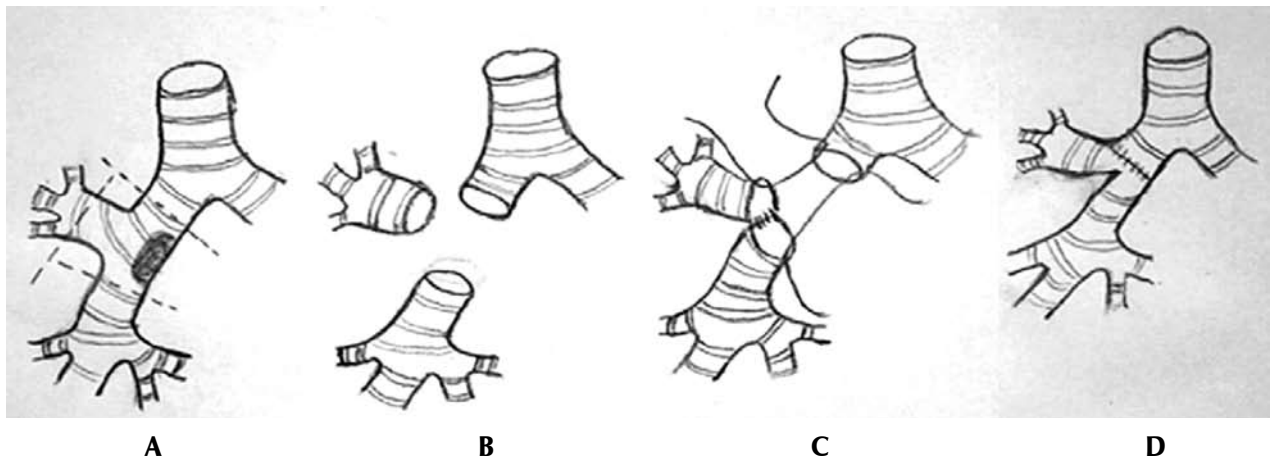
ιστός περιφερικότερα.

Για πολυποειδείς όγκους του στελεχιαίου ή του διάμεσου βρόγχου, μπορεί να επιχειρηθεί μια απλή βρογχοτομή με σφηνοειδή ή δακτυλιοειδή (δίκην «περιχειρίδος») εκτομή τμήματος βρόγχου και πλήρη

διατήρηση του πνευμονικού ιστού (Εικόνες 1, 2, 3). Η επιτυχής εφαρμογή αυτής της τεχνικής προϋποθέτει τα ακόλουθα: α. Οι δύο μικρότεροι περιφερικοί βρόγχοι πρέπει να συρραφούν μαζί, ούτως ώστε να σχηματίζουν έναν «δίκαννο» βρόγχο, το στόμιο του οποίου

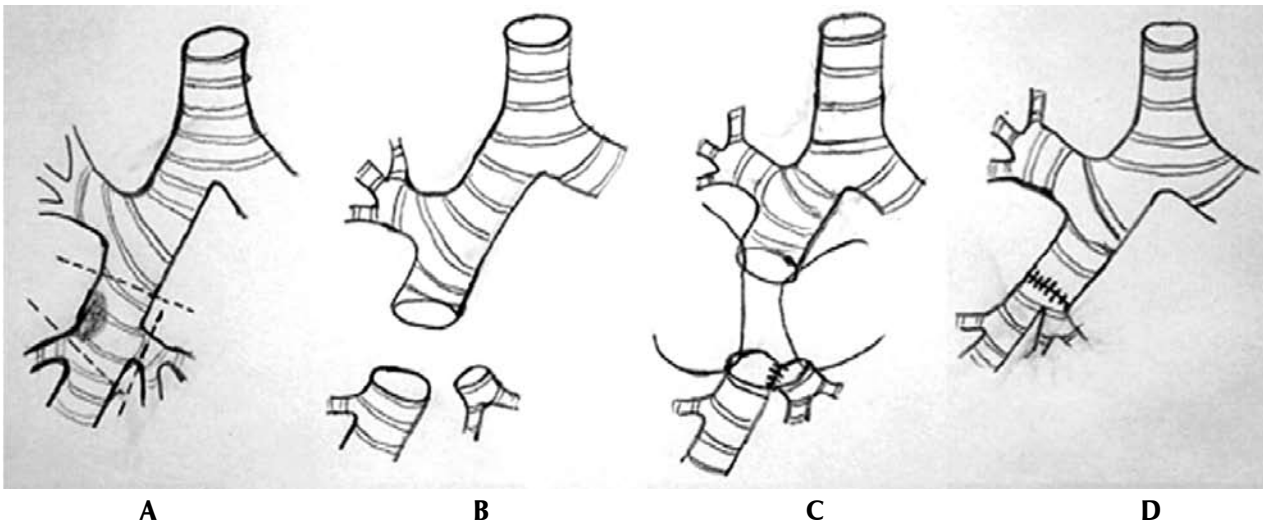


**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Α. Όγκος εντοπιζόμενος στο οπίσθιο τοίχωμα του αριστερού κύριου βρόγχου εγγύς του στομίου του άνω λοβαίου βρόγχου. Β. Εκτομή του τμήματος βρόγχου που εκτείνεται από το άνω τμήμα του στελεχιαίου βρόγχου και περιλαμβάνει τα στόμια των δύο λοβαίων βρόγχων. C και D. Οι άνω και κάτω λοβαίοι βρόγχοι συρράπτονται μαζί και εν συνεχεία αναστομώνονται στον αριστερό λοβαίο βρόγχο. Με αυτό τον τρόπο επιτεύχθηκε εξαίρεση του όγκου με διατήρηση ολόκληρου του πνευμονικού παρεγχύματος του αριστερού πνεύμονος (από Jiang X, Dong X, Zhao X, Peng C. *Bronchial sleeve resection distal to the main bronchus with complete pulmonary preservation for benign or low-grade malignant tumors.* *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: e19-21).



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Α. Όγκος εντοπιζόμενος στο έσω τοίχωμα του δεξιού κύριου βρόγχου αντίστοιχα προς την έκφυση του άνω λοβαίου βρόγχου. Β. Εκτομή κατά την επέμβαση του άνω τμήματος του δεξιού κύριου βρόγχου και των στομίων του διάμεσου και του άνω λοβαίου βρόγχου. C, D. Ανακατασκευή με συρραφή του διάμεσου και του άνω που αναστομώνονται εν συνεχεία στον δεξιό στελεχιαίο βρόγχο. Με αυτό τον τρόπο επιτεύχθηκε εξαίρεση του όγκου και διατήρηση ολόκληρου του πνευμονικού παρεγχύματος του δεξιού πνεύμονος (από Jiang X, Dong X, Zhao X, Peng C. *Bronchial sleeve resection distal to the main bronchus with complete pulmonary preservation for benign or low-grade malignant tumors.* *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: e19-21).





**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Α. Όγκος εντοπιζόμενος στο διάμεσο βρόγχο με συνοδό αποφρακτική πνευμονία του δεξιού κάτω λοβού. Β. Εκτομή κατά την επέμβαση του διάμεσου βρόγχου με τις εκφύσεις του μέσου και κάτω λοβαίων βρόγχων. C, D. Ανακατασκευή με συρραφή του μέσου και του κάτω που αναστομώνονται εν συνεχεία στον διάμεσο βρόγχο. Κατ' αυτό τον τρόπο επιτεύχθηκε εξαίρεση του όγκου με διατήρηση ολόκληρου του πνευμονικού παρεγχύματος του δεξιού πνεύμονος (από Jiang X, Dong X, Zhao X, Peng C. *Bronchial sleeve resection distal to the main bronchus with complete pulmonary preservation for benign or low-grade malignant tumors. Ann Thorac Surg.* 2007; 84: e19-21).

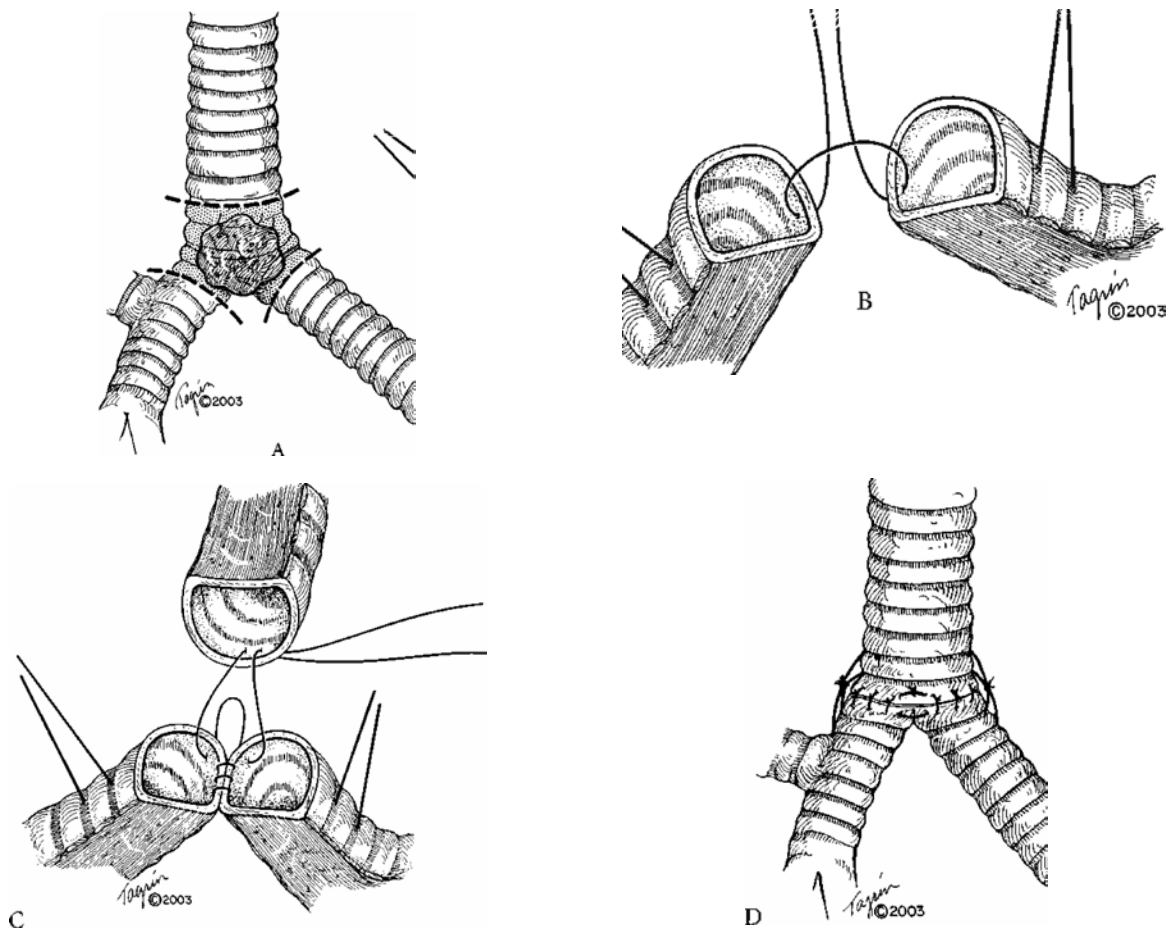
θα έχει καλή συναρμογή με τον εγγύς «μονόκαννο» (με έναν αυλό) κεντρικό βρόγχο. β. Εκτεταμένη παρασκευή περιβρογχικών ιστών πρέπει να αποφεύγεται προκειμένου να διατηρηθεί η αιμάτωση του βρόγχου. γ. Ταχείες βιοψίες πρέπει να αποστέλλονται για την επιβεβαίωση ότι τα όρια εκτομής είναι ελεύθερα διήθησης (6). Ακόμη κι αν καταγράφεται βιβλιογραφικά μακρά επιβίωση σε ασθενείς με θετικά όρια εκτομής, ευρύτερες εκτομές πρέπει πάντα να διενεργούνται όταν τα διεγχειρητικά όρια εκτομής είναι στην ταχεία βιοψία θετικά. Οι ευρύτερες αυτές εκτομές έχουν απόλυτη ένδειξη και σε περιφερικό πνεύμονα κατεστραμμένο από προηγούμενη χρόνια πνευμονία, ατελεκτασία και/ή βρογχεκτασίες δευτεροπαθείς λόγω χρόνιας απόφραξης.

Εκτομή της τρόπιδας μπορεί να χρειαστεί σε κάποιους ασθενείς λόγω εντόπισης του όγκου στο διχασμό της τραχείας (Εικόνα 4).

Στην καθημέρα πράξη επεμβάσεις πλήρους διατήρησης του παρεγχύματος σπανίως εκτελούνται διότι τα τυπικά καρκινοειδή έχουν συχνά μορφή «παγόβουνου». Γι' αυτό το λόγο χρειάζονται λοβεκτομή με ή χωρίς βρογχοπλαστική. Όταν οι όγκοι εντοπίζονται στο στόμιο ενός λοβαίου βρόγχου ή όταν ο κύριος βρόγχος είναι μόλις διηθημένος από τον όγκο, μπορεί να εκτελεστεί λοβεκτομή με σφηνοειδή εκτομή τμήματος του κύριου ή διάμεσου βρόγχου χωρίς σημαντικούς

κινδύνους μετεγχειρητικής στένωσης. Όταν όμως ο όγκος αποφράσσει πλήρως το στόμιο του λοβαίου βρόγχου με συμμετοχή του άπω τμήματος του κύριου βρόγχου, τότε μόνον μια δακτυλιοειδής λοβεκτομή (δίκην «περιχειρίδος») μπορεί να εξασφαλίσει πλήρη εξαίρεση του όγκου (Εικόνα 5). Οι βρογχοπλαστικές επεμβάσεις θεωρούνται ασφαλείς (χωρίς ιδιαίτερη εγχειρητική θνητότητα και με χαμηλή μετεγχειρητική νοσηρότητα) και αποτελεσματικές (χωρίς υποτροπή στη θέση της βρογχοπλαστικής). Απαραίτητη βεβαίως για την ασφαλή και απρόσκοπτη εκτέλεσή τους κρίνεται η ύπαρξη αναισθησιολογικής εμπειρίας στο χειρισμό του ασθενούς στις διάφορες φάσεις της επέμβασης.

**Για περιφερικούς όγκους** (που εντοπίζονται περιφερικά από στόμιο τριτογενούς βρόγχου) είναι αμφιλεγόμενη η ιδανική χειρουργική επέμβαση. Όγκοι που αναδύονται από το στόμιο τμηματικού βρόγχου μπορούν να αντιμετωπιστούν με «δακτυλιοειδή» τμηματεκτομή («δίκην περιχειρίδος»). Επειδή όμως οι τμηματικές εκτομές «περιχειρίδος» παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό μετεγχειρητικής στενώσεως συγκριτικά με βρογχοπλαστικές επεμβάσεις σε μεγαλύτερους βρόγχους, αρκετοί υποστηρίζουν ως επέμβαση εκλογής τη λοβεκτομή. Οι Ferguson και συνεργάτες υποστήριξαν ότι και οι περιορισμένες εκτομές, όπως οι σφηνοειδείς ή οι τμηματεκτομές είναι



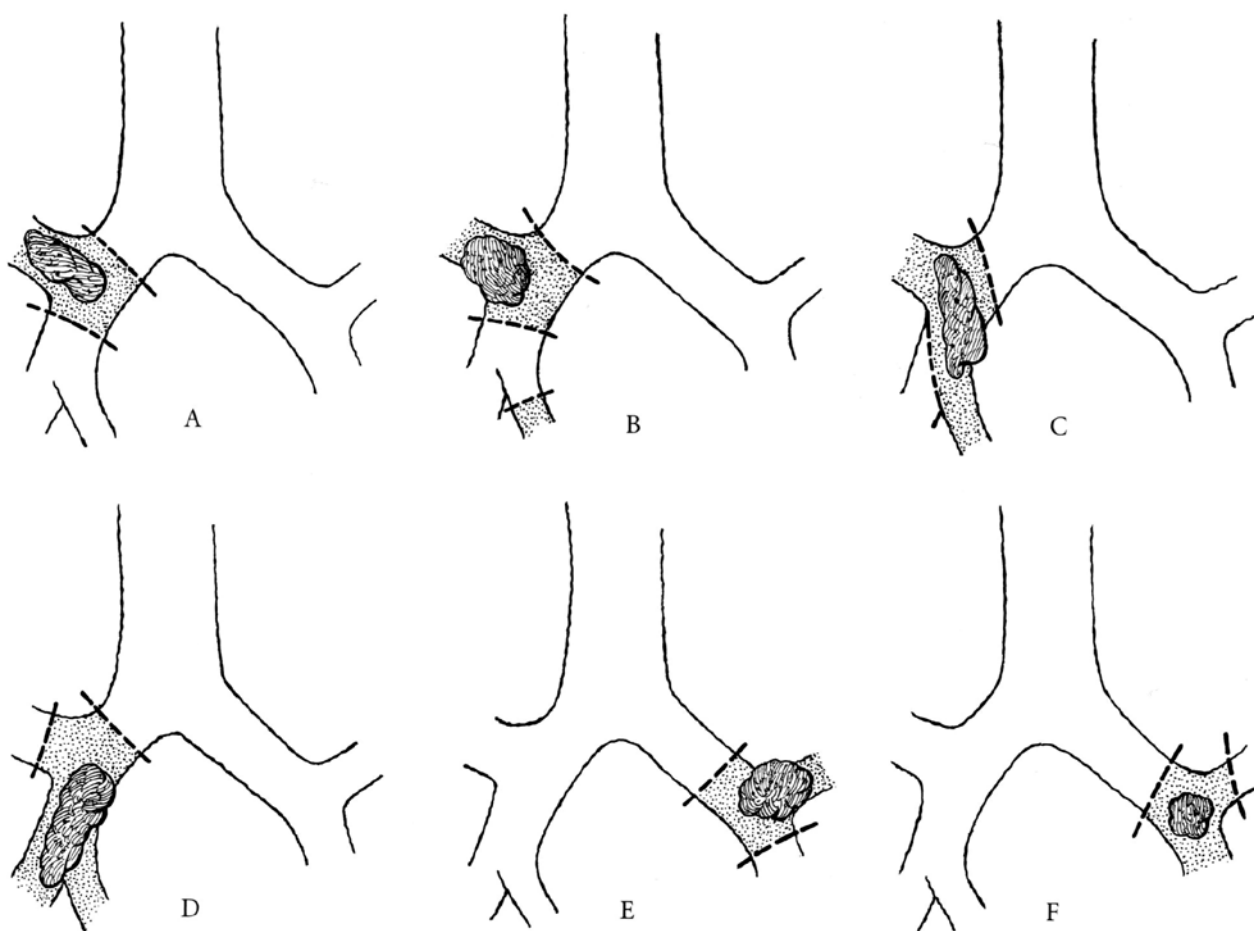
**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Εκτομή τρόπιδος Α. Βλάβη εντοπιζόμενη στο διχασμό της τραχείας. Με διακεκομμένη γραμμή σημαίνονται τα σημεία διατομής για την ασφαλή εξαίρεση της βλάβης. Β. Τα έσω τοιχώματα του δεξιού και αριστερού κύριου βρόγχου συρράπτονται με διακεκομμένα ράμματα Vicryl 4-0 για να σχηματίσουν νέα τρόπιδα. C. Μετά την ολοκλήρωση της νεοτρόπιδας, ραφές αναστομώσεως τοποθετούνται μεταξύ τραχείας και βρογχικής περιμέτρου. D. Τελική μορφή μετά τη συμπλήρωση των στοιχείων (από Grillo HC. Carinal reconstruction. In HC Grillo (Editor): Surgery of the trachea and bronchi. BC Decker Inc 2004, p. 601).

κατάλληλες για περιφερικά τυπικά καρκινοειδή διότι η τοπική υποτροπή είναι ασυνήθης και η επιβίωση άριστη (7).

Βιβλιογραφικά οι λοβεκτομές (με ή χωρίς βρογχοπλαστική) αποτελούν τους συνηθέστερους χειρουργικούς χειρισμούς (51-58%). Οι διλοβεκτομές καλύπτουν 9-15% του συνόλου των εκτομών, οι τμηματεκτομές και οι σφηνοειδείς εκτομές το 2-15%, οι βρογχοτομές/βρογχεκτομές το 5-18% και οι πνευμονεκτομές το 6-16%, εκτελούνται δε κυρίως όταν ο υποκείμενος πνεύμονας είναι κατεστραμμένος λόγω χρόνιας ατελεκτασίας ή αποστηματοποίησης από κεντρική απόφραξη (8). Στα άτυπα καρκινοειδή η εφαρμογή συντηρητικής χειρουργικής στρατηγικής δεν επαρκεί και ο χειρουργικός σχεδιασμός χρειάζεται να είναι ο

συνήθως ακολουθούμενος στα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (9).

Ένα ακόμη ζήτημα αφορά στην έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού, καθώς η επίπτωση πυλαίων και μεσοθωρακικών λεμφαδενικών μεταστάσεων από τυπικό καρκινοειδές είναι χαμηλή, μεταξύ 4-14%. Το ποσοστό υποτροπής μετά από επαρκή χειρουργική εξαίρεση σε N+ τυπικά καρκινοειδή είναι πολύ χαμηλό: στη σειρά της Mayo Clinic, μόνον 2 ασθενείς από τους 23 N+ ανέπτυξαν συστηματικές μεταστάσεις και πέθαναν ακολούθως (2). Παρομοίως, στη σειρά του Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 12N+ ασθενείς με τυπικά καρκινοειδή είχαν πενταετή επιβίωση 92% και ένας μόνον ασθενής παρουσίασε υποτροπή μετά από 8 χρόνια (10). Η υποτροπή φαίνεται να εξαρτάται



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Διαγράμματα ειδικών βρογχοπλαστικών. Α. Δεξιός άνω λοβός. Β. Δεξιός άνω και μέσος λοβός. C. Δεξιός άνω και μέσος λοβός με εκτομή του διάμεσου βρόγχου. D. Δεξιός κάτω και μέσος λοβός. E. Αριστερός άνω λοβός. F. Αριστερός κάτω λοβός (από Mathisen DJ. Main and lobar bronchoplasty. In HC Grillo (Editor): Surgery of the trachea and bronchi. BC Decker Inc 2004, p. 626).

περισσότερο από τον κυτταρικό τύπο παρά από την παρουσία επιχώριων λεμφαδενικών μεταστάσεων. Στην Ισπανική πολυκεντρική μελέτη των νευροενδοκρινικών όγκων του πνεύμονος που δημοσιεύθηκε πρόσφατα και στηρίχθηκε στην ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του 1999, η πενταετής επιβίωση ασθενών με N+ τυπικό καρκινοειδές είναι 100% (3). Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αποτελεί η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην επιβίωση των υποβληθέντων σε λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή έναντι των όσων αντιμετωπίστηκαν με πνευμονική εξαίρεση «δίκηνη περιχειρίδος» (3). Η διήθηση λεμφαδένων και ο ιστολογικός υπότυπος ταυτοποιήθηκαν ως οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες (3,11). Ενδιαφέρον όμως εύρημα αποτελεί η απουσία διαφοράς μεταξύ δειγματοληπτικού λεμφαδενικού καθαρισμού και συστηματικής λεμφαδενεκτομής από πλευράς

ανίχνευσης μεταστατικής λεμφαδενικής διήθησης, που κυμαίνεται στο 10-12% (11). Παρόλα αυτά συνιστάται πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός και στους δύο τύπους καρκινοειδούς (5).

Η αναλογία τυπικών προς άτυπα καρκινοειδή στις περισσότερες σειρές είναι 70% / 30%. Προοπτικά παρατηρείται καλύτερη επιβίωση στα τυπικά καρκινοειδή, η οποία αρχίζει ευκρινέστερα να διαγράφεται με πολύ σημαντική διαφορά έναντι των άτυπων στη δεκαετία ( $p=0.00001$ ). Πιο συγκεκριμένα, στα τυπικά καρκινοειδή η δεκαετής επιβίωση είναι 90-95% έναντι 65% περίπου των άτυπων (3).

Είναι σημαντικό να τονιστεί η ανάγκη πρόληψης περιεγχειρητικά του καρκινοειδούς συνδρόμου. Τα καρκινοειδή εκκρίνουν ενίοτε διάφορες αγγειοδραστικές ουσίες, κυρίως 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT), πρόδρομες ουσίες της ή προϊόντα διάσπασής της, ισταμίνη και

γλυκοκορτικοειδή. Οι πνεύμονες αποτελούν όργανο κάθαρσης αυτών των ορμονών. Αν η συγκέντρωση αυτών των ορμονών στη συστηματική κυκλοφορία αυξηθεί, μπορεί να εκδηλωθεί καρκινοειδές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από flushing, αγγειοκινητική αστάθεια, βρογχόσπασμο και διάρροια. Στο σύνολο των πρωτοπαθών βρογχοπνευμονικών καρκινοειδών, ποσοστό περίπου 8% εκτιμάται ότι έχουν καρκινοειδές σύνδρομο. Ο Soga περιέγραψε αναλογία καρκινοειδούς συνδρόμου στα τυπικά έναντι των άτυπων καρκινοειδών 8.7%: 3.9% ( $p < 0.01$ ) (12). Το σύνδρομο μπορεί να αποτελεί το κύριο σύμπτωμα ή να είναι επιπλοκή βιοψίας, αναισθησίας και χειρουργείου. Οι ειδικοί συνιστούν προφυλακτικά μέτρα που περιλαμβάνουν αποφυγή χορήγησης φαρμάκων που ευοδώνουν την έκλυση ισταμίνης, χορήγηση οκτρεοτίδης περιεγχειρητικά, άλλων ανταγωνιστών ειδικών μεσολαβητών, στεροειδών και απροτινίνης (13).

### Γ. ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Αντιπροσωπεύει περίπου 3% του συνόλου των κακοήθων όγκων του πνεύμονος. Μορφολογικά είναι ταυτόσημος με τα μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονος και ανοσοϊστοχημικά με τα νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα (14). Για κάθε στάδιο του συγκεκριμένου τύπου η επιβίωση είναι δυσμενέστερη συγκριτικά με τους τύπους μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος. Πιο συγκεκριμένα, οι καμπύλες επιβίωσης του τύπου αυτού βρίσκονται εγγύτερα στις αντίστοιχες του μικροκυτταρικού καρκίνου. Η παρουσία και μόνο νευροενδοκρινικής συνιστώσας στο παρασκεύασμα ενός μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος (μικτά μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα) καθιστά την επιβίωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χειρότερη σε σχέση με τα απλά μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονος (15). Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία που διαθέτουμε είναι η χειρουργική και οι αρχές που ακολουθούνται είναι οι γνωστές από την αντιμετώπιση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος. Η στόχευση της χειρουργικής θεραπείας παραμένει η θεραπευτική εξαίρεση του όγκου με βάση τις αρχές της ογκολογικής χειρουργικής εκτελώντας ανατομική εκτομή, του τύπου της λοβεκτομής ή πνευμονεκτομής, συνοδευόμενη από πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό που θα μας δώσει τη δυνατότητα ακριβούς και αξιόπιστης σταδιοποίησης (16). Το ενδιαφέρον στις διάφορες δημοσιεύσεις κατευθύνεται προς την έρευνα αποτελεσματικής συμπληρωματικής θεραπείας και υπογραμμίζεται η αναγκαιότητα εφαρμογής της ακόμη και στο στάδιο IA (17). Ωστόσο, η συμπληρωματική

χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία που χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορες σειρές για τη βελτίωση της επιβίωσης δεν απέδωσαν εμφανές όφελος από πλευράς επιβίωσης. Πιθανολογήθηκε μάλιστα ότι οι όγκοι αυτοί είναι ανθεκτικοί στα συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα καθώς σε μεγάλο ποσοστό νεοπλασιών με νευροενδοκρινικούς δείκτες παρατηρήθηκε έκφραση ενός γονιδίου που προκαλεί ανοχή στα φάρμακα. Πρόσφατα ενθαρρυντικά αποτελέσματα με πενταετή επιβίωση 90% σε μικρή σειρά ασθενών επιτεύχθηκε με συνδυασμό cisplatin και VP-16 (18).

### Δ. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Θεραπεία εκλογής στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα δεν είναι η χειρουργική, αλλά η χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, ανάλογα με την έκταση της νόσου. Ωστόσο, υπάρχει σειρά ενδείξεων, όπου η χειρουργική επιτελεί σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου:

- Σε όγκους T1-2 N0 M0 για επιβεβαίωση της διάγνωσης και καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Άλλωστε ιστορικά σε T1 και T2 νόσο χωρίς διήθηση λεμφαδένων είναι επιβεβλημένη η χειρουργική εξαίρεση ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου της πρωτοπαθούς βλάβης. Η N2 νόσος αποτελεί αντένδειξη για χειρουργική εκτομή και χρειάζεται μεσοθωρακοσκόπηση για αποκλεισμό διήθησης λεμφαδένων μεσοθωρακίου. Σε N2+ νόσο, όταν δεν ανιχνεύονται απομακρυσμένες μεταστάσεις, θεραπεία εκλογής αποτελεί η ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία, ενώ χειρουργική εκτομή προσφέρεται σε όσους ανταποκρίνονται στην αρχική αυτή θεραπεία, απαραίτητως στα πλαίσια προοπτικής κλινικής μελέτης και πρωτοκόλλου. Ασθενείς που αποκρίνονται πτωχά στη χημειοακτινοθεραπεία και υποτροπιάζουν μόνο στην πρωτοπαθή εστία μπορούν να είναι υποψήφιοι για χειρουργική διασώσεως (salvage surgery), ειδικά αν επιβεβαιωθεί μικτή ιστολογική εικόνα και απουσία διηθημένων λεμφαδένων.
- Σε μεικτή ιστοπαθολογία (συνιστώσες μικροκυτταρικού και μη μικροκυτταρικού) χρειάζεται εφαρμογή χειρουργικής θεραπείας λόγω μικρότερης χημειοευαισθησίας του μη μικροκυτταρικού στοιχείου, οπότε η εκτομή κρίνεται απαραίτητη για να εξασφαλίσουμε ίαση.
- Σε υπολειπόμενη μάζα μετά χημειοθεραπεία, σε τοπική υποτροπή εντοπιζόμενη αποκλειστικά στην πρωτοπαθή εστία μετά από χημειοθεραπεία ή σε εντοπισμένο χημειοανθεκτικό όγκο, που μπορεί και πάλι να υποκρύπτει μικτής ιστολογικά συστά-

σεως όγκο. Είναι ενδιαφέρον ότι κάποιοι ασθενείς μετά από ίαση από πρωτοπαθές μικροκυτταρικό καρκίνωμα, μπορεί να παρουσιάσουν ένα εξαιρετικό δεύτερο πρωτοπαθές μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα, για το οποίο βέβαια η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Μεταξύ των ασθενών με λεμφαδενική νόσο, μόνον όσοι έχουν αρνητικούς λεμφαδένες μετά από εισαγωγική χημειοακτινοθεραπεία πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση (19,20).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brambilla E, Travis WD, Colby TV et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18:1059-1068.
2. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001; 119:1143-1150.
3. Garcva-Yuste M, Matilla JM, Cueto A et al. The Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung for the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:192-197.
4. Mineo TC, Guggino G, Mineo D et al. Relevance of lymph node micrometastases in radically resected endobronchial carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 428-432.
5. Kosmidis PA. Treatment of carcinoid of the lung. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2):146-149.
6. Jiang X, Dong X, Zhao X et al. Bronchial sleeve resection distal to the main bronchus with complete pulmonary preservation for benign or low-grade malignant tumors. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:19-21.
7. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:156-161.
8. El Jamal M, Nicholson AG, Goldstraw P. The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:301-306.
9. Hage R, Brutel de la Rivière A, Seldenrijk CA et al. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:697-704.
10. Martini N, Zaman MB, Bains MS et al. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1-6.
11. Rea F, Rizzardi G, Zuin A et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:186-191.
12. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5:211-219.
13. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 1997; 35(4):129-142.
14. Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:702-707.
15. Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:166-172.
16. Doddoli C, Barlesi F, Chetaille B et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive disease potentially treatable with surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1168-1172.
17. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y et al. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathologic stage Ia pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:312-315.
18. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1802-1807.
19. Ginsberg RJ. Surgery for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9:275-280.
20. Anraku M, Waddell TK. Surgery for small-cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(3):211-216.

# Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Κ Ρωμανά

## SUMMARY

**ROMANA K. Oxygen free radicals injury during myocardial ischaemia.** *The etiology of complications in cardiac surgery represents a diversity of factors and pathology. Myocardial ischaemia and reperfusion injury are important clinical problems. Oxygen free radicals may participate in the pathophysiology of cardiopulmonary bypass and myocardial ischaemia-reperfusion injury. Experimental work points towards a role of oxygen free radicals in complications of cardiac surgery and whether scavenger treatment may be a therapeutic adjuvant in myocardial protection. Off-pump CABG may also result in less incidence of systemic stress hormone response, inflammation and hemostasis disorders compared with the conventional surgical revascularization. The purpose of this review is to discuss oxygen free radicals, their role in experimental studies, as well as the pathogenesis and pathophysiology of cardiac surgical complications. Further clinical trials on the role of free radical scavengers and antioxidant treatment may represent an important new principle of myocardial protection in cardiac surgery. Nosokomiaka Chronika, 70, 144-151, 2008.*

**Key words:** Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, complications, Heart, Ischaemia, Myocardium, Oxygen free radicals, Preperfusion, Scavengers

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι επιπλοκές στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις οφείλονται σε ποικιλία παραγόντων και παθολογικών καταστάσεων. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου και η βλάβη από επαναιμάτωση αποτελούν σοβαρά κλινικά προβλήματα. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και της βλάβης από επαναιμάτωση. Πειραματικές εργασίες εστιάζουν την ερευνά τους στο ρόλο των ελευθέρων ριζών στο ισχαιμικό μυοκάρδιο, καθώς και στη χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών και «scavengers» για την εξουδετέρωση τους και την αποτελεσματική προστασία του μυοκαρδίου. Ερευνάται ακόμη η εφαρμογή της νέας μεθόδου επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου με «πάλλουσα καρδιά» (off-pump) και η επίδρασή της στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ο ρόλος τους σε πειραματικές εργασίες, καθώς και η συμμετοχή τους στην παθογένεια και παθοφυσιολογία της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και της βλάβης από επαναιμάτωση. Επίσης ερευνάται η αξία των αντιοξειδωτικών παραγόντων και των εξουδετερωτικών ουσιών των ελευθέρων ριζών για την προστασία του μυοκαρδίου. Στον τομέα αυτό απαιτείται περισσότερη έρευνα

και η πρόληψη ή η θεραπεία με αντιοξειδωτικές ουσίες θα συμβάλει στην προστασία του μυοκαρδίου και στη μείωση των επιπλοκών στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. **Νοσοκ. Χρονικά, 70, 144-151, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, Καρδιοπνευμονική παράκαμψη, Επιπλοκές, Ισχαιμία, Μυοκάρδιο, Οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες, Επαναιμάτωση, Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις πρωτοπόρες εποχές του 1950-1960 η καρδιοχειρουργική έχει εξελιχθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε οι επεμβάσεις να έχουν γίνει καθημερινές, ρουτίνας και χαμηλής επικινδυνότητας. Παρ' όλα αυτά αρκετά στάδια της καρδιακής νόσου θεωρούνται επικίνδυνα για σοβαρές επιπλοκές, λόγω της δυσκολίας της επέμβασης και της επιβαρυσμένης κατάστασης του ασθενούς.

Την τελευταία δεκαετία πολυάριθμες έρευνες έχουν γίνει για την ερμηνεία της συμμετοχής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στην παθογένεια και στην παθοφυσιολογία διαφόρων ασθενειών και τη δράση τους στα διάφορα όργανα (4,51). Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν προσδευτικά βλάβες σε βιολογικά μόρια (πρωτεΐνες, λιπίδια μεμβρανών, σάκχαρα και DNA των κυττάρων), με συνέπεια τη συσσώρευση βλαβών και μεταλλάξεων, νοσημάτων φθοράς και το θάνατο (29). Πολλές πειραματικές μελέτες εστιάζουν την ερευνά τους στη συμμετοχή των ελεύθερων ριζών στην παθοφυσιολογία της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και στις βλάβες από την ισχαιμία του μυοκαρδίου και την επαναιμάτωση, ενώ ερευνάται και η εμφάνιση φλεγμονώδους αντίδρασης και στη σύγχρονη μέθοδο επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου με πάλλουσα καρδιά (off-pump). Υπάρχουν αρκετές μελέτες που τεκμηριώνουν τη σχέση: ελεύθερες ρίζες-επιπλοκές, αλλά ελάχιστες που να αποδεικνύουν, ότι η αντιοξειδωτική θεραπεία μπορεί να συμβάλει με προληπτικό-θεραπευτικό αποτέλεσμα.

## 2. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

### 2.1. Βιοχημεία και Παραγωγή

Μια ελεύθερη ρίζα είναι ιόν ή μόριο, με ένα ή περισσότερα μονά ηλεκτρόνια, μία ένωση που οδηγεί σε σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα με άλλα μόρια (50). Οι ελεύθερες ρίζες είναι πολύ κυτταροτοξικές, επιτίθενται στις κυτταρικές μεμβράνες και στους ενδοκυττάρους σχηματισμούς και προκαλούν λιπιδική

υπεροξειδωση (14,50). Στους ζώντες οργανισμούς υπάρχουν πολλές πηγές παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου:

1. Στα μιτοχόνδρια, τα ηλεκτρόνια, που διέρχονται την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, μπορεί να μετατραπούν σε οξυγόνο, δημιουργώντας υπεροξειδίο στο συνένζυμο Q. Όταν οι ιστοί εκτεθούν στην υπεροξυγόνωση η συχνότητα παραγωγής υπεροξειδίου αυξάνεται ανάλογα με τη μερική πίεση του οξυγόνου στα μιτοχόνδρια (22).
2. Όταν ενεργοποιούνται τα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα διεγείρονται δύο ενζυματικά συστήματα, που παράγουν ελεύθερες ρίζες: η μεμβράνη του πλάσματος, αφού γίνει NADPH οξειδωση και η βασιζόμενη στα λυσοσωμάτια μυελοϋπεροξειδωση.
3. Αυτή η διέγερση προκαλεί το σχηματισμό υπεροξειδικού ανιόντος  $O_2^-$ , υπεροξειδίου του υδρογόνου  $H_2O_2$ , ρίζας υδροξυλίου  $HO^\bullet$ , καθώς και υποχλωρικού οξέος (57).
4. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας το ένζυμο αφυδρογονάση της ξανθίνης μετατρέπεται σε οξειδάση της ξανθίνης. Η οξειδάση της ξανθίνης μετατρέπει την υποξανθίνη και την ξανθίνη σε ουρικό οξύ χρησιμοποιώντας το  $O_2$  σαν αποδέκτη ηλεκτρονίου. Κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου, το οξυγόνο διασπάται από αυτό το σύστημα και παράγεται υπεροξειδικό ανιόν  $O_2^-$ , υπεροξειδίο του υδρογόνου και η ρίζα υδροξυλίου  $HO^\bullet$ .
5. Ελεύθερες ρίζες παράγονται κατά τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος. Το αραχιδονικό οξύ προέρχεται από τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και έχει σαν κύριους μεταβολίτες τα λευκοτριένια (από το μονοπάτι της λιπο-οξυγενάσης), την προστακυκλίνη (προσταγλανδίνη  $I_2$ ) και τη θρομβοξάνη A (από το μονοπάτι της κυκλο-οξυγενάσης). Τα λευκοτριένια αυξάνουν το χυμοτακτισμό των ουδετεροφίλων και τη διαβατότητα του τοιχώματος των τριχοειδών. Οι θρομβοξάνες προκαλούν αγγειόσπασμο και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Κατά τη διάρκεια της



ισχαιμίας του μυοκαρδίου η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης αυξάνει την παραγωγή του αραχιδονικού οξέος και των μεταβολιτών του.

6. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μπορεί να παραχθούν μέσω αυτοοξειδωτικών μηχανισμών των κατεχολαμινών ή από τις κατεχολαμίνες κατά τη διάρκεια καταλυτικών αντιδράσεων (24).
7. Η φαγοκυττάρωση είναι ένας άλλος μηχανισμός παραγωγής ελευθέρων ριζών, όπου κάθε ξενοβιοτική ουσία που εισέρχεται στον οργανισμό αντιμετωπίζεται με εκκρίσεις υπεροξειδίου του υδρογόνου από τα φαγοκύτταρα (33). Άλλοι ενζυμικοί μηχανισμοί ελευθέρων ριζών απαντούν στη σύνθεση των προσταγλανδινών και στο σημαντικό σύστημα του κυτοχρώματος P-450 (33,49).
8. Η παραγωγή ελευθέρων ριζών αυξάνεται με την ηλικία του οργανισμού και σε επιβαρυνμένες καταστάσεις, λόγω μείωσης της ικανότητας των φυσικών αμυντικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών, επιφέροντας οξειδωτική ένταση (oxidative stress) (46).

## 2.2. Αμυντικοί μηχανισμοί εναντίον των ελευθέρων ριζών οξυγόνου

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν ανακαλυφθεί βασικά ένζυμα και μη ενζυμικές ουσίες, που παίζουν σημαντικό ρόλο σε αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς εξουδετέρωσης ελευθέρων ριζών. Αρκετά αντιοξειδωτικά -scavengers- αναπτύσσονται στο κύτταρο και το προστατεύουν από την καταστροφική δράση των ελευθέρων ριζών. Η υπεροξειδική δισμουτάση καταλύει το υπεροξειδικό ανιόν  $O_2$  σε υπεροξείδιο του υδρογόνου  $H_2O_2$ . Τα επίπεδα του  $H_2O_2$  παραμένουν χαμηλά λόγω της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (που χρησιμοποιεί τη γλουταθειόνη σαν συν-ένζυμο) και της καταλάσης. Όλα αυτά τα ένζυμα είναι ενδοκυττάρια. Στις αντιοξειδωτικές ουσίες συμπεριλαμβάνονται λιποδιαλυτές και υδατοδιαλυτές ενώσεις με μικρό μοριακό βάρος, όπως οι τοκοφερόλες (ιδιαίτερα η α-τοκοφερόλη, βιταμίνη E), το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), τα καροτενοειδή (προβιταμίνες A, β' καροτένιο), η ουβικινόνη (συνένζυμο Q), οι υπεροξειδάσες της αίμης, το ουρικό οξύ, το σελήνιο, η κερουλοπλασμίνη, η λευκωματίνη, η τρανσφερίνη (δεσμεύει το σίδηρο, παραγωγή ριζών υδροξυλίου) και η γλυκόζη (15).

## 3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Οι επιπλοκές στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να οφείλονται σε τέσσερις αιτίες: 1) Αποτυχία

τεχνικής, 2) Ενδοαγγειακή είσοδος αέρα, 3) Επιπλοκές λόγω της βλαβερής δράσης της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και 4) Δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, λόγω της ισχαιμικής περιόδου (ισχαιμία - βλάβη από επαναιμάτωση).

Η αποτυχία της τεχνικής οφείλεται στον ανθρώπινο παράγοντα. Πολλές φορές η παθολογική κατάσταση που διαγνώστηκε προεγχειρητικά αποκλίνει από την πραγματική βλάβη και πολλά αναπάντεχα προβλήματα μπορεί να δημιουργηθούν. Η ενδοαγγειακή είσοδος αέρα αποτελεί μέρος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, παρά τις ιδιαίτερες προφυλάξεις. Ο ενδοαγγειακός αέρας προέρχεται από μικροφυσαλλίδες της αντλίας της εξωσωματικής κυκλοφορίας και από το εγχειρητικό πεδίο. Ευτυχώς, η ποσότητα είναι συνήθως μικρή και οι μικροεμβολές αέρα δεν έχουν εμφανείς παρενέργειες. Παρ' όλα αυτά η ενδοστεφανιαία εμβολή αέρα πιθανόν επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία. Η εγκεφαλική εμβολή αέρα είναι το κύριο αίτιο για τις διαταραχές της συνείδησης κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες.

Η αποτυχία της τεχνικής και οι μικροεμβολές αέρα είναι τα δύο αίτια που δεν ευνοούνται από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς εναντίον των ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

## 4. ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ

Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη, αν και αποτελεί τη βάση της σύγχρονης καρδιοχειρουργικής, παρουσιάζει μια σειρά επιπλοκών από μόνη της. Όταν οι χρόνοι ισχαιμίας είναι βραχείς παρουσιάζονται ελάχιστες από τις μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως: διαταραχές πήκτικότητας, πυρετός, οίδημα διάμεσου χώρου, που επιλύονται γρήγορα. Αντίθετα, όταν απαιτείται μια παρατεταμένη υποστήριξη του κυκλοφορικού, πριν ο ασθενής αποδεσμευθεί από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη, τότε εμφανίζονται αρκετά παθοφυσιολογικά προβλήματα τα οποία επηρεάζουν όλη την ομοιοστασία του οργανισμού.

Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης αποδίδονται στις μεταβολές της κυκλοφορίας του αίματος, στο «stress», στην υποθερμία και στην έκθεση του αίματος σε μη ενδοθηλιακές επιφάνειες, οι οποίες αλλοιώνουν τα κύτταρα του και τα συστατικά του πλάσματος (28). Οι παθοφυσιολογικές και βιοχημικές συνέπειες της καρδιο-πνευμονικής παράκαμψης παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προέρχονται, θεωρητικά, από τα λευκοκύτταρα, τα αιμοπετάλια (3), τον μετα-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Παθοφυσιολογικές και βιοχημικές μεταβολές κατά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη.

1. Διαταραχές στην αρτηριακή κυκλοφορία
2. Μεταβολές στον αγγειακό τόνο (αρτηριακό και φλεβικό)
3. Διαταραχές στην κατανάλωση Ο<sub>2</sub>υγόνου
4. Μεταβολική οξέωση - γαλακτική οξέωση
5. Απελευθέρωση κατεχολαμινών
6. Επηρεασμένο θερμικό ισοζύγιο (απώλεια θερμότητας)
7. Αύξηση της διαπερατότητας στη μικροκυκλοφορία
8. Αύξηση του εξωκυττάρου όγκου υγρών
9. Δυσλειτουργία ζωτικών οργάνων (πνεύμονες, εγκέφαλος, νεφροί, πάγκρεας, ήπαρ)
10. Διαταραχές αιμοπεταλίων
11. Ενεργοποίηση λευκοκυττάρων
12. Καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων - Αιμόλυση
13. Αποσύνθεση πρωτεϊνών
14. Αύξηση γλοιότητος του πλάσματος
15. Ενεργοποίηση των παραγόντων πήξεως - κατανάλωσης αυτών
16. Ενεργοποίηση της ινωδόλυσης
17. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος με παραγωγή αναφυλατοξινών
18. Δραστηριοποίηση του συστήματος Κινίνης - Καλλικρεΐνης
19. Ενεργοποίηση του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος
20. Απελευθέρωση ποικίλων αγγειοδραστικών ουσιών: Ισταμίνης, σεροτονίνης, βραδυκινίνης, παράγωγα της λιπο-οξυγενάσης και της κυκλο-οξυγενάσης
21. Υψηλή συγκέντρωση ελευθέρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα

βολισμό του αραχιδονικού οξέος, καθώς και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τις κατεχολαμίνες. Έχει ήδη αναφερθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν την πηγή της αφυδρογονάσης της ξανθίνης/οξειδάσης της ξανθίνης και μέσω αυτών προκαλείται η γενικευμένη ενδοθηλιακή βλάβη, εκδηλούμενη με αύξηση της διαπερατότητας στη μικροκυκλοφορία. Επιπλέον τα ενδοθηλιακά κύτταρα περιέχουν κυκλο-οξυγενάση και λιπο-οξυγενάση (26,30), οι οποίες αντιπροσωπεύουν άλλες πηγές παραγωγής των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Παράγωγα όλων αυτών των βιοχημικών αντιδράσεων έχουν βρεθεί αυξημένα κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης (42). Τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια φαίνεται ότι ενεργοποιούνται και παράγουν μια ποικιλία βιολογικά ενεργών και πιθανόν τοξικών ουσιών κατά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Η βακτηριοκτόνος

δράση των λευκοκυττάρων, που θεωρείται σαν βιολογική εξέταση της αναπνευστικής λειτουργίας και της παραγωγής των ελευθέρων ριζών είναι μειωμένη μετά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη (11). Στην εξωσωματική κυκλοφορία η πειραματική παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα ανθρώπινα λευκοκύτταρα μετρήθηκε με χημοφωσφορισμό και βρέθηκε μειωμένη (48). Αυτό το εύρημα αξιολογήθηκε σαν εξάντληση λόγω της διέγερσης (και της παραγωγής ελευθέρων ριζών;) στην καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Ο Cavarochi et al (13) βρήκαν μια σημαντική αύξηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου στο πλάσμα αμέσως μετά το τέλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η σχέση μεταξύ του υπεροξειδίου του υδρογόνου και των ποικίλων ελευθέρων ριζών οξυγόνου υποδηλώνει ότι παράγονται και άλλες μορφές τοξικών μεταβολιτών του οξυγόνου. Η αύξηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου στο πλάσμα μειώθηκε με τη χορήγηση μαννιτόλης (ένα «scavenger» του υπεροξειδικού ανιόντος) και αλλοπουρινόλης (αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης) (19). Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη μείωσε τα επίπεδα της βιταμίνης E του πλάσματος και η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης E μείωσε το υπεροξειδιο του υδρογόνου. Επιπλέον ένδειξη της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου αποτελεί η έρευνα των Royston et al, που ανίχνευσαν αυξημένα επίπεδα των παραγώγων της υπεροξειδωσής των λιπιδίων στο πλάσμα, κατά τη διάρκεια της επέμβασης (44).

Τα ευρήματα των Cavarochi et al, (12,13), England et al (19) και Royston et al (44) δεν επιβεβαιώνουν ότι αυτή καθ' εαυτή η καρδιοπνευμονική παράκαμψη προκαλεί την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Οι Royston et al (44) δεν βρήκαν αυξημένα τα παράγωγα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων μέχρι τη διάνοιξη του αποκλεισμού της αορτής. Αυτή τη στιγμή υπήρχαν ουδετερόφιλα παγιδευμένα στους πνεύμονες, ταυτόχρονα με την έκλυση των παραγώγων της υπεροξειδωσής των λιπιδίων στην πνευμονική κυκλοφορία. Όπως οι ίδιοι οι συγγραφείς υποθέτουν ο αποκλεισμός της στεφανιαίας κυκλοφορίας μαζί με την επαναιμάτωση των πνευμόνων μπορεί να προκαλέσουν ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και παγίδευση τους στην πνευμονική κυκλοφορία. Συνεπώς η υπεροξειδωσής των λιπιδίων φαίνεται να αποτελεί ένα τοπικό ενδοπνευμονικό φαινόμενο.

**5. ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ - ΒΛΑΒΕΣ ΑΠΟ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ**

Βασικοί παράγοντες προστασίας του μυοκαρδίου είναι: η υποθερμία και η μη πάλλουσα καρδιά, οπότε

μειώνεται η κατανάλωση του οξυγόνου (28). Ο συνηθέστερος τρόπος για τη δημιουργία υποθερμίας είναι η έγχυση ενός παγωμένου υπερκαλκαιμικού καρδιοπληγικού διαλύματος στη στεφανιαία κυκλοφορία. Το διάλυμα της καρδιοπληγίας είναι συνήθως κρυσταλλοειδές, αλλά η αιματηρή καρδιοπληγία κερδίζει διαρκώς έδαφος.

Η υποθερμική, μη πάλλουσα καρδιά προσφέρει μια χρονική άνεση για την επέμβαση, η διάρκεια της οποίας εξαρτάται από την προεγχειρητική καρδιακή λειτουργία και την τεχνική της καρδιοπληγίας. Παρ' όλα αυτά η παύση της καρδιάς ακόμη και για 30-60 λεπτά προκαλεί παροδική κοιλιακή δυσλειτουργία (10). Ο αποκλεισμός της αορτής συσχετίζεται άμεσα με τη θνησιμότητα (28). Μακρύς χρόνος αποκλεισμού οδηγεί σε ανεπάρκεια της αντλίας και χαμηλή καρδιακή παροχή, που χρειάζονται φαρμακολογική και μηχανική υποστήριξη για να επανέλθουν.

Κατά παράδοξο τρόπο η επαναιμάτωση, που είναι αναγκαία για τη σωτηρία του ισχαιμικού μυοκαρδίου μπορεί να έχει δηλητηριώδη δράση (6,7,40,41,55). Το σημείο αυτό επιδέχεται περαιτέρω έρευνα, εάν δηλαδή ο ισχαιμικός ιστός εκτίθεται σε μία επιπρόσθετη βλάβη με την επαναιμάτωση ή αν η επαναιμάτωση επιταχύνει, χωρίς να αυξάνει, την ισχαιμική βλάβη. Συχνά η βλάβη από επαναιμάτωση αναφέρεται σαν μία αλληλουχία γεγονότων: 1) αρρυθμίες από επαναιμάτωση, 2) αγγειακή βλάβη-αδυναμία επανακυκλοφορίας, 3) μυοκάρδιο σε δυσλειτουργία και 4) οίδηματώδη και νεκρωμένα κύτταρα, μετά από ανεπανόρθωτες βλάβες στο κυτταρικό επίπεδο.

Κατά την επαναιμάτωση μπορεί να προσφερθεί προστασία μηχανική και φαρμακολογική. Πιθανοί παθογενετικοί και παθοφυσιολογικοί παράγοντες στην ισχαιμία του μυοκαρδίου -βλάβη από επαναιμάτωση- φαίνονται στον πίνακα 2. Οι ρόλοι αυτών των παραγόντων δεν είναι τελείως γνωστοί. Η έρευνα εστιάζεται στο ρόλο του ασβεστίου, των λευκοκυττάρων και των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (5,32,41,43). Η αναφορά στα λευκοκύτταρα γίνεται επειδή σίγουρα παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης του ισχαιμικού μυοκαρδίου. Αρκετές ερευνητικές εργασίες παρουσιάζουν οξειδωτική ένταση σε ανθρώπους όταν γίνεται η επαναιμάτωση. Μία μείωση στη σχέση αναχθείσα γλουταθειόνη προς οξειδωμένη γλουταθειόνη ανιχνεύθηκε στο στεφανιαίο κόλπο μετά από καρδιοπληγική ανακοπή, αντανακλώντας την αυξημένη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (20). Επίσης ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα βρέθηκαν παγιδευμένα στη στεφανιαία κυκλοφορία, με κίνδυνο την παρα-

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Παθογενετικοί και Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της βλάβης από επαναιμάτωση του μυοκαρδίου.

1. Παράπλευρος κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας
2. Τρόπος και ταχύτητα της επαναιμάτωσης
3. Χαρακτηριστικά της επαναιματούμενης περιοχής
4. Αγγειοδραστικές ουσίες από το ενδοθήλιο
5. Μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος
6. Ομοιοστασία Ασβεστίου
7. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
8. Μεταβολίτες του αδενο-νουκλεοτιδίου (αδενοσίνης)
9. Λευκοκύτταρα
10. Αιμοπετάλια
11. Παράγωγα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος C
12. Λιπαρά οξέα - φωσφολιπίδια, λυσοφωσφολιπίδια, εστέρες λιπαρών οξέων, διάφορα παράγωγα λιπιδίων
13. Ισταμίνη
14. Παράγοντας ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων

γωγή ελευθέρων ριζών, κατά την επαναιμάτωση, σε επεμβάσεις καρδιάς (48).

Όταν οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται πειραματικά, προκαλούν αρρυθμίες, δυσλειτουργία συστολής και υπενδοκάρδιο καταστροφή του ενδοθηλιακού ιστού (42,58). Αρχικές μελέτες με υποθερμική-καρδιοπληγική ισχαιμία σε απομονωμένους καρδιακούς ιστούς έδειξαν ότι μπορεί να παρέχεται προστασία στο μυοκάρδιο με ορισμένα αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως: αλλοπουρινόλη, καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση και τρανσφερίνη (35,39,45).

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες -scavengers- των ελευθέρων ριζών οξυγόνου διαδραματίζουν έναν ενδιαφέροντα ρόλο στη διατήρηση της καρδιάς για μεταμόσχευση. Σε πειραματικά μοντέλα σκύλων η υπεροξειδική δισμουτάση και η καταλάση, όταν χορηγούνταν πριν και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης προστάτευαν σημαντικά τη μεταμοσχευμένη καρδιά (3).

Ο ρόλος των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην παιδιατρική καρδιοχειρουργική είναι ακόμη πιο σύνθετος, απ' ότι στους ενήλικες. Σε ανώριμες καρδιές κουνελιών η επαναιμάτωση από την ισχαιμία ήταν σημαντικά καλύτερη απ' ό,τι σε ώριμες καρδιές, αν και τα παράγωγα της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων ήταν σημαντικά αυξημένα (52). Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν ακόμη μια πολύ σύνθετη σχέση μεταξύ της βλάβης από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και της ηλικίας, όπου διάφορα στάδια ωρίμανσης παρουσιάζουν διαφορετικές συχνότητες σχηματισμού των ελευθέρων ριζών, διαφορετική ευαισθησία και ξεχωριστή

οξειδωτική άμυνα.

Ελπίδες για την κλινική χρήση αντιοξειδωτικών παραγόντων εναντίον των ελευθέρων ριζών οξυγόνου αποτελούν οι πρόσφατες ανακαλύψεις όπως: α) της ανθρωπίνης ανασυνδυασμένης υπεροξειδικής δισμουτάσης, β) της χρήσης της Ν-ακετυλοκυστεΐνης, η οποία αναπληρώνει την αναχθείσα γλουταθειόνη και εξουδετερώνει το υπεροξειδικό ανιόν (2) και γ) της τρανσφερίνης, που δεσμεύει το σίδηρο σε βιοσυμβατά πολυμερή, ώστε να παρατείνεται η ημίσεια ζωή στο πλάσμα και να μειώνεται η τοξικότητα (23). Η αλλοπουρινόλη, που αναστέλλει την οξειδωση της ξανθίνης είναι κλινικά διαθέσιμη. Οι Johnson et al (25) χορήγησαν αλλοπουρινόλη ή placebo σε σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ο χρόνος ισχαιμίας ήταν παρατεταμένος (131min). Η αλλοπουρινόλη μείωσε τη θνητότητα (4% προς 18% σε σχέση με την placebo). Ο καρδιακός δείκτης βελτιώθηκε και η ανάγκη μηχανικής ή ινότροπης υποστήριξης ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα της αλλοπουρινόλης. Αυτή η εργασία είναι ενδιαφέρουσα για την προστασία του μυοκαρδίου. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της αλλοπουρινόλης μπορεί να οφείλονται και σε άλλες δράσεις εκτός από την αναστολή της παραγωγής ελευθέρων ριζών. Η αλλοπουρινόλη ανατέλλει τον μεταβολισμό των πουρινών, παρεμβαίνοντας στη διάσπαση του αδενο-νουκλεοτιδίου. Σε άλλη εργασία χορηγήθηκε αλλοπουρινόλη και βιταμίνες C και E αρκετές ημέρες πριν την καρδιοπνευμονική παράκαμψη και παρατηρήθηκε μειωμένη ηλεκτρική και βιοχημική ανίχνευση της ισχαιμίας (58).

Αν και αρκετά καρδιοχειρουργικά κέντρα έχουν υιοθετήσει αυτές τις μεθόδους, πειστικές αποδείξεις των ωφελειών δεν έχουν δημοσιευθεί.

## 6. ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΠΑΛΛΟΥΣΑ ΚΑΡΔΙΑ (OFF PUMP CABG)

Η εφαρμογή στην καρδιοχειρουργική της μεθόδου αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε «πάλλουσα καρδιά», χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας ώθησε στην έρευνα της ανοσολογικής αντίδρασης σ' αυτές τις επεμβάσεις. Συγκριτικά παρουσιάζεται μειωμένη ανοσολογική αντίδραση και παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην πάλλουσα καρδιά, αλλά περιορίζεται στο τελευταίο μόνο στάδιο της χειρουργικής επέμβασης και μερικές ώρες μετά το πέρας αυτής (60,61). Αυτά τα αποτελέσματα συνηγορούν ότι το συνολικό χειρουργικό τραύμα ευθύνεται για τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, τις διαταραχές πήξης και την ενεργοποίηση των διεργασιών ινωδόλυσης.

Άλλες μελέτες (61) αποδεικνύουν ότι παράγονται λιγότερες κυτταροκίνες στις off-pump επεμβάσεις, επειδή το αίμα έχει μικρότερη έκθεση στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η ομάδα όμως της κλασσικής μεθόδου δέχεται ως προστασία του μυοκαρδίου ψυχρή-ολική καρδιοπληγία, ενώ η ομάδα της πάλλουσας καρδιάς έχει θερμή-τοπική προστασία. Εδώ υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με την ικανοποιητική τοπική προστασία στην πάλλουσα καρδιά.

Άλλος παράγοντας μείωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης στις off-pump επεμβάσεις θεωρείται η περιορισμένη χορήγηση ηπαρίνης και η ως εκ τούτου αναστροφή της δράσης της με μειωμένη δόση πρωταμίνης, ουσίες οι οποίες ενεργοποιούν έντονα τους οξειδωτικούς παράγοντες, οπότε εμφανίζεται μειωμένη η παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και άλλων οξειδωτικών ουσιών (63,64).

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιπλοκές στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις εξαρτώνται από μία ποικιλία παραγόντων και παθολογικών καταστάσεων (59). Αξιολογώντας μια πιθανή ευεργετική δράση των αντιοξειδωτικών ουσιών -scavengers- των ελευθέρων ριζών οξυγόνου πρέπει να ληφθούν υπ' όψη:

1. Οι ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται σε ένα μικρό αριθμό επιπλοκών.
2. Τα αποτελέσματα από τις ερευνητικές εργασίες σε πειραματόζωα δεν μπορούν να εφαρμοσθούν απευθείας στους ανθρώπους.
3. Υπάρχει έλλειψη διαθέσιμων αντιοξειδωτικών ουσιών -scavengers- στην κλινική πράξη.
4. Δεν υπάρχουν σχετικές εκτεταμένες μελέτες σε ανθρώπους.
5. Στην παθοφυσιολογία της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και της βλάβης από επαναιμάτωση συμμετέχουν πολλοί παράγοντες. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και το οξειδωτικό stress συμμετέχουν με κάποιο μικρό μερίδιο στις επιπλοκές.
6. Η χρήση μη-ενδοθηλιακών επιφανειών είναι πιθανόν η σημαντικότερη αιτία στην παθοφυσιολογία της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Μεγάλη πρόοδος θα γίνει εάν αναπτυχθούν νέες πιο βιοσυμβατές επιφάνειες (31).
7. Η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου με πάλλουσα καρδιά (off-pump) πιθανόν να μειώνει την παραγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης και ελευθέρων ριζών οξυγόνου, απαιτείται όμως ευρύτερη κλινική έρευνα
8. Όλοι αυτοί οι παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ισχαιμία του μυοκαρδίου και στη βλάβη από

επαναιμάτωση, που αποτελούν σοβαρά κλινικά προβλήματα. Η πρόληψη ή η θεραπεία με αντιοξειδωτικές ουσίες και scavengers θα αποτελέσει νέα αρχή στην προστασία του μυοκαρδίου και στον περιορισμό των επιπλοκών και της θνητότητας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Acar C, Partington MT, Buckeberg GD. Studies of controlled reperfusion after ischaemia. XX. Reperfusate composition: Detrimental effects of initial asanguineous cardioplegic washout after acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:294-302.
2. Arnoma OI, Halliwell B, Hoey BM, et al. The antioxidant action of n'acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6:593-597.
3. Bando K, Senoo Y. Oxygen-derived free radical damage in anine heart transplantation. *J Surg Res* 1989; 46:152-156.
4. Blake DR, Allen RE, Lunee J. Free radicals in biological systems - a review orientated to inflammatory process. *Brit Med Bull* 1987; 43:371-385.
5. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction («stunned myocardium»). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:239-149.
6. Bolli R, Jerondi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. *Circ Res* 1989; 65:607-622.
7. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-1149.
8. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword. *J Clin Invest* 1985; 76:1713-1719.
9. Breda MA, Drinkwater DC, Las H, et al. Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:654-665.
10. Breisblatt WM, Stein KL, Wofe CJ, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1261-1269.
11. Burrows FA, Steele RW, Marnier DJ, et al. Influence of operations with cardiopulmonary bypass on polymorphonuclear leukocyte function in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:253-260.
12. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, et al. Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: is there a role for vitamin E? *J Surg Res* 1986; 40:519-527.
13. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al. Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986; 74(Suppl III):130-133.
14. Cochrane CG. Mechanisms of oxidant injury of cells. *Molec Aspects Med* 1991; 12:137-147.
15. Diplock AT, Mahlin LJ, Packer L, et al. Vitamin E. Biochemistry and health implications. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570.
16. Downey JM, Miura T, Eddy LJ, et al. Xanthine oxidase is not a source of free radicals in the ischemic rabbit heart. *J Mo Cell Cardiol* 1987; 19:1053-1060.
17. Eddy V, Stward JR, Joens HP, et al. Free radical producing enzyme, xanthine oxidase, is undetectable in human heart. *AM J Physio* 1987; 253:H709-H711.
18. Egan RW, Paxton J, Kuehl FA Jr. Mechanisms for the irreversible self deactivation of prostaglandin synthetase. *J Biol Chem* 1976; 251:7329-7335.
19. England MD, Cavarocchi NC, O'Brien JF, et al. Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical generation during and after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1986; 74(Suppl III):134-137.
20. Ferrari R, Alfieri O, Curello S, et al. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation* 1990; 81:201-211.
21. Ferreira R, Llesuy S, Milei J, et al. Assessment of myocardial oxidative stress in patients after myocardial revascularization. *A Heart J* 1988; 115:307-311.
22. Freeman BA, Young SL, Grapo JD. Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevent oxygen injury. *J Biol Chem* 1983; 258:12534-12542.
23. Hallaway PE, Eaton JW, Panter SS, et al. Modulation of deferoxamine toxicity and clearance by covalent attachment to biocompatible polymers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:10108-10112.
24. Jewett SL, Eddy LJ, Hochstein P. Is the autooxidation of catecholamines involved in ischemia-reperfusion injury? *Free Radical Biol Med* 1989; 6:185-188.
25. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, et al. A randomized controlled trial of allopurinol in bypass surgery. *Am Heart J* 1991; 121:20-24.
26. Johnson AR, Revtyak G, Campbell WB. Arachidonic acid metabolites and endothelial injury: studies with cultures of human endothelial cells. *Fed Proc* 1985; 44:19-24.
27. Julia P, Buckberg GD, Acar C, et al. Studies on controlled reperfusion after ischemia. XXI. Reperfusate composition: superiority of blood cardioplegia over crystalloid cardioplegia in limiting reperfusion damage - importance of endogenous oxygen free radical scavengers in red blood cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:303-313.
28. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Cardiac surgery. Wiley, New York, 1986.
29. Barman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956, 11:298-300.
30. Kuhn H, Ponicke K, Halle W, et al. Evidence for the presence of lipoxygenase pathway in cultured endothelial cells. *Biomed Biochim Acta* 1983; 42:1-K4.
31. Larm O, Larsson R, Olsson P. A new non-thrombogenic

- surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Org* 1983; 11:161-173.
32. Lucchesi BR, Weiss SW, Fantone JC. The role of the neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:1241-1251.
  33. Klebanoff SJ. Oxygen Metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 1980; 93:480-489.
  34. McCord JM. Oxygen derived free radicals in post-ischemic injury. *N Engl J Med* 1985; 312:159-163.
  35. Menasche P, Grousset C, Gauduel Y, et al. Enhancement of cardioplegic protection with the free-radical scavenger peroxidase. *Circulation* 1986; 74(Suppl III):138-144.
  36. Menasche P, Pasquier C, Bellucci S, et al. Deferoxamine reduces neutrophil-mediated free radical production during cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:582-589.
  37. Mitchell JR, Smith CV, Hughes H, et al. Reflow injuries. *Trans Am Physicians* 1987; 100:54-61.
  38. Muscari C, Guarnieri C, Biagetti L, et al. Influence of age on oxidative damage in mitochondria of ischemic and reperfused rat hearts. *Cardioscience* 1990; 1:275-278.
  39. Myers CL, Weiss SJ, Kirsch MM, et al. Effects of supplementing hypothermic crystalloid cardioplegic solution with catalase, superoxide dismutase, allopurinol, or deferoxamine on functional recovery of globally ischemic and reperfused isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:281-289.
  40. Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury: laboratory artefact or clinical dilemma? *Circulation* 1986; 74:215-221.
  41. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989; 80:1049-1062.
  42. Przyklenk K, Whittaker P, Kloner RA. In vivo infusion of oxygen free radical substrates causes myocardial systolic, but not diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1990; 119:807-815.
  43. Reimer KA, Murry CE, Richard VJ. The role of neutrophils and free radicals in the ischemic-reperfused heart: why the confusion and controversy? *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:1225-1239.
  44. Royston D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759-766.
  45. Schlafer M, Kane PF, Wiggins VY, et al. Possible role for cytotoxic oxygen metabolites in the pathogenesis of cardiac ischemic injury. *Circulation* 1982; 66(Suppl):185-192.
  46. Sohl Rs, Svenson L, Brunk UT. Hydrogen peroxide production by lives mitochondria in different species. *Mec Aging Dev* 1990; 49:129-135.
  47. Semb AG, Vaage J, Mjos OD. Oxygen free radical producing leukocytes cause functional depression of isolated rat hearts: role of leukotrienes. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22:555-563.
  48. Semb AG, Vaage J, Lie M, et al. Leukocytes and cardiopulmonary bypass: in vitro production of oxygen free radicals and trapping in the reperfused myocardium. *Perfusion* 1990; 5:169-180.
  49. Porter NH. Prostaglandin endoperoxides. In: Pryor WA (ed) *Free radicals in Biology*. Academic Press, New York, 1980; p.p. 261-294.
  50. Southern PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:381-389.
  51. Southern PA, Powis G. Free radicals in medicine. II. Involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:390-408.
  52. Stammers AH, Marvasti MA, Veit LJ, et al. Age related differences in oxygen free radical injury during myocardial ischemia. *J Extra-Corpor Technol* 1987; 19:245-257.
  53. Vaage J. Reperfusion damage of the myocardium. In: Thygesen K, Kjekshus J (eds). *Myocardial ischaemia*. Blackwell, London, 1990; pp 84-93.
  54. Stewart JR, Crute SL, Loughlin V, et al. Prevention of free radical-induced myocardial reperfusion injury with allopurinol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:68-72.
  55. Terada LS, Robvinsstein JD, Lesnefsky EJ, et al. Existence and participation of xanthine oxidase in reperfusion injury of ischenmic rabbit myocardium. *Am J Physiol* 1991; 260:H805-H810.
  56. Guest S, Mazer CD. Myocardial protection: Current opinion in Anaesthesiology 1996; 9:110-116.
  57. Weiss SL, Lampert MB, Test ST. Long-lived oxidants generated by human neutrophils: characterisation and bioactivity. *Science* 1983; 222:625-628.
  58. Sisto T, Paajanen H, Metsa-Katela T, et al. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1519-1623.
  59. Vaage J, G. Valen. Could treatment with Scavengers of Oxygen Free Radicals minimize complications in cardiac surgery? *Klin Wochenschr* 1991; 69:1066-1072.
  60. Wan S, Izzat M, Lee Tak Wai et al. avoiding Cardiopulmonary Bypass in Multivessel CABG reduces cytokine Response and Myocardial Injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:52-7.
  61. Ascione R, Lloyd C, Underwood MS, et al. Inflammatory response after coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(4):1198-204.
  62. Kapoor MC, Ramachandran TR. Inflammatory response to cardiacsurgery and strategies to overcome it. *Ann Card Anaesth* 2004; 7(2):113-28.
  63. Raja SG, Berq GA. Impac of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J Card Surg* 2007; 22(5):445-55.
  64. Castillo Caparrós A, Monijano Cabrera AM, Olalla Mercadé E, et al. Comparative analysis of antioxidant defense during on-pump and off-pump cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(7):822-9.

# Σύγχρονες απόψεις για τη θέση της χημειοπροφυλάξεως στο καρκίνωμα του πνεύμονα

ΜΜ Βασιλαματζής

## SUMMARY

**VASLAMATZIS MM. The role of chemoprevention in lung cancer.** Lung cancer is diagnosed in an estimated 1.2 million people per year worldwide, and 90 percent or more die of the disease. Especially in the U.S., more than 215.000 new cases will be detected in the 2008 and approximately 85 percent of patients will die of their disease. The main risk factor for lung cancer, is cigarette smoking, that is responsible for about 90% and more than 70% in men and women respectively. A variety of other environmental and occupational exposures, familial risk factors, dietary factors, and certain types of benign lung disease have also been associated with the development of lung cancer. The identification of the factors related for lung cancer permits targeted efforts at prevention. Chemoprevention of lung cancer is dependent upon the observation that carcinogenesis is a multi-step process and can be classified as primary, secondary, or tertiary, based upon the target population. Primary chemoprevention refers to preventing cancer in healthy individuals (mainly current and former smokers) who are at high risk. Secondary chemoprevention focuses on blocking the development of cancer in individuals in whom a precancerous lesion (eg, intraepithelial neoplasia, leukoplakia, dysplasia) has been diagnosed. Tertiary chemoprevention targets patients who have had a previous lung cancer, in an effort to prevent the development of a second primary tumour or a cancer recurrence. The major studies of primary (the Alpha-Tocopherol, Beta Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET), and the Physicians Health Study), secondary (Arnold et al, McLarty et al, Lee et al, and Kurie et al, using Etretinate, beta-carotene + retinoid acid, Isotretinoin and Fenretinide, respectively) and tertiary chemoprevention (Pastorino et al, EUROSCAN, and Lippman et al, using Retinyl Palmitate, NAC/ Retinyl Palmitate, and Isotretinoin, respectively) have been discussed in this review. **Nosokomiaka Chronika, 70, 152-158, 2008.**

**Key words:** lung cancer, chemoprevention, primary, secondary, tertiary.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το καρκίνωμα του πνεύμονα συνιστά μείζον πρόβλημα υγείας παγκοσμίως με περίπου 1.200.000, νέες περιπτώσεις να διαγιγνώσκονται κατ' έτος από τις οποίες το 90% θα πεθάνει από τη νόσο. Στις Η.Π.Α. το 2008, αναμένεται ότι θα διαγνωσθούν 215.000 νέοι ασθενείς και το 85% εξ αυτών θα πεθάνει. Το κάπνισμα ευθύνεται για το 90% των ανδρών και για >70% των γυναικών οι οποίοι θα εμφανίσουν τη νόσο. Για το υπόλοιπο ποσοστό ενοχοποιούνται παράγοντες



σχετιζόμενοι με το περιβάλλον, τις επαγγελματικές ασχολίες, τη διατροφή, ενώ για την ανάπτυξη της νόσου ρόλο έχουν, οικογενής επιβάρυνση και καλοήθη νοσήματα με νεοπλασματική δυναμικότητα. Η ταυτοποίηση των επιβαρυντικών παραγόντων και η κατανόηση του πολυσταδιακού χαρακτήρα της καρκινογένεσης βοηθούν στην ανάπτυξη χημειοπροφυλακτικών παραγόντων έναντι της νόσου. Η χημειοπροφύλαξη διακρίνεται σε: 1. Πρωτογενή, η οποία αφορά στην πρόληψη αναπτύξεως της νόσου σε υγιή άτομα υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι νυν και πρώην καπνιστές. 2. Δευτερογενή με στόχο την αποκατάσταση ή τη διακοπή της εξέλιξεως προκαρκινικών βλαβών, όπως η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, η λευκοπλακία ή η δυσπλασία του βρογχικού βλεννογόνου και, 3. Τριτογενή, επιδιώκουσα την πρόληψη εμφάνισης υποτροπών ή δευτέρων πρωτοπαθών όγκων σε ασθενείς αντιμετωπισθέντες με επιτυχία, όταν εμφάνισαν πρωτοπαθές καρκίνωμα πνεύμονα σε προγενέστερο χρόνο. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται και συζητώνται οι κυριότερες μελέτες πρωτογενούς (the Alpha-Tocopherol, Beta Carotene (ATBC) Cancer Prevention Study, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET), και the Physicians Health Study), δευτερογενούς (Arnold et al, McLarty et al, Lee et al, και Kurie et al, με χρήση Etretinate, beta-carotene + retinoid acid, Isotretinoin και Fenretinide, αντιστοίχως) και τριτογενούς (Pastorino et al, EUROSCAN, and Lippman et al, με χρήση Retinyl Palmitate, NAC/ Retinyl Palmitate, και Isotretinoin, αντιστοίχως) χημειοπροφύλαξεως. **Νοσok. Χρονικά, 70, 152-158, 2008.**

**Λέξεις κλειδιά:** Καρκίνος πνεύμονα, χημειοπροφύλαξη, πρωτογενής, δευτερογενής, τριτογενής

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα του πνεύμονα συνιστά μείζον παγκόσμιο πρόβλημα, με περισσότερες από 1.200.000 νέες περιπτώσεις διαγνωσθείσες το 2002 (1). Στις Η.Π.Α. περισσότερες από 215.000 νέες περιπτώσεις αναμένεται να αναγνωρισθούν το 2008 (2) και περισσότεροι από το 85% των ασθενών ή 1.600.000 άτομα θα πεθάνουν από τη νόσο, το τρέχον έτος. Η ταυτοποίηση παραγόντων κινδύνου για καρκίνωμα πνεύμονα επιτρέπει την ανάπτυξη παραγόντων για προφύλαξη από τη νόσο. Ο κυριότερος παράγων κινδύνου για καρκίνωμα πνεύμονα είναι το κάπνισμα το οποίο είναι υπεύθυνο για το 90% των περιπτώσεων στους άνδρες και το 75%-80% στις γυναίκες (3). Εκτός του καπνού, ποικίλλοι άλλοι περιβαλλοντικοί, οικογενείς και διαιτητικοί παράγοντες φαίνεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου (4). Όπως είναι προφανές, από τα ανωτέρω, το ουσιαστικότερο προληπτικό μέτρο για την ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα είναι η διακοπή του καπνίσματος, μολονότι και μετά από αυτήν ο κίνδυνος της νόσου παραμένει για τουλάχιστον 30-40 χρόνια (5).

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η χημειοπροφύλαξη του καρκινώματος πνεύμονα βασίζεται στη βασική παρατήρηση ότι η καρκινογένεση είναι πολυσταδιακή διαδικασία και περιλαμβάνει γονδιακές και φαινοτυπικές διαταραχές, οι οποίες επάγονται από την μακρά έκθεση

του βρογχικού επιθηλίου σε ποικίλλα καρκινογόνα του περιβάλλοντος και κυρίως του καπνού των τσιγάρων. Της κλινικής εμφάνισης του διηθητικού καρκινώματος προηγούνται η απορρύθμιση της κυτταρικής αυξήσεως, η μεταπλασία, η δυσπλασία και το καρκίνωμα-in-situ (1,6,7).

**ΟΡΙΣΜΟΣ:** Ο όρος **χημειοπροφύλαξη** χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Sporn το 1976 (8), για να περιγράψει την πρόληψη αναπτύξεως επιθηλιακών νεοπλασμάτων με χορήγηση φυτικών μορφών της βιταμίνης Α και των συνθετικών αναλόγων της, τα οποία ονομάζονται ρετινοειδή. Η χημειοπροφύλαξη αποδεικνύεται χρήσιμη στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκινωμάτων σε σαφώς καθορισμένες ομάδες ατόμων υψηλού κινδύνου, αλλά και στον γενικό πληθυσμό. Σήμερα με τον όρο **χημειοπροφύλαξη** περιγράφεται το αποτέλεσμα της φαρμακολογικής παρεμβάσεως από τη χρήση χημικών ουσιών ή ειδικών παραγόντων, οι οποίοι καταστέλλουν ή αναστρέφουν την καρκινογένεση και προλαμβάνουν την ανάπτυξη διηθητικών κακοήθων νεοπλασμάτων.

## ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Επιδημιολογικές παρατηρήσεις, μελέτες in vitro, σε πειραματόζωα και μεγάλα κλινικά πρωτόκολλα απέδειξαν ότι χαμηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών ουσιών, κυρίως δε παραγώγων των βιταμινών

A και E συνδέονται με την εμφάνιση και εξέλιξη στο καρκίνωμα πνεύμονα.

Η κατανόηση των μοριακών οδών της καρκινογενέσεως στον πνεύμονα, οδήγησε στην ανάπτυξη μορίων με χημειοπροστατευτική δράση, όπως είναι οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και της κυκλοοξυγενάσης-2. Κλινικές μελέτες αξιολογήσεως της χημειοπροφυλακτικής αποτελεσματικότητας των ουσιών αυτών (και συνδυασμών τους) βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη.

Η χημειοπροφύλαξη για το καρκίνωμα του πνεύμονα μελετήθηκε σε μελέτες φάσεως III με, ήδη, περισσότερους από 70.000 συμμετέχοντες και διάμεση παρακολούθηση αυτών μεγαλύτερη των 10 ετών. Στις σημαντικότερες από τις μελέτες αυτές, ο καταληκτικός στόχος ήταν η εμφάνιση της νόσου και ως ομάδα μελέτης χρησιμοποιήθηκαν καπνιστές. Από τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών φαίνεται η αναγκαιότητα επιλογής καλύτερων χημειοπροφυλακτικών ουσιών, η επιλογή ενδιάμεσων καταληκτικών στόχων, οι οποίοι να μελετώνται γρήγορα, ικανοποιητικά, και να έχουν ισχυρή προβλεπτική σημαντικότητα με μικρότερους αριθμούς συμμετεχόντων (7).

Οι φαρμακολογικές στρατηγικές χημειοπροφυλάξεως έναντι καρκινώματος του πνεύμονα έχουν στόχους σε διαφορετικά επίπεδα της καρκινογενέσεως, ώστε οι χρησιμοποιούμενοι δραστικοί παράγοντες είτε εμποδίζουν τις βλάβες του DNA των αρχικών σταδίων της, είτε καταστέλλουν την αύξηση ή τον πολλαπλασιασμό προ-νεοπλασματικών κυττάρων στα οποία ήδη έχει συμβεί επίκτητη βλάβη του DNA. Η ενεργοποίηση της τελομεράσης και αλληλεπιδράσεις κυττάρων και υποστρώματος (π.χ. ο σχηματισμός νέων αγγείων) έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη διηθητικών καρκινωμάτων. Στον πίνακα 1 αναφέρονται ορισμένοι παράγοντες οι οποίοι έχουν δοκιμασθεί, με άλλοτε άλλη επιτυχία, στη χημειοπροφύλαξη του καρκινώματος του πνεύμονα.

Η χρήση συνδυασμού χημειοπροφυλακτικών στον άνθρωπο βασίζεται σε αποτελέσματα μελετών *in vitro* και σε πειραματόζωα, σύμφωνα με τα οποία εδείχθη ότι η επί μακρόν χρησιμοποίηση >1 φαρμάκων μπορεί να επάγει καλύτερο αποτέλεσμα χωρίς αξιολογητοξικότητα. Ο συνδυασμός rexinoids με αναστολέα του EGFR εκτιμάται ότι μπορεί να επάγει αυξημένη χημειοπροφύλαξη. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός ρετινοειδούς με τροποποιητή της δομής της χρωματίνης, όπως είναι οι αναστολείς της αποακετυλάσης της ιστόνης.

Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί, ότι μέχρι τώρα, οι μελέτες με συνδυασμό χημειοπροφυλακτικών ουσιών δεν έχουν αποδείξει σαφές όφελος στην πρόληψη

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες στην ανάπτυξη καρκινώματος του πνεύμονα.

- Αναστολείς των COX-2
- Αναστολείς του EGFR
- Reginoids
- Αναστολείς της λιποξυγενάσης
- Αναστολείς της νεοαγγειογενέσεως
- Αναστολείς του κυτταρικού κύκλου
- Παράγοντες απομεθυλίωσης
- Αναστολείς της mTOR
- Ανάλογα της προστακυκλίνης
- Triterpenoids
- Συναγωνιστές της PPARγ
- Αναστολείς του Ras
- Budesonide
- Αναστολείς της proteasome
- Αναστολείς της PKC
- Αναστολείς της αποακετυλάσης της ιστόνης
- Epigallocatechin gallate
- Σελήνιο

εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα ή/και στην αύξηση της επιβιώσεως των πληθυσμών στους οποίους εφαρμόζονται.

## ΕΙΔΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ

Η χημειοπροφύλαξη διακρίνεται σε:

1. Πρωτογενή, η οποία (εν προκειμένω) αφορά στην πρόληψη αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα σε υγιή άτομα υψηλού κινδύνου για τη νόσο, όπως είναι οι νυν και οι πρώην καπνιστές
2. Δευτερογενή έχουσα στόχο την αποκατάσταση ή τη διακοπή της εξελίξεως προκαρκινικών βλαβών, όπως η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, η λευκοπλακία ή η δυσπλασία του βρογχικού βλεννογόνου και
3. Τριτογενή, επιδιώκουσα την πρόληψη εμφάνισης υποτροπών ή δευτέρων πρωτοπαθών όγκων σε ασθενείς αντιμετωπισθέντες με επιτυχία, όταν εμφάνισαν πρωτοπαθές καρκίνωμα πνεύμονα σε προγενέστερο χρόνο (3,7,9). Οι κυριότερες μελέτες πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς χημειοπροφύλαξη δίδονται στον Πίνακα 2 (7).

## ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Μολονότι προκλινικές μελέτες και αρχικές κλινικές εκτιμήσεις κατέληγαν στη χρησιμότητα της alpha tocopherol και της beta carotene για την πρωτογενή προφύλαξη από καρκίνωμα πνεύμονα, τρεις μεγάλες

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Μελέτες χημειοπροφύλαξης για καρκίνωμα πνεύμονα.

Μελέτη	Παράγων	Ομάδα μελέτης	Άτομα υπό θεραπεία (ομάδα 1)	Άτομα υπό placebo (ομάδα 2)	ΚΠ στην ομάδα 1	ΚΠ στην ομάδα 2	ρ
<b>ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ</b>							
ATBC	BC/βιτ. Ε	Καπνιστές	14560	14573	474	402	RR= 1.18
CARET	BC + RA	Καπνιστές, αμίαντος	9420	8894	218	170	RR= 1.28
PHYSICIANS HEALTH STUDY	BC/ασπιρίνη	Καπνιστές	11036	11035	1273	1293	RR= 0.93
<b>ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ</b>					<b>ΜΕΙΩΣΗ ΑΤΥΠΙΑΣ ΠΤΥΕΛΩΝ</b>		
Arnold et al	Etretinate	Ατυπία πτυέλων	71	67	Μη Σημαντική		
McLarty et al	BC + RA	Ατυπία πτυέλων	378	377	Μη Σημαντική		
					<b>ΜΕΙΩΣΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ</b>		
Lee et al	Isotretinoin	Μεταπλασία	41	45	5.1%	10.5%	ΜΣ
Kurie et al	Fenretinide	Μεταπλασία	41	41	7.1%	4.9%	ΜΣ
<b>ΤΡΙΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ</b>							
Pastorino et al	RP	ΜΜΚΠ	150	157	18	29	ΜΣ
EUROSCAN	NAC/RP	ΜΜΚΠ/ ΚΚΤ	1290	1283	115	93	ΜΣ
Lippman et al	Isotretinoin	ΜΜΚΠ	589	577	76	71	ΜΣ

BC= β-καρωτένη, RA= ρετινοϊκό οξύ, NAC= N-acetylcysteine, RP= retinyl palmitate, ΜΜΚΠ= Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνωμα πνεύμονα, ΚΚΤ= Καρκίνωμα Κεφαλής – Τραχήλου, RR= Σχετικός κίνδυνος αναπτύξεως καρκινώματος μεταξύ των ατόμων, ΜΣ= Μη Σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών.

μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών, δεν επιβεβαίωσαν την υπόθεση, ενώ στις δύο από αυτές η χορήγηση της beta carotene συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο για καρκίνωμα πνεύμονα. Στην κατηγορία των μελετών μπορεί να ενταχθεί και η “the women’s health study”, η οποία δεν σχεδιάστηκε για να αποδείξει μόνον προφύλαξη από καρκίνωμα πνεύμονα και περιελάμβανε χορήγηση και ασπιρίνης.

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ALPHA-TOCOPHEROL BETA-CAROTENE (ATBC)**

Σχεδιάστηκε στη Φινλανδία, χώρα με υψηλότατα ποσοστά καρκινώματος πνεύμονα και σύμφωνα με

αυτήν, 29133 άνδρες καπνιστές, ηλικίας 50-69 ετών, έλαβαν με τυχαία κατανομή για διάμεσο χρονικό διάστημα 6.1 (5-8)ετών: alpha-tocopherol 50mg ή beta-carotene 20mg ή συνδυασμό alpha-tocopherol + beta-carotene ή placebo.

Στη διάρκεια της μελέτης ανεπτύχθησαν 894 νέα καρκινώματα πνεύμονα. Η alpha-tocopherol επέγγε μη στατιστικά σημαντική αύξηση (1%) της νόσου, ενώ η beta-carotene αύξηση του ποσοστού καρκινώματος πνεύμονα κατά 18%, συχνότερα στις ομάδες των καπνιστών. Η αύξηση της θνητότητας από τη νόσο στις δύο ομάδες ήταν 2% και 8% αντιστοίχως. Είναι ενδιαφέρον ότι:

1. Η αύξηση των θανάτων από αιμορραγικά εγκε-

φαλικά επεισόδια (όχι από ισχαιμικά ή συνολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) στην ομάδα της alpha-tocopherol ήταν αυξημένη κατά 50% σε σχέση με την ομάδα του placebo.

2. Θεραπεία με alpha-tocopherol φαινόταν ότι δεν είχε επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα ή στο ποσοστό θανάτων εξ αυτών, μολοντί υψηλότερα επίπεδα της βιταμίνης στον ορό συνοδεύονταν από μικρότερο κίνδυνο νόσου.
3. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα μειώνεται σε όσους διέκοπταν τη λήψη βιταμινών (7,10-12).

### ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ BETA-CAROTENE ΚΑΙ RETINOL (BETA-CAROTENE AND RETINOL EFFICACY TRIAL – CARET)

Στο πρωτόκολλο CARET ελέγχθηκε με τυχαία κατανομή η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού beta-carotene 30mg και retinol 25000 U έναντι placebo στην πρόληψη καρκινώματος πνεύμονα σε 18314 άτομα (το 34% γυναίκες) τα οποία ήσαν: άνδρες >45 ετών με έκθεση σε αμίαντο για τουλάχιστον 15 χρόνια (n=4060) ή άνδρες και γυναίκες 50-69 ετών καπνιστές 20 τσιγάρων ημερησίως x 20 χρόνια, οι οποίοι συνέχιζαν να καπνίζουν ή είχαν πολύ πρόσφατα διακόψει το κάπνισμα (n= 14254). Η μελέτη διεκόπη τον Δεκέμβριο του 1995, μετά διάμεσο παρακολούθηση 4 ετών, κατά την οποία παρατηρήθηκαν 388 νέα καρκινώματα πνεύμονα και 974 θάνατοι. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όσοι έλαβαν τον συνδυασμό beta-carotene και retinol, είχαν αυξημένα ποσοστά της νόσου και συνολικής θνησιμότητας κατά 28% και 17% αντιστοίχως. Στην ανάλυση των επί μέρους υποομάδων διαπιστώθηκε ότι όσοι συνέχιζαν να καπνίζουν ή συνήθιζαν να λαμβάνουν σημαντικές ποσότητες οιοπνευματωδών ποτών ή είχαν εκτεθεί σε αμίαντο και πήραν beta-carotene + retinyl palmitate είχαν αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα, μολοντί όχι στατιστικά σημαντικό και μετά τη διακοπή των βιταμινικών συμπληρωμάτων (7,13).

### PHYSICIANS' HEALTH STUDY (PHS)

Για εκτίμηση των δυναμικών ευεργετικών επιδράσεων της ασπιρίνης και της beta-carotene στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και καρκινωμάτων, 22071 άνδρες ιατροί 40-84 ετών, 11% καπνιστές, 39% πρώην καπνιστές και 50% μη καπνιστές έλαβαν στις Η.Π.Α. με τυχαίο τρόπο το 1982: ασπιρίνη 325mg κάθε 2<sup>η</sup> ημέρα ή beta-carotene 50mg, κάθε 2<sup>η</sup> ημέρα ή ασπιρίνη

+ beta-carotene ή placebo. Σε 12ετή παρακολούθηση διαγνώσθηκαν 2566 νέα κακοήθη νεοπλασμάτα, η συχνότητα των οποίων δεν διέφερε αξιολογικά μεταξύ των ομάδων της beta-carotene και του placebo. Μεταξύ αυτών υπήρχαν 170 νέα καρκινώματα πνεύμονα, 82 και 88 αντιστοίχως στις ομάδες της beta-carotene και του placebo, αντιστοίχως (7,14).

### THE WOMEN'S HEALTH STUDY

Σύμφωνα με τις αρχές της μελέτης, σε 39876 γυναίκες επαγγελματίες υπηρεσιών υγείας, ηλικίας ≥45 ετών, ελέγχθηκε η ενδεχόμενη προφυλακτική δράση της β-καρωτένης, της ασπιρίνης και της βιταμίνης E στην ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα ή καρδιαγγειακής νόσου. Η ανάλυση έγινε με τους κανόνες στατιστικού σχεδιασμού 2x2x2x2 και στοιχεία της δίνονται στον Πίνακα 3 (15).

Τα αποτελέσματα μετά διάμεσο χρόνο 4.1 ετών (διάμεση λήψη του φαρμάκου: 2,1 έτη με επί πλέον παρακολούθηση 2 ετών) δεν έδειξαν διαφορές στον αριθμό των καρκινωμάτων πνεύμονα και των θανάτων από τη νόσο μεταξύ των ομάδων στις οποίες χορηγήθηκε β-καρωτένη ή placebo (16).

### ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Οι μελέτες δευτερογενούς χημειοπροφυλάξεως αφορούν ασθενείς με γνωστές προκαρκινικές βλάβες του βρογχικού βλεννογόνου και ελέγχουν τη δυνατότητα της αγωγής να εμποδίζει τη μετάπτωσή τους σε καρκίνωμα πνεύμονα (17). Τέσσερις μελέτες φάσεως IIb (18-21), ήλεγξαν σε καπνιστές με ατυπία ή μεταπλασία του βρογχικού βλεννογόνου τους, τη δυνατότητα δευτερογενούς προφυλάξεως από καρκίνωμα πνεύμονα (Πίνακας 2). Στις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν α-tocopherol, β-καρωτένη, ρετινοϊκό οξύ, retinyl palmitate και isotretinoin και τα αποτελέσματά τους ήταν αρνητικά για υποστρόφη της πλακώδους μεταπλασίας ή της δυσπλασίας του βρογχικού επιθηλίου ή γενετικών δεικτών (απώλεια της ετεροζυγωτίας των χρωμοσωμάτων 3p, 9p ή 17p). Είναι ενδιαφέρον ότι σε μία μελέτη η διακοπή του καπνίσματος μόνον, συνδέθηκε με σημαντική υποχώρηση της πλακώδους μεταπλασίας και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και η επί πλέον χορήγηση isotretinoin βοήθησε στην περαιτέρω μείωση της μεταπλασίας, αλλά προς το παρόν η ατυπία των πτυέλων ή η κυτταρική μεταπλασία δεν αξιολογούνται ως σημαντικοί, ενδιάμεσοι καταληκτικοί στόχοι σε μελέτες χημειοπροφυλάξεως (7).

Αντιθέτως η χρησιμοποίηση της αντιοξειδωτικής ουσίας anethole dithiolethione (ADT) επί 6μηνο σε με-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Αρχές της Women’s Health Study

Έτος	Αριθμός Ατόμων	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Τελικός Στόχος	Αποτελέσμα	RR (95% Ci)	Σχόλιο
1999	39876	Γυναίκες επαγγελματίες υγείας ≥45 ετών	BC 50mg/2 <sup>η</sup> μέρα ± ASA ± βιταμίνη E	ΚΠ	30 ΚΠ	1.43 (0.82-2.49)	Πρώιμη διακοπή του σκέλους της BC
			Placebo ± ASA ± βιταμίνη E	ΚΠ	21		
			BC 50mg/2 <sup>η</sup> μέρα ± ASA ± βιταμίνη E	Όλα τα κακοήθη νεοπλάσματα	378	1.03 (0.89-1.18)	
			Placebo ± ASA ± βιταμίνη E		369		
			BC 50mg/2 <sup>η</sup> μέρα ± ASA ± βιταμίνη E	Θάνατοι απο ΚΠ	31	1.11 (0.67-1.85)	
			Placebo ± ASA ± βιταμίνη E		28		

ASA acetylsalicylic acid, BC= β-καρωτένη, ΚΠ= Καρκίνωμα Πνεύμονα, RR= Σχετικός Κίνδυνος

λέτη τυχαίας κατανομής έναντι placebo, προκάλεσε επιβράδυνση της εξελίξεως δυσπλαστικών αλλοιώσεων (32% έναντι 59%) επί 112 καπνιστών ή πρώην καπνιστών και δίνει ελπίδες ότι μπορεί να αποτελεί ικανό χημειοπροφυλακτικό παράγοντα. (22)

**ΤΡΙΤΟΓΕΝΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ**

Μέχρι το τρέχον έτος ανακοινώθηκαν αποτελέσματα από τρεις μελέτες φάσεως III τριτογενούς χημειοπροφυλάξεως (Πίνακας 2), οι οποίες σχεδιάστηκαν για να ελέγξουν εάν η βιταμίνη Α ή ανάλογά της μπορούν να εμποδίσουν την εμφάνιση 2<sup>ων</sup> πρωτοπαθών καρκινωμάτων σε ασθενείς μετά ριζική εγχείρηση για μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) ή καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου. Στην, πρώτη, μικρή Ιταλική μελέτη, 307 ασθενείς μετά ριζική εξαίρεση σταδίου I ΜΜΚΠ, έλαβαν με τυχαία κατανομή retinyl palmitate ή placebo για 1 έτος. Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησεως 46 μήνες παρατηρήθηκαν αντιστοίχως 18 και 29 καρκινώματα πνεύμονα, ενώ οι αναμενόμενες 5ετείς επιβιώσεις ήταν μη στατιστικά διαφορετικές στα δύο σκέλη: 62% και 54% (23).

Σε πολυκεντρική μελέτη τυχαίας κατανομής φάσεως III, 1166 ασθενείς μετά ριζική εκτομή ΜΜΚΠ σταδίου pI, πήραν isotretinoin ή placebo. Διάμεση παρακολούθηση 3.5 ετών δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στον χρόνο εμφανίσεως 2<sup>ων</sup>

πρωτοπαθών όγκων, στα ποσοστά υποτροπής ή θνησιμότητας (24).

Στην τελευταία, Ευρωπαϊκή μελέτη, ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα ή καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου έλαβαν με τυχαία κατανομή retinyl palmitate ή N-acetylcysteine ή συνδυασμό τους ή placebo για 2 χρόνια. Σε 2592 ασθενείς συνολικά και σε 1023 ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφανίσεως 2<sup>ων</sup> πρωτοπαθών όγκων, στη συνολική επιβίωση και την ελεύθερη νόσου επιβίωση (25).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Winterhalder RC, Hirsch FR, Kotantoulas GK, et al. Chemoprevention of lung cancer--from biology to clinical reality. *Ann Oncol* 2004; 15:185-196.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
3. Salgia R, Jett JR, Ross ME, et al. Chemoprevention of lung cancer. <http://www.uptodate.com>. Version 16.2. Available at 12/3/2008.
4. Βασλαματζής ΜΜ. Επιδημιολογία, Ογκογένεση, Screening του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Τόμος: «Κακοήθη νεοπλάσματα θώρακος – θυρεοειδούς. Από τη βασική έρευνα στη θεραπεία». Έκδοση: «ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ», Αθήνα 2007, κεφάλαιο 5, σελ. 51-86.
5. McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, et al. Smoking and

- cancer mortality among U.S. veterans: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1995; 60:190-193.
6. Salgia R, Skarin AT. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:1207-1217.
  7. Βασιλαματζής ΜΜ. Η θέση της χημειοπροφυλάξεως στα κακοήθη συμπαγή νεοπλάσματα. Στο Βιβλίο «ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ» -Τόμος Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ, Πρώτη Έκδοση: Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, Αθήνα 2007, Κεφάλαιο 53, σελ. 863-943.
  8. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 1976; 36:2699-2702.
  9. Sporn MB. Chemoprevention of cancer. *Lancet* 1993, 342:1211-1213.
  10. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-1035.
  11. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, et al. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1738-1743.
  12. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003; 290:476-485.
  13. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1743-1750.
  14. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145-1149.
  15. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123:50S-59S.
  16. Lee IM, Cook NR, Manson JE, et al. Beta-carotene supplementation and evidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2102-2106.
  17. Tsao AS, Kim ES, Hong WK. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:150-180.
  18. Arnold AM, Browman GP, Levine MN, et al. The effect of the synthetic retinoid etretinate on sputum cytology: results from a randomised trial. *Br J Cancer* 1992; 65:737-743.
  19. McLarty JW, Holiday DB, Girard WM, et al. Beta-Carotene, vitamin A, and lung cancer chemoprevention: results of an intermediate endpoint study. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1431S-1438S.
  20. Lee JS, Lippman SM, Benner SE, et al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994; 12:937-945.
  21. Kurie J, Lee JS, Khuri FR, et al. N-(4-hydroxyphenyl) retinamide in the chemoprevention of squamous metaplasia and dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2973-2979.
  22. Lam S, MacAulay C, Le Riche JC, et al. A randomized phase IIb trial of anethole dithiolethione in smokers with bronchial dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1001-1009.
  23. Pastorino U, Infante M, Maioli M, et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high dose vitamin A. *J Clin Oncol* 1993; 11:1216-1222.
  24. Lippman SM, Lee JJ, Karp DD, et al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93: 605-618.
  25. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, et al. EUROS-CAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:977-986.

**ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ: ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΜΟΝΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΣ**

(Η σωστή απάντηση είναι μόνο μία)

**ΕΡΩΤΗΣΗ 1η:** Γυναίκα 82 ετών προσκομίζεται εξαιτίας σύγχυσης και αναπνευστικής δυσχέρειας. Έχει ιστορικό αρθρίτιδας και παίρνει αναλγητικά. Επίσης αναφέρει εμβοές ώτων.

Ποιο από τα παρακάτω είναι πιθανότερο να βρεθεί στη γυναίκα αυτή;

- A. Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση.
- B. Αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική αλκάλωση.
- Γ. Αναπνευστική οξέωση μόνο.
- Δ. Μεταβολική οξέωση μόνο.
- E. Αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση.

**ΕΡΩΤΗΣΗ 2η:** Ποια από τις παρακάτω καταστάσεις συνδέεται με αυξημένο εύρος κατανομής όγκου ερυθρών (RDW) ;

- A. Θαλασσαιμία.
- B. Σιδηροβλαστική αναιμία.
- Γ. Αναιμία χρόνιας νόσου.
- Δ. Σιδηροπενική αναιμία.

**ΕΡΩΤΗΣΗ 3η:** Άνδρας 58 ετών με ρευματοειδή αρθρίτιδα προσέρχεται για διερεύνηση αναιμίας. Λαμβάνει μεθοτρεξάτη σαν τροποποιητικό της νόσου του φάρμακο. Έχει αιματοκρίτη 30 με MCV 68 fL. Ο σίδηρος και η φερριτίνη είναι χαμηλά και η σιδηροδεσμευτική ικανότητα είναι υψηλή. Τα κόπρανα είναι αρνητικά για αιμοσφαιρίνη.

Ποιος είναι ο καταλληλότερος τρόπος αντιμετώπισης του ασθενούς;

- A. Διακοπή μεθοτρεξάτης.
  - B. Κολονοσκόπηση.
  - Γ. Γαστροσκόπηση.
  - Δ. Βιοψία μυελού των οστών.
  - E. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης.
- ΣΤ.** Έναρξη Infliximab.

**ΕΡΩΤΗΣΗ 4η:** Άνδρας 50 ετών προσέρχεται για κυτταρίτιδα. Στο παρελθόν είχε εμφανίσει αναφυλακτική αντίδραση στην πενικιλίνη. Αρχίζει βανκομυκίνη και κατά τη διάρκεια της έγχυσης εμφανίζει εξάνθημα, με υπεραιμία κυρίως στον κορμό και με κνησμό.

Πως πρέπει να αντιμετωπισθεί ο ασθενής αυτός;

- A. Υποδόρια χορήγηση επινεφρίνης
- B. Πρεδνιζόνη από του στόματος.
- Γ. Αλλαγή αντιβιοτικού σε κεφαζολίνη.
- Δ. Χορήγηση διφαινυδραμίνης και επιβράδυνση του ρυθμού χορήγησης της βανκομυκίνης
- E. Απευαισθητοποίηση.

**ΕΡΩΤΗΣΗ 5η:** Γυναίκα 67 ετών εισάγεται στο νοσοκομείο σε αναμονή για αρθροπλαστική ισχίου. Εξαιτίας της περιορισμένης κινητικότητάς της τοποθετείται ουροκαθετήρας Foley. Μερικές ημέρες πριν το χειρουργείο η καλλιέργεια ούρων δείχνει μύκητα. Η ασθενής δεν έχει πυρετό.

Ποιος είναι ο καταλληλότερος τρόπος αντιμετώπισης;

- A. Φλουκοναζόλη από του στόματος.
- B. Αλλαγή ουροκαθετήρα.
- Γ. Επανάληψη καλλιέργειας ούρων.
- Δ. Η ασθενής χειρουργείται.
- E. Το χειρουργείο ακυρώνεται.



## ΛΥΣΕΙΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΣΕΛΙΔΩΝ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

### ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Ε σωστό

**Απάντηση:** Οι ασθενείς με υπερδοσολογία ασπιρίνης εμφανίζουν μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Υπάρχει κεντρικός υπεραερισμός που προκαλεί αναπνευστική αλκάλωση καθώς και μεταβολική οξέωση εξαιτίας της αδυναμίας οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια. Το συχνότερο εύρημα είναι η αναπνευστική αλκάλωση αλλά προοδευτικά προβάλλει η μεταβολική οξέωση.

### ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Δ σωστό

**Απάντηση:** Το RDW είναι δείκτης ομοιομορφίας του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν όλα το ίδιο μέγεθος τότε το RDW είναι χαμηλό. Αντίθετα αν υπάρχουν διαφορές στο μέγεθός τους το RDW είναι υψηλό. Η σιδηροπενία είναι η κατάσταση που συνδέεται με σημαντική ανισοκυττάρωση και υψηλό RDW. Τα νεαρά ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μικρότερα επειδή έχουν μεγαλύτερο έλλειμα σιδήρου και επομένως υπάρχει και λιγότερη αιμοσφαιρίνη σε κάθε κύτταρο. Η θαλασσαιμία, η αναιμία της χρονίας νόσου και η σιδηροβλαστική αναιμία είναι χρόνιες διαταραχές στις οποίες όλα τα ερυθρά έχουν το ίδιο περίπου μέγεθος και έτσι έχουν RDW χαμηλό (<17).

### ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Β σωστό

**Απάντηση:** Ο ασθενής αυτός εμφανίζει μικροκυτταρική αναιμία με τιμές σιδήρου, φερριτίνης και σιδηροδεσμευτικής ικανότητας ορού συμβατές με σιδηροπενία. Η μεθοτρεξάτη προκαλεί μακροκυτταρική αναιμία. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα προκαλεί ορθοκυτταρική αναιμία. Ακόμα και αν τα κόπρανα είναι αρνητικά για αιμοσφαιρίνη, μια ανεξήγητη μικροκυτταρική αναιμία σε ένα άτομο αυτής της ηλικίας επιτάσσει διερεύνηση για καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο καρκίνος του στομάχου συνήθως προκαλεί θετική αιμοσφαιρίνη κοπράνων και δεν είναι τόσο συχνός όσο ο καρκίνος του παχέος εντέρου. Η βιοψία μυελού των οστών είναι η πλέον ευαίσθητη δοκιμασία για τη διάγνωση της σιδηροπενίας αλλά δεν χρειάζεται αφού οι δείκτες σιδήρου έχουν επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση διαταραχών όπως η θαλασσαιμία ή η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Το Infliximab είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν θα βοηθήσει την αναιμία.

### ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Δ σωστό

**Απάντηση:** Ο ασθενής πάσχει από το «σύνδρομο του κόκκινου ανθρώπου» που προκαλείται από την απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα μετά από γρήγορη έγχυση βανκομυκίνης. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από υπεραιμία στον κορμό και κνησμό, αν και ορισμένες φορές μπορεί να υπάρχει θωρακικό άλγος και υπόταση. Η επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης του διαλύματος συνήθως αρκεί για να υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Αν αυτό δεν επαρκεί μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντιισταμινικά. Η κεφαζολίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται επί αναφυλακτικής αντίδρασης στην πενικιλίνη. Αν η αντίδραση στην πενικιλίνη ήταν μόνο ένα εξάνθημα, τότε οι κεφαλοσπορίνες μπορεί να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια. Η επινεφρίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της αναφυλακτικής αντίδρασης και όχι ενός αλλεργικού

εξανθήματος. Η λινεζολίδη αποτελεί καλή εναλλακτική λύση αν η βανκομυκίνη δεν μπορεί να γίνει καθόλου ανεκτή.

**ΕΡΩΤΗΣΗ 5η:** Δ σωστό

**Απάντηση:** Η μυκητουρία έχει εξαιρετικά μικρή κλινική σημασία. Σπάνια χρειάζεται θεραπεία και δεν πρέπει να αποτελεί εμπόδιο για οποιαδήποτε εγχείρηση.

**Μ.Σ.**

### Ηθικές διαφορές...

Ιστορικά, πολλοί σπουδαίοι γιατροί-ερευνητές όταν έφθασαν στο στάδιο χρησιμοποίησης στον άνθρωπο (φάρμακα, μέθοδοι κ.λπ.) πειραματίστηκαν πρώτα στον εαυτό τους. Όταν όμως κάποιοι σύγχρονοι αποφάσισαν να μελετήσουν τα αποτελέσματα της πυρηνικής ακτινοβολίας, έστειλαν απροστάτευτους στρατιώτες σε πεδία δοκιμών ή χρησιμοποίησαν ενέσεις πλουτωνίου και κάθε λογής ακτινοβολίες σε οργανωμένα μυστικά πειράματα σε σχολεία και νοσοκομεία των ΗΠΑ - μερικά μάλιστα από τα πολύ γνωστά... Ένας από τους ερευνητές δήλωσε με ανήθικη φυσικότητα: **“Σκεφθήκαμε να αυτοπειραματισθούμε αλλά το πλουτώνιο φαινόταν τόσο επικίνδυνο που δεν το δοκιμάσαμε στους εαυτούς μας...”**

*“The Plutonium Files:  
America’s Secret Experiments”, 1999  
(New England Journal of Medicine, 1999).*

**A.K.**

**INTERNATIONAL BREAST ULTRASOUND COURSE****27-29, MAY 2009**

*IASO GENERAL, Λεωφ. Μεσογείων 264, 154 62 Χολαργός  
Νοσοκομείο ΙΑΣΩ, Δ/ση Λεωφ. Κηφισίας 37-39, 151 23 Μαρούσι*

*Οργανωτική Γραμματεία: PRC CONGRESS & TRAVEL, Μιχαλακοπούλου 102, 115 28 Αθήνα  
Τηλ. 210 7711673 & 210 7756336, Fax: 210 7711289, E-mail: secretariat@pcrtravel.gr*

**16<sup>th</sup> EUROPEAN SYMPOSIUM ON UROGENITAL RADIOLOGY****10-13, SEPTEMBER 2009***ROYAL OLYMPIC HOTEL*

*Οργανωτική Γραμματεία: PRC CONGRESS & TRAVEL, Μιχαλακοπούλου 102, 115 28 Αθήνα  
Τηλ. 210 7711673 & 210 7756336, Fax: 210 7711289, E-mail: secretariat@pcrtravel.gr*

**16<sup>th</sup> EUROPEAN SOCIETY OF NEURORADIOLOGY ANNUAL MEETING  
& 18<sup>th</sup> ADVANCED COURSE****17-20, SEPTEMBER 2009***HOTEL HILTON ATHENS*

*Οργανωτική Γραμματεία: PRC CONGRESS & TRAVEL, Μιχαλακοπούλου 102, 115 28 Αθήνα  
Τηλ. 210 7711673 & 210 7756336, Fax: 210 7711289, E-mail: secretariat@pcrtravel.gr*

**6<sup>th</sup> AEGEAN POSTGRADUATE RADIOLOGY COURSE  
ABDOMINAL CARDIAC & ONCOLOGIC IMAGING****2-4, OCTOBER 2009***HOTEL CAPE SOUNION, GREECE*

*Οργανωτική Γραμματεία: PRC CONGRESS & TRAVEL, Μιχαλακοπούλου 102, 115 28 Αθήνα  
Τηλ. 210 7711673 & 210 7756336, Fax: 210 7711289, E-mail: secretariat@pcrtravel.gr*

**Μιχαλακοπούλου 102, 115 28 Αθήνα  
Τηλ. 210 7711673 & 210 7756336, Fax: 210 7711289  
E-mail: secretariat@pcrtravel.gr**

# The Lancet

## Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study

Paul Lichtenstein, Benjamin H Yip, Camilla Björk, Yudi Pawitan, Tyrone D Cannon, Patrick F Sullivan, Christina M Hultman

**Background** Whether schizophrenia and bipolar disorder are the clinical outcomes of discrete or shared causative processes is much debated in psychiatry. We aimed to assess genetic and environmental contributions to liability for schizophrenia, bipolar disorder, and their comorbidity.

**Methods** We linked the multi-generation register, which contains information about all children and their parents in Sweden, and the hospital discharge register, which includes all public psychiatric inpatient admissions in Sweden. We identified 9 009 202 unique individuals in more than 2 million nuclear families between 1973 and 2004. Risks for schizophrenia, bipolar disorder, and their comorbidity were assessed for biological and adoptive parents, offspring, full-siblings and half-siblings of probands with one of the diseases. We used a multivariate generalised linear mixed model for analysis of genetic and environmental contributions to liability for schizophrenia, bipolar disorder, and the comorbidity.

**Findings** First-degree relatives of probands with either schizophrenia ( $n=35\ 985$ ) or bipolar disorder ( $n=40\ 487$ ) were at increased risk of these disorders. Half-siblings had a significantly increased risk (schizophrenia: relative risk [RR] 3.6, 95% CI 2.3–5.5 for maternal half-siblings, and 2.7, 1.9–3.8 for paternal half-siblings; bipolar disorder: 4.5, 2.7–7.4 for maternal half-siblings, and 2.4, 1.4–4.1 for paternal half-siblings), but substantially lower than that of the full-siblings (schizophrenia: 9.0, 8.5–11.6; bipolar disorder: 7.9, 7.1–8.8). When relatives of probands with bipolar disorder were analysed, increased risks for schizophrenia existed for all relationships, including adopted children to biological parents with bipolar disorder. Heritability for schizophrenia and bipolar disorder was 64% and 59%, respectively. Shared environmental effects were small but substantial (schizophrenia: 4.5%, 4.4%–7.4%; bipolar disorder: 3.4%, 2.3%–6.2%) for both disorders. The comorbidity between disorders was mainly (63%) due

to additive genetic effects common to both disorders.

**Interpretation** Similar to molecular genetic studies, we showed evidence that schizophrenia and bipolar disorder partly share a common genetic cause. These results challenge the current nosological dichotomy between schizophrenia and bipolar disorder, and are consistent with a reappraisal of these disorders as distinct diagnostic entities.

**Funding** Swedish Council for Working Life and Social Research, and the Swedish Research Council.

The Lancet 2009, 373:234-239

## Clinical transplantation of a tissue-engineered airway

Paolo Macchiarini, Philipp Jungebluth, Tetsuhiko Go, M Adelaide Asnaghi, Louisa E Rees, Tristan A Cogan, Amanda Dodson, Jaume Martorell, Silvia Bellini, Pier Paolo Parnigotto, Sally C Dickinson, Anthony P Hollander, Sara Mantero, Maria Teresa Conconi, Martin A Birchall

**Background** The loss of a normal airway is devastating. Attempts to replace large airways have met with serious problems. Prerequisites for a tissue-engineered replacement are a suitable matrix, cells, ideal mechanical properties, and the absence of antigenicity. We aimed to bioengineer tubular tracheal matrices, using a tissue-engineering protocol, and to assess the application of this technology in a patient with end-stage airway disease.

**Methods** We removed cells and MHC antigens from a human donor trachea, which was then readily colonised by epithelial cells and mesenchymal stem-cell-derived chondrocytes that had been cultured from cells taken from the recipient (a 30-year old woman with end-stage bronchomalacia). This graft was then used to replace the recipient's left main bronchus.

**Findings** The graft immediately provided the recipient with a functional airway, improved her quality of life, and had a normal appearance and mechanical properties at 4 months. The patient had no anti-donor antibodies and was not on immunosuppressive drugs.

**Interpretation** The results show that we can produce a cellular, tissue-engineered airway with mechanical properties that allow normal functioning, and which is free from the risks of rejection. The findings suggest that autologous cells combined with appropriate biomaterials might provide successful treatment for patients with serious clinical disorders.

The Lancet 2008, **372**:2023-2030

### Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial

John A Baron, Robert S Sandler, Robert S Bresalier, Angel Lanas, Dion G Morton, Robert Riddell, Erik R Iverson, David L DeMets

**Background** Selective inhibition of cyclo-oxygenase-2 has been associated with an increased risk of cardiovascular events in several clinical trials. The Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) study assessed the effect of 3-year treatment with a cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (25 mg), on recurrence of neoplastic polyps of the large bowel. We report the cardiovascular outcomes of a long-term follow-up of participants in the trial.

**Methods** The APPROVe study is a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. 2587 patients with a history of colorectal adenomas were recruited at 108 centres worldwide during 2000 and 2001. Participants were followed for adverse events while on treatment and during the following 14 days. However, after early termination of treatment because of cardiovascular toxicity, we attempted to follow up all randomised patients for at least 1 year after stopping study treatment. External committees blindly assessed potential serious cardiovascular events. The focus of the analysis was the combined incidence of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and death from cardiovascular, haemorrhagic, and unknown causes (Antiplatelet Trialists' Collaboration [APTC] combined endpoint). We used Cox proportional hazards regression to calculate endpoint hazard ratios. The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT0282386.

**Findings** We obtained extended post-treatment cardiovascular follow-up data from 84% of participants, and extended mortality follow-up from 95%. In total, 59 individuals had an APTC endpoint in the rofecoxib group and 34 in the placebo group (hazard ratio 1.79, 95% CI 1.17–2.73;  $p=0.006$ ). In the first year after cessation of treatment, there was a non-significant increase in the

risks of APTC endpoints. The APTC hazard ratio did not substantially change over time.

**Interpretation** Use of rofecoxib is associated with increased rates of APTC events. Study data are compatible with an early increase in risk that persists for one year after stopping treatment.

The Lancet 2008, **372**:1756-1764

### Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study

Daniel J Drucker, John B Buse, Kristin Taylor, David M Kendall, Michael Trautmann, Dongliang Zhuang, Lisa Porter, for the DURATION-1 Study Group

**Background** Exenatide is an incretin mimetic that shares glucoregulatory properties with glucagon-like peptide 1 (GLP-1), and improves glycaemic control, with progressive bodyweight reductions, when administered twice a day in patients with type 2 diabetes. We compared the efficacy of a once-weekly formulation of exenatide to that of a twice daily dose.

**Methods** A 30-week, randomised, non-inferiority study compared a long-acting release formulation of exenatide 2 mg administered once weekly to 10 µg exenatide administered twice a day, in 295 patients with type 2 diabetes (haemoglobin A1c [HbA1c] 8.3% [SD 1.0], mean fasting plasma glucose 9 [SD 2] mmol/L, weight 102 [SD 20] kg, diabetes duration 6.7 [SD 5.0] years). The patients were naive to drug therapy, or on one or more oral antidiabetic agents. The primary endpoint was the change in HbA1c at 30 weeks. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00308139.

**Findings** At 30 weeks, the patients given exenatide once a week had significantly greater changes in HbA1c than those given exenatide twice a day (-1.9 [SE 0.1%] vs -1.5 [0.1%], 95% CI -0.54% to -0.12%;  $p=0.0023$ ). A significantly greater proportion of patients receiving treatment once a week versus twice a day achieved target HbA1c levels of 7.0% or less (77% vs 61% of evaluable patients,  $p=0.0039$ ).

**Interpretation** Exenatide once weekly resulted in significantly greater improvements in glycaemic control than exenatide given twice a day, with no increased risk of hypoglycaemia and similar reductions in bodyweight.

The Lancet 2008, **372**:1240-1250