

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Β. ΓΚΙΝΟΠΟΥΛΟΣ



**Κλινικές και Μοριακές Βάσεις
στην Πρόγνωση και Θεραπεία
του Καρκίνου του Πνεύμονα**

ΤΥΡΟΡΑΜΑ / ΙΑΤΡΙΚΗ







ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΒΑΣΕΙΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ



Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΒΑΣΕΙΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Πάτρα 2001

ISBN: 960-7620-17-8
Α' Έκδοση: Απρίλιος 2001

Εκδόσεις Tygorama
Ηρώων Πολυτεχνείου 92, Πάτρα
Τηλ: 061 / 430.730, Φαξ: 061 / 430.884
E-mail: info@tygorama.gr

Επιμέλεια: Μαρίνα Παναγιωτοπούλου
Εκτύπωση: Ταχύτυπο, Πάτρα

© 2001, Παναγ. Β. Γκινόπουλος
Μονάδα Χημειοθεραπείας
[Παθολογικό / Ογκολογικό Τμήμα]
ΠΓΝΠ «Άγιος Ανδρέας»
Τηλ: 227.322-3, Φαξ: 225787
E-mail: drginop@mail.otenet.gr

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται από τον εκδότη και τον συγγραφέα. Δεν επιτρέπεται αντιγραφή, παράφραση, διασκευή ή αναπαραγωγή με οποιοδήποτε μέσο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, αντιγραφικό ή άλλο, του βιβλίου αυτού ή μέρος του χωρίς την άδεια του εκδότη, σύμφωνα με τον Ν.2121/93 και τις λοιπές περί πνευματικής ιδιοκτησίας διατάξεις.

Στην σύζυγό μου Αφροδίτη και
τους υιούς μου Βασίλειο και Γεώργιο
που με στηρίζουν.

Στους ασθενείς μου δε, που με δίδαξαν τόσα πολ-
λά με την υπόσχεση ότι θα συνεχίσω να
εργάζομαι ακατάπαυστα για την βελτίωση
της επιβίωσής τους και την ποιότητα ζωής τους.



EDITOR

Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος

Παθολόγος

Παθολόγος – Ογκολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

Διευθυντής της Μονάδας Χημειοθεραπείας (Παθ–Ογκ/γικό Τμ.)

Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Αποστολόπουλος Νικόλαος

Χειρουργός, Αν. Διευθυντής Χειρουργικού Τμήματος

Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Γεωργακόπουλος Παναγιώτης

Πνευμονολόγος, Επιμελητής ΜΕΘ

Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Γιαννιός Ιωάννης

Μοριακός Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Μονάδας Χημειοθεραπείας (Παθ – Ογκ/γικό Τμ.)

Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Γκινόπουλος Β. Παναγιώτης

Παθολόγος, Παθολόγος – Ογκολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,

Διευθυντής της Μονάδας Χημειοθεραπείας (Παθ – Ογκ/γικό Τμ.)

Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Θυμανού Σωτηρία

Εργαστηριακή Αιματολογία – Αιμοδοσία

Τμήμα Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Πατρών

Καρβελάς Φώτιος

Χειρουργός, Επιμελητής Α' Χειρουργικού Τμήματος
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Κοκκινόπουλος Παντελής

Μαιευτήρ – Γυναικολόγος
Μ/Γ Κλινική Διώνη, Κόρινθος

Μουζάκη Αθανασία

Επίκουρος Καθηγήτρια
Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών

Νοτόπουλος Αθανάσιος

Πυρηνικός Ιατρός, Επιμελητής Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Πασχόπουλος Μηνάς

Λέκτορας Μαιευτικής Γυναικολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σουγλέρη Μαρία

Ειδ. Παθολόγος, Εμπ. στην Ογκολογία, Επιμελήτρια Μονάδας Χημειοθεραπείας (Παθ– Ογκ/γικό Τμ.)
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Τσώνη Ειρήνη

Ακτινοθεραπεύτρια, Επιμελήτρια Α' Ακτινοθεραπευτικού Τμήματος
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Φελέκης Δημήτριος

Ειδικευόμενος Χειρουργικού Τμήματος
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Φραγκίδης Χρήστος

Παθολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Χαροκόπος Νικόλαος

Πνευμονολόγος–Φυματιολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών
Επιστ. Συνεργάτης Μονάδας Χημειοθεραπείας (Παθ – Ογκ/γικό Τμ.)
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Χονδρομάρας Αθανάσιος

Πυρηνικός Ιατρός, Επιμελητής Α' Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Χριστοπούλου Αθηνά

Παθολόγος, Εμπ. στην Ογκολογία, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών
Επιμελήτρια Μονάδας Χημειοθεραπείας (Παθ – Ογκ/γικς Τμ.)
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

Χρησιτιάς Ηλίας

Ειδ. Γαστρεντερολόγος, Ηπατολόγος, Ειδ. Παθολόγος, Διαβητολόγος,
Επιστ. Συνεργάτης Μονάδας Χημειοθεραπείας (Παθ – Ογκ/γικό Τμ.)
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Άγιος Ανδρέας»



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η έκδοση ενός βιβλίου για τον κλινικό ιατρό με την συνεχή φροντίδα των ασθενών του είναι μια εξαιρετικά επίπονη προσπάθεια που γίνεται όμως ευκολότερη όταν διακεκριμένοι έμπειροι και καταξιωμένοι κλινικοί και μη ιατροί έχουν την καλοσύνη να συμμετάσχουν σε αυτήν όπως συνέβη και στην έκδοση της παρούσας μονογραφίας.

Ο σκοπός και η φιλοδοξία της συγγραφής αυτού του βιβλίου προς τους επιστήμονες δεν είναι να υποκαταστήσει τα ξενόγλωσσα συγγράμματα αλλά να συμπληρώσει την υπάρχουσα ελληνική βιβλιογραφία με ένα κείμενο διδακτικό, πλήρως ενημερωμένο στο αντικείμενό του.

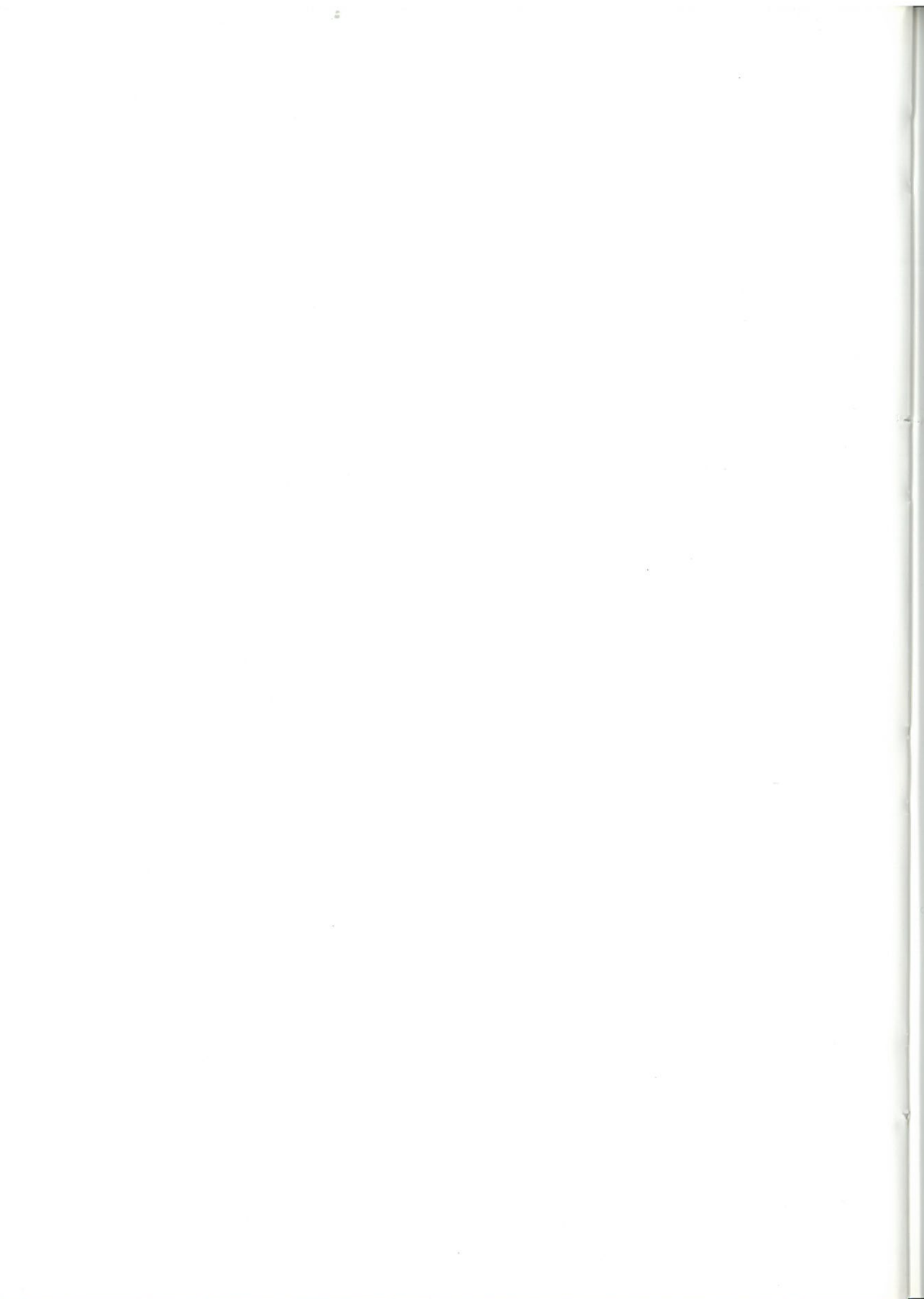
Οι «Κλινικές και Μοριακές Βάσεις στην Πρόγνωση και Θεραπεία του Καρκίνου του Πνεύμονα» στόχο έχουν να δώσουν απαντήσεις σε ερωτήματα καθημερινής πράξης ως προς την συμπεριφορά του καρκίνου του πνεύμονα και την εξέλιξη της θεραπείας του.

Η πρόοδος της Ογκολογίας τα τελευταία χρόνια βασίστηκε κυρίως στην πρόοδο της βασικής επιστήμης της «Μοριακής Ογκολογίας». Κύριος στόχος λοιπόν είναι να αναδειχθούν και να συνδεθούν οι νεότερες γνώσεις της Μοριακής Ογκολογίας με την καθημερινή κλινική πράξη στον καρκίνο του πνεύμονα.

Γνωστού όντως του αξιώματος ότι για την ορθολογική αντιμετώπιση του καρκίνου γενικότερα είναι αναγκαία η χειρουργική θεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία – ανοσοθεραπεία και τελευταία ο συνδυασμός χημειοθεραπείας – γονιδιακής θεραπείας, όλες μαζί ή καθεμία στην καλώς καθοριζόμενη στιγμή. Δεδομένο που απαιτεί την γνώση αλλά και την αγαστή συνεργασία όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων.

Οι συνεχείς και ραγδαίες εξελίξεις σε ογκολογικό επίπεδο απαιτούν από την πλευρά του ιατρού, κλινικού Ογκολόγου, να γνωρίζει και να υιοθετεί στην κλινική πράξη τα επιτεύγματα της ιατρικής εφαρμοσμένης τεχνολογίας και τεχνογνωσίας όσο αφορά την διάγνωση και θεραπεία σε έναν πολύπλοκο αλγόριθμο με λεπτές ισορροπίες. Και όπως επίσης από την άλλη πλευρά ο ασθενής επιθυμεί να εμπιστεύεται και να βασίζεται στην γνώση και την αποτελεσματικότητα του ιατρού του, αλλά πολύ περισσότερο και πιο συχνά ζητά να του συμπεφέρονται με αξιοπρέπεια και ανθρώπινο σεβασμό και επιθυμεί πάντα να θεωρείται ενεργό μέλος της όποιας θεραπευτικής προσέγγισης αποφασίζεται.

Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ερμηνεία συντομεύσεων	15
------------------------------------	----

Νέοι προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του πνεύμονα

*Αθανάσιος Νοτόπουλος, Παντελής Κοκκινόπουλος, Ηλίας Χρησιάς, Αθηνά Χριστοπούλου,
Αθανάσιος Χονδρομάρας και Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος*

Εισαγωγή	31
Δείκτης ποιότητας ζωής και λειτουργικής κατάστασης	32
Διήθηση τοπικών και περιοχικών λεμφαδένων	32
Διήθηση αγγείων	33
Μέγεθος κεντρικής ίνωσης	33
Παράγοντες αγγειογένεσης	33
Παράγοντες αύξησης	34
Παράγοντες σχετιζόμενοι με την απόπτωση	35
Επικρατούντα ογκογονίδια	36
Ογκοκατασταλτικά γονίδια	37
Κυτοκίνες	38
Παράγοντες με διηθητική-μεταστατική δράση	38
Περιεκτικότητα του σώματος σε πρωτεΐνη	38
<i>Βιβλιογραφία</i>	40

Μύθοι και πραγματικότητα για τον καρκίνο του πνεύμονα

*Αθηνά Χριστοπούλου, Μαρία Σουγλέρη, Παντελής Κοκκινόπουλος, Χρήστος Φραγκίδης,
Χαροκόπος Νικόλαος και Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος*

Εισαγωγή	45
Είναι θανατηφόρος ο καρκίνος του πνεύμονα;	46
Είναι όλοι ίδιοι οι καρκίνοι του πνεύμονα;	47

Ποια η επιρροή του καπνίσματος στον καρκίνο του πνεύμονα;	49
Αναπτύσσουν όλοι οι καπνιστές καρκίνο του πνεύμονα;	50
Υπάρχουν πρώιμα κλινικά σημεία για πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα;	51
Είναι η ακτινογραφία θώρακος μέσο screening πρώιμης διάγνωσης;	53
Είναι οι ορατοί όζοι στην ακτινογραφία θώρακος καρκίνοι;	54
Αρνητική ακτινογραφία θώρακος αποκλείει την ύπαρξη καρκίνου;	55
Είναι δυνατή η χειρουργική αφαίρεση όλου του όγκου;	56
Πρέπει να γίνεται χημειοθεραπεία σε μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του πνεύμονα;	57
Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο μόνος θεραπευόμενος καρκίνος του πνεύμονα;	58
Πρέπει να θεωρείται υποτροπή του καρκίνου του πνεύμονα οποιοδήποτε κλινικό σημείο σε ασθενή με πλήρη ύφεση για καρκίνο του πνεύμονα;	59
Ένας βαρύς καπνιστής που παίρνει υψηλές δόσεις βιταμινών ή αντιοξειδωτικών μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα;	60
Όταν ο καρκίνος του πνεύμονα υποτροπιάσει υπάρχει θεραπεία;	61
<i>Βιβλιογραφία</i>	62

Χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα

Νικόλαος Αποστολόπουλος, Παναγιώτης Γεωργακόπουλος, Φώτης Καρβελάς, Δημήτριος Φελέκης

Εισαγωγή	67
Βασικές αρχές χειρουργικής	68
Είδη εκτομών στον καρκίνο του πνεύμονα	70

Χειρουργική προσέγγιση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα	71
Χειρουργική προσέγγιση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα	73
<i>Βιβλιογραφία</i>	74

Καρκινογένεση και καρκινική ανάπτυξη

*Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος, Μηνάς Πασχόπουλος, Μαρία Σουγλέρη, Ηλίας Χρησιάς,
Αθανάσιος Νοτόπουλος, Ειρήνη Τσώνη*

Εισαγωγή	77
Απαραίτητες αλλαγές φυσιολογίας των κυττάρων που αθροιστικά καθοδηγούν την ανάπτυξη της νεοπλασίας	78
Αυτάρκεια σε σήματα ανάπτυξης	79
<i>Βιβλιογραφία</i>	84
Μη ευαισθησία σε αντιαυξητικούς παράγοντες	85
<i>Βιβλιογραφία</i>	89
Αποφυγή απόπτωσης	90
<i>Βιβλιογραφία</i>	93
Απεριόριστο δυναμικό αναδιπλασιασμού	94
<i>Βιβλιογραφία</i>	96
Αγγειογένεση	97
<i>Βιβλιογραφία</i>	99
Διήθηση ιστών και μετάσταση	100
<i>Βιβλιογραφία</i>	105
Ένα άλλο χαρακτηριστικό που βοηθά: αστάθεια γονιδιώματος	106
<i>Βιβλιογραφία</i>	110

Προοπτικές θεραπείας νεοπλασιών μέσω ανοσοτροποποίησης: νεότερα δεδομένα

Αθανασία Μουζάκη, Σωτηρία Θυμιανού

Εισαγωγή	111
Εμβολιασμός με καρκινικά κύτταρα και καρκινικά αντιγόνα	113
Ενίσχυση της ανοσίας του ξενιστή έναντι των όγκων μέσω κυτταροκινών και συνδιεγερτών	116
Μη ειδική διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος	120
Προσαρμοστική κυτταρική θεραπεία	120
Θεραπεία με αντι-ογκογονικά αντισώματα	121
Χρησιμοποίηση των δενδριτικών κυττάρων για ανοσοποίηση έναντι καρκινικών αντιγόνων	124
<i>Βιβλιογραφία</i>	126

Η γονιδιακή θεραπεία του καρκίνου – Μια καινούργια εποχή αρχίζει

Ιωάννης Γιαννιός, Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος

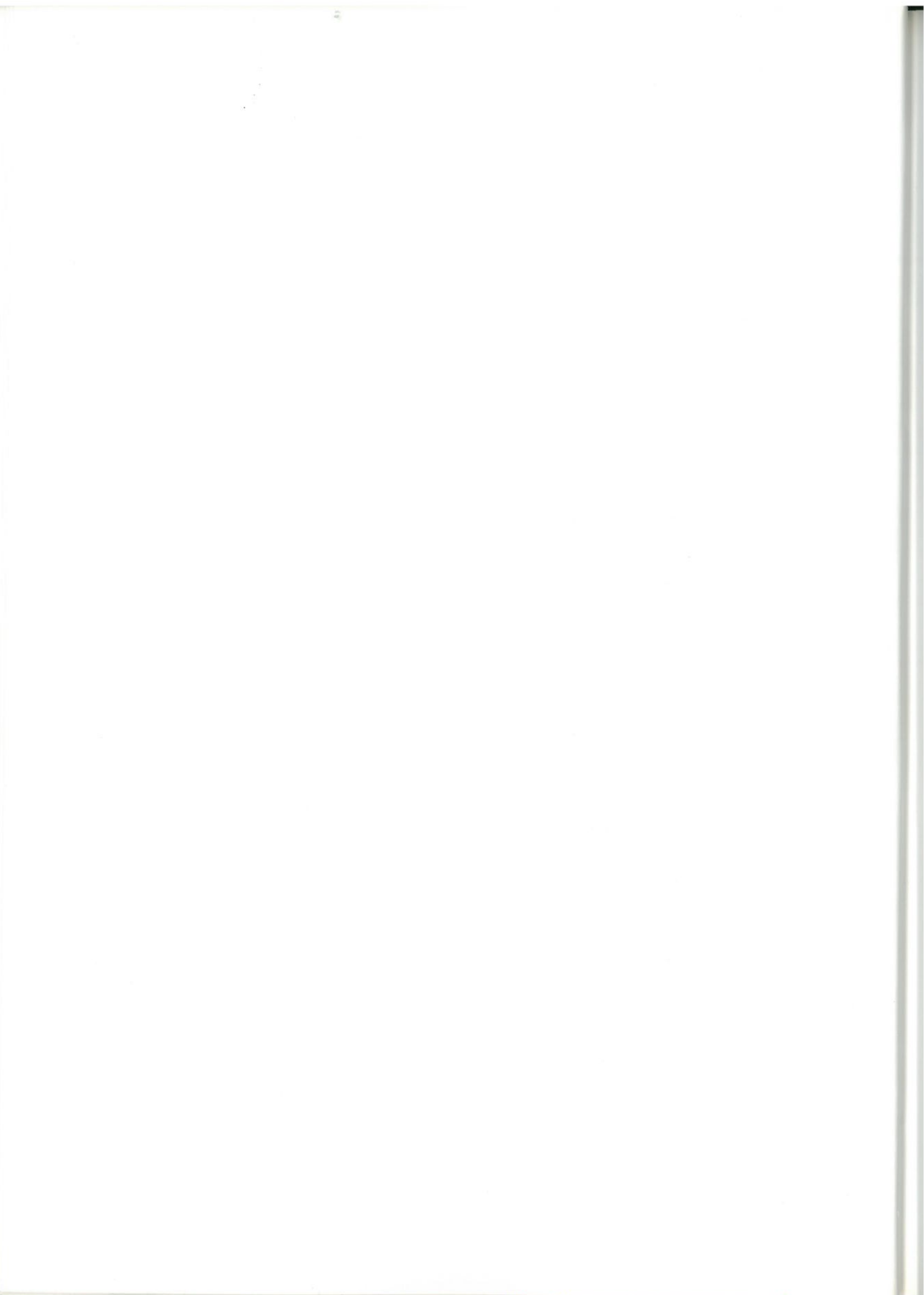
Εισαγωγή	127
Μέθοδοι γονιδιακής θεραπείας	128
Γονιδιακή θεραπεία – Μύθοι και Πραγματικότητα	132
<i>Βιβλιογραφία</i>	135

Ολοκληρωμένη άποψη νέων παραγόντων και χημειοθεραπευτικών προσεγγίσεων στα σχήματα για το ΜΜΚΠ

Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος

Εισαγωγή	139
Θεραπευτικός στόχος: πρωτεΐνη HER2	141
Το HER2 στον καρκίνο του πνεύμονα	142
Το μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab στοχεύοντας το HER2	142
Το trastuzumab με χημειοθεραπεία	143

Μελέτες MMKP με trastuzumab και χημειοθεραπεία	144
Θεραπευτικός στόχος: EGFR	145
Η EGFR στον καρκίνο του πνεύμονα	145
Παράγοντες που στοχεύουν EGFR	146
Αναστολή της EGFR με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία	146
Μελέτες MMKP με EGFR blockers και χημειοθεραπεία	147
Χρήση άλλων νέων στρατηγικών με χημειοθεραπεία	147
Το μέλλον της χημειοθεραπείας: κυτταροτοξικά/ βιολογικά υβριδικά σχήματα	148
<i>Βιβλιογραφία</i>	150



Ερμηνεία συντομεύσεων

ACTH:	επινεφριδιοτρόπος ορμόνη
Adenovirus 5E1A:	αντιαγγειογενετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο—πρωτεΐνη
ADH:	αντιδιουρητική ορμόνη
AGM1470:	αντιαγγειογενετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο—πρωτεΐνη
Akt:	serine/θρεονίνη κινάση, γνωστή επίσης ως πρωτεϊνική κινάση B
AMFR/gp78:	απελευθερωτικός (από καρκινική μάζα) αυτοκρινής υποδοχέας του κυττάρου
APCs:	αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
Bad, Bak, Bax:	πρωτεΐνες οι οποίες ανήκουν στην προαποπτωτική Bcl-2 οικογένεια
Bcl-XL, Mcl-1, A1:	πρωτεΐνες οι οποίες ανήκουν στην αντιαποπτωτική Bcl-2 οικογένεια
Bcl-2:	ογκοκατασταλτικό ογκογονίδιο
bFGF:	γονίδιο—βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών
Bid:	«αγωνιστής θανάτου» στην BH3 περιοχή αλληλεπίδρασης
BRCA-1:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
BRMSI:	αντιαγγειογενετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο—πρωτεΐνη
CAMs:	ανοσοσφαιρίνες
CA125:	αντιγόνα σχετιζόμενα με τον καρκίνο
CEA:	αντιγόνα σχετιζόμενα με τον καρκίνο
Celsolin:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο – πρωτεΐνη
c-erbB1,2,3:	ογκογονίδια
Cyclin D1:	γονίδιο—πρωτεΐνη που ενεργοποιείται ή καταστέλλεται στην εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας
Cdks:	ρυθμιστές κυτταρικού κύκλου (κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες)

Cdc:	πρωτεΐνη κύκλου κυτταρικής διαίρεσης
Cdk:	κυκλινοεξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση
CFTR:	γονίδιο–πρωτεΐνη που ενεργοποιείται ή καταστέλλεται στην εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας
c-fos:	αντικωδογόνο ογκογονίδιο
ChD1:	αντιαγγειογενετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο–πρωτεΐνη
CKI:	κυκλινοεξαρτώμενοι αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης (π.χ. p15, p16, p21, p27)
CKS:	γονίδιο–πρωτεΐνη που ενεργοποιείται ή καταστέλλεται στην εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας
c-myc:	γονίδιο που δρα σαν παράγων μνηματικής μεταγραφής που σχετίζεται με υπερπλασία κυττάρων (αντικωδογόνο ογκογονίδιο)
CP-358:	αναστολέας υποδοχέων τυροσινικής κινάσης
CP-774:	αναστολέας υποδοχέων τυροσινικής κινάσης
cox-11:	γονίδιο–πρωτεΐνη που ενεργοποιείται ή καταστέλλεται στην εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας
CTLs:	κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα
Cyc:	κυκλίνη
CYPIA1:	γονίδιο–πρωτεΐνη που ενεργοποιείται ή καταστέλλεται στην εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας
cyt c:	κυτόχρωμα c
DHFR:	γονίδια που σε συνδυασμό με E2F ελέγχουν την είσοδο του κυττάρου από φάση G2 σε S
DNA πολυμεράση:	γονίδια που σε συνδυασμό με E2F ελέγχουν την είσοδο του κυττάρου από φάση G2 σε S
E1A:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
ED1:	αντιαγγειογενετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο–πρωτεΐνη

E2F:	γονίδιο–αντιγραφικός παράγων
EGF:	επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
ECM:	εξωκυτταρικό στρώμα (matrix)
EGFR:	επιδερμικός υποδοχέας αυξητικού παράγοντα
EIAF:	παράγων ογκοκατασταλτικού γονιδίου
EORTC QLQ–C30:	κλίμακα φυσικής κατάστασης
Fas:	υποδοχέας «θανάτου», γνωστός ως CD95
FGF:	αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών
FGF:	επαγωγείς αγγειογένεσης
FGFR:	υποδοχέας αυξητικών παραγόντων ινοβλαστών
FOS:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
G1:	η πρώτη γαρ φάση του κυτταρικού κύκλου
G2:	η δεύτερη γαρ φάση του κυτταρικού κύκλου
GD–AIF:	αντιαγγειογενετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο–πρωτεΐνη
GM–CSF:	αυξητικός παράγοντας πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα
Grb2:	growth factor receptor–bound protein2
GRP:	γαστρικός αυξητικός παράγων
Ha–ras:	συνδυασμός γονιδίων υψηλής επιβίωσης
HRAS:	ογκογονίδιο
HER–2, HER–3, HER–4:	υποδοχείς ανθρώπινων επιδερμικών αυξητικών παραγόντων
HER2/neu:	ογκογονίδιο
HGF:	αυξητικός παράγων ηπατοκυττάρων
HGF–R:	υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ηπατοκυττάρων
HIF–1:	παράγων προκαλών υποξία

HSV-tk:	γονίδιο αυτοκτονίας
IAP:	πρωτεϊνικός αναστολέας απόπτωσης
IFN-γ:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο, αναστολέας μετάστασης αγγειογένεσης
IGF-1:	αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης – 1
IGF-1R:	υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης – 1
IL-2,6:	ογκοκατασταλτικά γονίδια, αναστολείς μετάστασης-αγγειογένεσης
Integrins:	πρωτεΐνες που σχετίζονται με την προσκόλληση των κυττάρων στους ιστούς (στρώμα)
JUN:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο, αναστολέας μετάστασης – αγγειογένεσης
JUNB:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο B
KAI1:	αντιαγγειογενετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο-πρωτεΐνη
Κασπάσες:	ενδοκυτταρικές πρωτεάσες ενεργοποιούμενες στην απόπτωση
Κασπάση -3:	ενδοκυτταρικές πρωτεάσες ενεργοποιούμενες στην απόπτωση
Karnofsky Performance Scale:	κλίμακα φυσικής κατάστασης
ki-67:	πρωτεΐνη-γονίδιο κακής πρόγνωσης στον καρκίνο του πνεύμονα συνδυασμένο ακόμα και με την συνήθεια καπνίσματος
k-ras:	γονίδιο που η όποια δυσλειτουργία του συνεισφέρει στην καρκινογένεση και κακή πρόγνωση
Ki-ras:	γονίδιο που η υπερέκφρασή του σχετίζεται με χαμηλή επιβίωση και καρκινογένεση

Κυτοσίνη	
απαμινάση:	γονίδιο αυτοκτονίας – πρωτεΐνη
LAK:	κύτταρα διεγερμένα με λεμφοκίνη
LDL–R:	υποδοχέας της LDL
Lef/Tcf:	παράγοντες κωδικοποίησης
L–myc:	γονίδιο που υπερεκφράζεται στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος
M:	η μιτωτική φάση του κυτταρικού κύκλου
Mab 4D5:	μονοκλωνικό αντίσωμα υβριδικό έναντι του υποδοχέα HER2
Mad–Max:	σύμπλεγμα παραγόντων που παράγουν την διαφοροποίηση
MAGE:	καρκινικό αντιγόνο
MAP Kinase:	μιτογονικά ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση
MARS:	οριακό στοιχείο ορισμού γονιδιακής βλάβης
ME491:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
MDM2:	αντιογκογονίδιο
MDR–1:	γονίδιο–πρωτεΐνη που ενεργοποιεί πολυφαρμακευτική ανθεκτικότητα
MHC:	μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας
MMKΠ:	μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
MMP:	στρωματο – μεταλλοπρωτεϊνάσες
MMP–2:	στρωματο – μεταλλοπρωτεϊνάση 2
MMP–9:	στρωματο – μεταλλοπρωτεϊνάση 9
MMP Inhibitors:	αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών
MRP:	γονίδιο αναστολέας μετάστασης–αγγειογένεσης
MRP1:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο, αναστολέας μετάστασης και αγγειογένεσης

MUC1,2:	γονίδιο–πρωτεΐνη που ενεργοποιείται ή καταστέλλεται στην εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας
MVD:	πυκνότητα τριχοειδών αγγείων
Myb:	γονίδια που σε συνδυασμό με E2F ελέγχουν την είσοδο του κυττάρου από φάση G2 σε S
myc:	γονίδια που σε συνδυασμό με E2F ελέγχουν την είσοδο του κυττάρου από φάση G2 σε S
Myc–Max:	σύμπλεγμα που αναστέλλει την διαφοροποίηση και προωθεί την ανάπτυξη
NCAM:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
NF 1:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
NF–kB:	πυρηνικός παράγοντας kappa B
NK:	φυσικά φονικά κύτταρα
nm23:	αντιαγγειογενετικό γονίδιο
NME1/NME2:	ογκοκατασταλτικά γονίδια
Nottingham Health Profile:	κλίμακα φυσικής κατάστασης
ONYX –015:	εξασθετισμένος αδενοϊός που εισάγει wt53 στα ελλειμματικά καρκινικά κύτταρα
p15, p16, p21, p27:	γονίδια αναστολείς της κυκλινοεξαρτώμενης κίνησης
p53:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
wt53:	φυσικό ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 ολόκληρο
p73:	γονίδιο–πρωτεΐνη που ενεργοποιείται ή καταστέλλεται στην εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας
PAIS:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
PCD:	απόπτωση
PCNA:	αντιγόνο πολλαπλασιασμού κυτταρικών πυρήνων
PD–ECGF:	αιμοπεταλικός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων

PDGFR:	υποδοχέας αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από αιμοπετάλια
pRb:	πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος
pTEN:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
RAF1:	παράγων 1 του ras
RAF:	παράγοντας εμπλεκόμενος με ras
RAS:	ογκογονίδιο
Rb:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο ρετινοβλαστώματος
RB1:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
RES:	δίκτυο ενδοθηλιακό σύστημα
RT-PCR:	εργαστηριακή μέθοδος διερεύνησης γονιδίων
S:	η φάση της σύνθεσης
Shc:	πρωτεΐνη κολλαγόνου src-αναλογίας
SK-BR-3:	κυτταρική γραμμή καρκινικών κυττάρων καρκίνου πνεύμονα
Suramin:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
TERT:	γονίδιο – ένζυμο που διατηρεί την έκφραση των τελομερών του DNA
TGF-α,β:	αυξητικός παράγων διαφοροποίησης α , β
TGF-b:	διαφοροποιητικός παράγων b
TIL:	λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο
TIMPs:	ογκοκατασταλτικά γονίδια – ιστικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών
TIMP 1,2:	ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνών 1,2
Tk:	γονίδια που σε συνδυασμό με E2F ελέγχουν την είσοδο του κυττάρου από φάση G2 σε S
TNF:	παράγων νέκρωσης του όγκου

TNFα:	παράγων νέκρωσης του όγκου α
TNFR:	υποδοχέας παράγοντα νέκρωσης του όγκου (υποδοχείς κυτταρικού θανάτου)
TPA:	ιστικό πολυπετιδικό αντιγόνο
TRAIL:	παράγοντας νέκρωσης του όγκου – σχετιζόμενο με απόπτωση (υποδοχέας κυτταρικού θανάτου)
Tropomyosin:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
TSP:	αντιαγγειονετικό και αντιμεταστατικό γονίδιο–πρωτεΐνη
u-PA:	ενεργοποιητής πλασμίνης τύπου ουροκινάσης
u-PAR:	υποδοχέας u- PA
VEGF:	παράγοντες αγγειογένεσης
VEGF-c:	παράγοντες αγγειογένεσης
VEGFR:	υποδοχέας αυξητικού παράγοντα αγγειακού ενδοθηλίου
VEGF/KDR:	αγγειογενετικό δίπολο ενεργοποίησης καταστολής
VHL:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
WT1:	ογκοκατασταλτικό γονίδιο
ZD 1839:	αναστολέας υποδοχέων τυροσινικής κινάσης

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΒΑΣΕΙΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ



Νέοι Προγνωστικοί Παράγοντες στον Καρκίνο του Πνεύμονα

*Αθανάσιος Νοτόπουλος
Παντελής Κοκκινόπουλος
Ηλίας Χρησιτιάς
Αθηνά Χριστοπούλου
Αθανάσιος Χονδρομάρας
Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε όλη την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας η επιστημονική κοινότητα υπηρέτηθηκε καλά από την ευρεία εφαρμογή του Παγκόσμιου Συστήματος Σταδιοποίησης του Καρκίνου του Πνεύμονα. Το σύστημα αυτό υιοθετήθηκε το 1986 και δημοσιεύτηκε σε manuals από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και από την Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Αυτές οι προτάσεις για ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα σύμφωνα με τις αρχές TNM (T- πρωτοπαθής όγκος, N-περιφερικοί λεμφαδένες, M-μακρινή μετάσταση) και ομαδοποίησης σταδίου των υποσυνόλων του TNM ήταν βασισμένες σε μελέτες με ασθενείς που επιβίωσαν θεραπευόμενοι για πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονος σε εξέλιξη. Με τον χρόνο και την εκτεταμένη χρήση του συστήματος, άρχισε να φαίνεται η ανάγκη για μεγαλύτερη ειδικότητα στην αναγνώριση των υποομάδων ασθενών.

Η συνεχώς αυξανόμενη γνώση της Μοριακής Βιολογίας του καρκίνου του πνεύμονα η οποία είναι σήμερα σε ταχύτατη εξέλιξη εις τρόπο τέτοιο ώστε να αναγνωρίζονται νέοι παράγοντες πέραν αυτών της ανατομικής σταδιοποίησης που φαίνεται να έχουν ουσιαστικότερη προγνωστική αξία – ρόλο, και ως προς την καρκινογένεση και ως προς τον ρυθμό – ταχύτητας αύξησης της πρωτοπαθούς και μεταστατικής εστίας, ακόμα και ως προς την θέση της μεταστάσης όπως επίσης τον καθορισμό της χημειοευαισθησίας του όγκου, παράγοντες που συνολικά μαζί με τον ανατομικό διαχωρισμό TNM συμβάλλουν στην γενικότερη πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Τέτοιοι είναι:

A. ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Έχουν προταθεί διάφορες κλίμακες, όπως:

- α) Karnofsky Performance Scale,
- β) WHO 0–1–2
- γ) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status,
- δ) EORTC QLQ–C30,
- ε) Nottingham Health Profile (NHP), κ.ά.

που συσχετίζονται ικανοποιητικά μεταξύ τους και οι αρχικές τιμές τους είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης σε όλες τις μελέτες (1). Χαμηλός δείκτης λειτουργικής κατάστασης συνδυάζεται με σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση. Η κλίμακα Karnofsky ή και WHO είναι η συντομότερη, πλέον αποδεκτή και εύχρηστη, αλλά είναι αναγκαίο να εισαχθούν ακριβέστερες κλίμακες στην πρακτική της κλινικής ογκολογίας (2).

B. ΔΙΗΘΗΣΗ ΤΟΠΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΧΙΚΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ

Είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ($p=0.023$). Η μη εξάλειψή της μετά από τη θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με νόσο σταδίου IIIa N2+, συνδυάζεται με σημαντικά χειρότερη πρόγνωση (3). Σε ασθενείς σταδίου I με μικροσκοπική διασπορά στους λεμφαδένες (ανοσοϊστοχημικά προσδιορισμένη με

χρώση αντικερατίνης), η 5ετής επιβίωση ήταν 54% έναντι 76% εκείνων που δεν παρουσίαζαν λεμφαδενική συμμετοχή στη νόσο. Επιπλέον, αυτή η διασπορά συσχετίζεται έντονα με αυξημένη έκφραση των παραγόντων VEGF και VEGF-c ($p=0.0001$) καθώς και με χαμηλά επίπεδα mRNA του γονιδίου nm23 ($p=0.008$), που είναι φαινότυποι που επιβαρύνουν την πρόγνωση (4).

Γ. ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΓΓΕΙΩΝ

Σε ασθενείς I και II σταδίου χωρίς προσβολή των λεμφαδένων, βρέθηκε να είναι ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης ($p=0.037$) και υποτροπής της νόσου (0.024) (5).

Δ. ΜΕΓΕΘΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

Σε πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, εξίσου σημαντικός με τους δύο προηγούμενους ($p=0.01$). Μέγεθος ίνωσης μέχρι 5 mm συνοδεύεται από σημαντικά καλύτερη πρόγνωση σε αδενοκαρκινώματα (6).

Ε. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

- α) MVD: έμμεσο μέτρο της αγγειογένεσης η αυξημένη μέτρηση της πυκνότητας αγγείων συνδέεται με σημαντικά ($p<0.007$) χειρότερη πρόγνωση (7).
- β) Η έντονη ενεργοποίηση του VEGF/KDR αγγειογενετικού μηχανισμού, παρατηρείται σε >50% των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και συνοδεύεται από φτωχό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα (8). Η υψηλή συχνότητα έκφρασης του VEGF και του AMFR/gr78 σε ασθενείς με διασπορά της νόσου στον υπεζωκότα συμβαδίζει με τον υψηλό κίνδυνο συστηματικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς και, κατά συνέπεια, χειρότερη πρόγνωση (9).
- γ) Αγγειοστατίνη: ισχυρός αναστολέας της αγγειογένεσης, της αύξησης του όγκου και της μεταστατικότητας, η έκφρασή της σχετίζεται με παρατεταμένη επιβίωση των ασθενών και αυξημένη απόπτωση (10).

- δ) Η πυκνότητα των μαστοκυττάρων (μετράται με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων για την τρυπτάση, τα οποία είναι ειδικοί δείκτες για τα μαστοκύτταρα) συσχετίζεται με την MVD ($p < 0.0001$) και με κακή πρόγνωση ($p = 0.037$) (11).
- ε) Προεχειρητική τιμή αιμοπεταλίων > 400.000 , συνδέεται με φτωχή πρόγνωση ($p = 0.04$). Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στα μικροαγγεία του όγκου χάρη στην αυξημένη έκφραση συνδετικών πρωτεϊνών και εξαγγειώνονται στο εξωκυττάριο στρώμα, εξαιτίας της αυξημένης διαπερατότητας του τοιχώματος των μικροαγγείων, μεταφέροντας και απελευθερώνοντας αγγειογενετικούς και αυξητικούς παράγοντες (7).
- στ) Η φωσφορυλάση της θυμιδίνης έχει αγγειογενετική δράση, σχετίζεται με απώλεια έκφρασης της Bcl-2 και βρέθηκε ότι ασκεί τη δράση της σε απουσία της έκφρασης της c-erbB-2 ($p < 0.0001$) (12).

ΣΤ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΞΗΣΗΣ

Οι παράγοντες ανάπτυξης που εκκρίνονται από τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να επηρεάσουν απόμακρα κύτταρα (ενδοκρινική διέγερση) ή γειτονικά (παρακρινική διέγερση) ή να διεγείρουν με αυτοκρινείς μηχανισμούς το ίδιο το κύτταρο, από το οποίο έχουν παραχθεί.

Αρνητική προγνωστική αξία έχει η έκφραση παραγόντων, όπως:

- α) PCNA: η έκφρασή του τόσο στον πρωτοπαθή όγκο, όσο και στις λεμφαδενικές μεταστάσεις σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη επιβίωση (13).
- β) Η υπερέκφραση της κυκλίνης D1 σχετίζεται άμεσα με το PCNA ($p = 0.0004$) και με φτωχή πρόγνωση (14).
- γ) Κυκλίνη A (15).
- δ) PD-ECGF: συσχετίζεται ασθενώς με τον VEGF και σημαντικά με κακή πρόγνωση (16). Σημαντικά ανεβασμένα επίπεδα του PD-ECGF έχουν ανιχνευτεί σε μεταστατικές πλευριτικές συλλογές προερχόμενες από αδενοκαρκινώματα, αλλά όχι και σε εκείνες που προκαλούνται από πλακώδους επιθηλίου νεοπλάσματα. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων του PD-ECGF επάγει υποχρεωτικές ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές στους υποδοχείς του IGF-1, καθιστώντάς τους ικανούς να μεταφέρουν μιτογόνα σήματα.

- ε) Αντιγόνο Ki-67: η υψηλή έκφρασή του (>20%) συνοδεύεται από σημαντικά χειρότερη πρόγνωση σε οποιοδήποτε στάδιο, σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν χαμηλό δείκτη Ki-67 ($p<0.05$). Επιπλέον, παρατηρείται ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του δείκτη Ki-67 και της συνήθειας του καπνίσματος προεγχειρητικά ($p=0.0002$) (17), η οποία είναι ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός δείκτης για υποτροπή της νόσου και θάνατο που αποδίδεται σε υποτροπή (18).
- στ) GRP: πεπτίδιο που συνίσταται από 27 αμινοξέα. Υψηλής συγγένειας υποδοχείς παρατηρούνται μόνο στα μικροκυτταρικά καρκινώματα και η ουσία αυτή σχετίζεται με την αυτοκρινή αύξηση τέτοιων καρκινωμάτων.
- ζ) EGFR. Τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα που περιέχουν αυξημένα επίπεδα EGFR, παράγουν τον TGF- α , που διεγείρει αυτοκρινικά τον EGFR τόσο στην επιφάνεια του κυττάρου όσο και ενδοκυττάρια. 45% των καρκινωμάτων του πνεύμονα υπερεκφράζουν τον EGFR και 60% τον TGF- α . Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υπερέκφρασης του EGFR και της μειωμένης επιβίωσης σε μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα.

Z. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, σπουδαιότερη σημασία έχει η έκφραση των παραγόντων:

- α) p53 οδός για απόπτωση (27,29).
- β) Fas και Fas ligand (15).
- γ) Κασπάση-3 (19).
- δ) Bcl-2: ογκοκατασταλτικό γονίδιο, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 18q21, σχετίζεται με τον προγραμματισμό του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση και η έκφρασή του σχετίζεται με βελτιωμένη έκβαση, αλλά η υπο-ομάδα ασθενών με πολύ ισχυρή έκφρασή του, είχε φτωχή επιβίωση (20). Υπερεκφράζεται σε ποσοστό 83% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος.
- ε) HIF-1: υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραγόντων και του HIF-1, του οποίου η παρουσία σε οποιοδήποτε στάδιο ή έκταση λεμφαδενικής προσβολής είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για καλή επιβίωση ($p=0.003$). Ο παράγοντας αυτός παίζει σημαντικό ρόλο στην πλειότροπη απάντηση, που παρατηρείται σε συνθήκες υποξίας και δεν παρατηρείται θετική συσχέτισή του με τους παράγοντες αύξησης (19).

Η. ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΝΤΑ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ

Η αυξημένη τους έκφραση ή λειτουργία συνεισφέρει στη νεοπλασματική διεργασία. Παρά τις έντονες ερευνητικές προσπάθειες, δεν έχουν αναδειχθεί σταθεροί συσχετισμοί μεταξύ συγκεκριμένων γονιδιακών πολυμορφισμών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Προγνωστική αξία για την πορεία της νόσου βρέθηκε να έχουν τα παρακάτω γονίδια:

- α) Η ανεύρεση μεταλλάξεων στο γονίδιο *Ki-ras* (προκαλούν την ενεργοποίησή του, με ουσιαστική δράση στη νεοπλασματική εξαλλαγή) συσχετίζεται ισχυρά με χαμηλή επιβίωση (21). Τέτοιες μεταλλάξεις ανευρίσκονται στο 41% των ασθενών με αδenoκαρκίνωμα που είναι καπνιστές, και μόλις στο 2% εκείνων των ασθενών με αδenoκαρκίνωμα που δεν είναι καπνιστές.
- β) Η απώλεια της έκφρασης του *Ha-ras* συσχετίζεται με κακή πρόγνωση και χαμηλή επιβίωση (22).
- γ) Αύξηση του ογκογονιδίου *neu* (που ενεργοποιείται μέσω σημειακών μεταλλάξεων) κατά 100 U/mg αυξάνει την πιθανότητα θανάτου κατά 17% ($p=0.02$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,04–1,31) (23). Η *neu* πρωτεΐνη ανευρίσκεται στο 30% των μη μικροκυτταρικών νεοπλασμάτων του πνεύμονα, κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 185 kDa και δρα ως υποδοχέας του επιδερμικού παράγοντα αύξησης.
- δ) Το *L-myc* υπερεκφράζεται κυρίως στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, ενώ το *c-myc* δρα ως παράγοντας μηνυματικής μεταγραφής που σχετίζεται με την υπερπλασία των κυττάρων. Τα διάφορα *myc* γονίδια δεν εκφράζονται ταυτόχρονα σε ένα συγκεκριμένο όγκο και η έκφρασή τους δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τον ιστολογικό τύπο, αλλά με την έκθεση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (ιδίως σε σχήματα που περιέχουν κυκλοφωσφαμίδη, παρά σε εκείνα που περιέχουν ετοποσίδη – σισπλατίνη). Η υπερέκφραση του *c-myc* σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη επιβίωση, ενώ τέτοια προγνωστική αξία δεν παρατηρείται στις διαταραχές της έκφρασης των *L-myc* και *N-myc* (24).
- ε) Η υπερέκφραση των ογκογονιδίων *c-erb-1*, *c-erb-2* και *c-erb-3* συσχετίζεται με φτωχή πρόγνωση.

Θ. ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Η απουσία τους επιτρέπει την ανάπτυξη νεοπλασίας. Παραδείγματα τέτοιων γονιδίων με αξιοσημείωτες προγνωστικές πληροφορίες στον καρκίνο του πνεύμονα είναι τα εξής:

- α) Η παρουσία του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 είναι καλός δείκτης του τοπικού ελέγχου (25), αλλά ο γενικός προγνωστικός της ρόλος δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί, καθώς φαίνεται ότι πολλές συνιστώσες επιδρούν στο συσχετισμό των μεταλλάξεων του γονιδίου p53 με τη χειρότερη επιβίωση (26). Όπως επίσης φαίνεται ότι η φυσιολογική λειτουργία του p53 γονιδίου έχει κυρίαρχη σχέση με την PCD δεδομένου ότι ασθενείς με έλλειψη ή υπερέκφραση του γονιδίου έχουν μηδενική ή πολύ μικρή ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία. Αυτή η ανθεκτικότητα στην χημειοθεραπεία φαίνεται ότι παρακάμπτεται μετά από προσθήκη σε καλλιέργειες κυττάρων του wild type p53 γονιδίου και οδηγεί τα καρκινικά κύτταρα σε απόπτωση (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο). Φαίνεται ακόμα ότι υπάρχουν μέχρι στιγμής γνωστά 2 κύρια μονοπάτια απόπτωσης, το ένα είναι μέσω λειτουργίας του p53 γονιδίου και το άλλο εκτός λειτουργίας του p53 γονιδίου (27–32). Το γονίδιο p53 εδράζεται στο χρωμόσωμα 17p13, φαίνεται να είναι ενεργοποιητής της μεταγραφικής μηνυματικής διαδικασίας και οι πρωτεΐνες, που παράγονται μετά από μεταλλάξεις του, αντιδρούν με το ενεργοποιημένο ras γονίδιο, προκαλώντας κυτταρικό μετασχηματισμό (33). Ο ταυτόχρονος προσδιορισμός των p53, Ki-ras και c-erbB-2 αυξάνει σημαντικά την αξιοπιστία της προγνωστικής εκτίμησης (34). Η πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη 375 αμινοξέων που παράγεται από την έκφραση της p53, ενεργοποιεί την έκφραση του γονιδίου MDM2. Ο προσδιορισμός του MDM2 mRNA με RT-PCR είναι απλή και αξιόπιστη προσέγγιση για την πρόγνωση της επιβίωσης (35).
- β) Η αδρανοποίηση του ογκογονιδίου p16 παρατηρείται αρκετά συχνά και σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Η κυκλινοεξαρτώμενη κινάση p16 εδράζεται στο χρωμόσωμα 9 p21, παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης, και συστήνεται για χρήση ρουτίνας στην εκτίμηση της συχνά απρόβλεπτης συμπεριφοράς του καρκίνου του πνεύμονα (36). Το p21 γονίδιο είναι ο πρώτος αναστολέας της κυκλινοεξαρτώμενης κινάσης όμως η φυσιολογική λειτουργία του p21 εξαρτάται από την φυσιολογική λειτουργία του p53 που εάν τα δύο γονίδια δεν εκφράζονται ικανοποιητικά, επιδρούν στην λειτουρ-

γία της κυκλινοεξαρτώμενης κινάσης απαραίτητης για την S φάση του κυτταρικού κύκλου (επιτάχυνση). Επίσης φαίνεται ότι η έκφραση του p21 γονιδίου σε ΜΜΚΠ είναι θετικός προγνωστικός παράγοντας ανεξάρτητα από την καλή ή κακή έκφραση του p53 με στατιστική σημαντικότητα ίση με $p < 0,001$ (37).

- γ) Απουσία της έκφρασης της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb) παρατηρείται σε 32% των μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων, χωρίς όμως σημαντική συσχέτιση με την κλινική πορεία της νόσου.

I. ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Η υψηλή έκκριση ιντερλευκίνης-2 κατά τη διάγνωση σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε συνδυασμό με την καλή απόκριση στο χημειοθεραπευτικό σχήμα, είναι δείκτες μακράς επιβίωσης (38).

ΙΑ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕ ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Υψηλή τιμή της γλυκοπρωτεΐνης TIMP-1 >300 ng/ml και της MMP-9 >30 ng/ml συσχετίζεται με φτωχή συνολική επιβίωση, ιδιαίτερα σε καρκινώματα από πλακώδες επιθήλιο (39), (σχήμα 1).

ΙΒ. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΩΤΕΪΝΗ

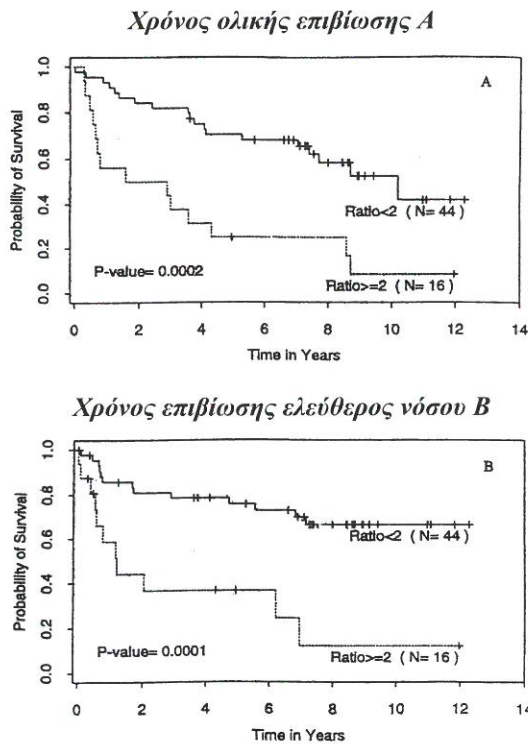
Ασθενείς με μειωμένη συνολική πρωτεΐνη σώματος παρουσιάζουν πρωιμότερα υποτροπές και φτωχότερη επιβίωση. Η εκτίμηση της συνολικής ποσότητας μπορεί να γίνει με *in vivo* ανάλυση με ενεργοποίηση νετρονίου (40).

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι προβλήματα καταγραφής και εγγενείς δυσχέρειες των στατιστικών μοντέλων επιβίωσης καθιστούν πολλές φορές χαμηλή την προγνωστική ακρίβεια, ακόμα κι αν υπάρχουν υψηλά σημαντικοί και αρκετά ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες (41).

Η προγνωστική αξία της MMP-2, MMP-9 και της E-καδερίνης στην επιβίωση του ΜΜΚΠ

Ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια είναι ουσιαστική. Πράγματι οι συγκεντρώσεις αυτών των δύο πρωτεϊνών στο καρκίνωμα και η σχέση αυτών των συγκεντρώσεων με τις συγκεντρώσεις της E-καδερίνης στο καρκίνωμα είναι ουσιαστικός ως προγνωστικός παράγοντας όπως φαίνεται στο σχήμα.

ΠΗΛΙΚΟ ΣΧΕΣΗΣ ΣΤΡΩΜΑΤΟ-ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΩΝ (MMP-2 + MMP-9 / E-ΚΑΔΕΡΙΝΗ) ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΘΕΝ ΜΜΚΠ, ΣΤΑΔΙΟΥ Ι.



Σχήμα 1

Η καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier σε σχέση με το πηλίκο MMP2 + MMP9 / E-καδερίνη σε ασθενείς με εξαιρεθέν ΜΜΚΠ, σταδίου Ι.

(A) Ολική επιβίωση $p=0.0002$

(B) Επιβίωση ελεύθερη νόσου $p=0.0001$

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Langendijk H, Aaronson NK, de Jong, ten Velde GP, Muller MJ, Wouters M. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000, 55 (1): 19-25.
2. Bonfill X, Montes J, Roque M, Nogue M, Saigi E, Segui MA, Blanco R, Arcusa A, Arjol A, Diaz C. Prospective assessment of clinical outcomes in patients with lung cancer. *Med Clin (Barc)* 2000, 114 Suppl 3: 104-11.
3. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000, 70 (6): 1826-31.
4. Ohta Y, Nozawa H, Tanaka Y, Oda M, Watanabe Y. Increased vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor-c and decreased nm23 expression associated with microdissemination in the lymph nodes in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 119: 804-13.
5. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, Moggi L, Belezza G, Sidoni A, Bucciarelli E, Darwish S, Ludovini V, Pistola L, Gregorc V, Tonato M. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2000, 74 (1): 53-60.
6. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K, Nishiwaki Y. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000, 69 (3): 893-7.
7. Cox G, Walker RA, Andi A, Steward WP, O' Byrne KJ. Prognostic significance of platelet and microvessel counts in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000, 29 (3): 169-77.
8. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Thorpe PE, Brekken RA, Sivridis E, Kakolyris S, Georgoulas V, Gatter KC, Harris AL. Vascular endothelial growth factor/KDR activated microvessel density versus CD31 standard microvessel density in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2000, 60 (11): 3088-95.
9. Ohta Y, Tanaka Y, Hara T, Oda M, Watanabe S, Shimuzu J, Watanabe Y. Clinicopathological and biological assessment of lung cancers with pleural dissemination. *Ann Thorac Surg* 2000, 69 (4): 1025-9.

10. Volm M, Mattern J, Koomagi R. Angiostatin expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6 (8): 3236-40.
11. Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 2000, 88 (12): 2686-92.
12. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, O' Byrne KJ, Cox J, Krammer B, Gatter KC, Harris AL. bcl-2 and c-erbB-2 proteins are involved in the regulation of VEGF and of thymidine phosphorylase angiogenic activity in non-small-cell lung cancer. *Clin Exp Metastasis* 1999, 17 (7): 545-54.
13. Fukuse T, Hirata T, Naiki H, Hitomi S, Wada H. Prognostic significance of proliferative activity in pN2 in non-small cell lung carcinomas and their mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 2000, 232 (1): 112-8.
14. Caputi M, Groeger AM, Esposito V, Dean C, De Luca A, Pacilio C, Muller MR, Giordano GG, Baldi F, Wolner E, Giordano A. Prognostic role of cyclin D1 in lung cancer. Relationship to proliferating cell nuclear antigen. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, 20 (4): 746-50.
15. Volm M, Koomagi R. Relevance of proliferative and pro-apoptotic factors in non-small cell lung cancer for patient survival. *Br J Cancer* 2000, 82 (10): 1747-54.
16. O' Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Cox G, Turley H, Steward WP, Gatter K, Harris AL. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000, 82 (8): 1427-32.
17. Shiba M, Kohno H, Kakizawa K, Iizasa T, Otsuji M, Saitoh Y, Hiroshima K, Ohwada H, Fujisawa T. Ki-67 immunostaining and other prognostic factors including tobacco smoking in patients with resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000, 89 (7):1457-65.
18. Tammemagi MC, McLaughlin JR, Mullen JB, Bull SB, Johnston MR, Tsao MS, Casson AG. A study of smoking, p53 tumor suppressor gene alterations and non-small cell lung cancer. *Ann Epidemiol* 2000, 10 (3): 176-85.
19. Volm M, Koomagi R. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Anticancer Res* 2000, 20: 1527-33.

20. Cox G, Walker RA, Muller S, Abrams KR, Steward WP, O' Byrne KJ Does immunointensity account for the differences in prognostic significance of Bcl-2 expression in non-small cell lung cancer? *Pathol Oncol Res* 2000, 6 (2): 87-92.
21. Huang CL, Taki T, Adachi M, Konishi T, Higashiyama M, Kinoshita M, Hadama T, Miyake M. Mutations of p53 and K-ras genes as prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 1998, 12 (3): 553-63.
22. Χαραλαμπόπουλος Κ. Καρκίνος πνεύμονος και ογκογονίδια. *Ελληνική Ογκολογία* 1998, 34: 215-22.
23. Cantero R, Torres AJ, Maestro ML, Hernando F, Sanz MT, Del Barco V, Gomez A, Fernandez C, Balibrea JL. Prognostic value of the quantified expression of p185 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 119 (6): 1119-25.
24. Schrupp DS, Roth JA. Clinical implications of molecular events in lung cancer. In: Freireich EJ, Stass SA (eds). *Molecular basis of oncology*. Blackwell Science 1995, pp295-316.
25. Langendijk H, Thunnissen E, Arends JW, de Jong, ten Velde GP, Lamers R, Guinee D, Holden J, Wouters M. Cell proliferation and apoptosis in stage III inoperable non-small cell lung carcinoma treated by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000, 56 (2): 197-207.
26. Huncharek M, Kupelnick B, Geschwind JF, Caubet JF. Prognostic significance of p53 mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 829 cases from eight published studies. *Cancer Lett* 2000, 153: 219-26.
27. Giannios J., Ginopoulos P. Rhu Mab AntiHER/neu pegylated immunoliposomes with incorporated vinorelbine tartrate induces p53 independent PCD and ADDC in chemoresistant NSCLC. *Proc An. Soc. Cl. Oncol. ASCO (1950) Vol 18, 1999.*
28. J.Giannios and P.Ginopoulos. Induction of PCD in chemoresistant NSCLC after combined administration of cytostatic paclitaxel, cytotoxic etoposide and colloidal plasmid PCB6+WTP53. *Inter. Canc. Cong. 1998 p.p. 669-678.*
29. Giannios J., Ginopoulos P. Adm of vinorelbine encapsulated in anti - HER2 bearing immunoliposomes induces p53 indept. PCD in chemoresistant NSCLC via activation of MEKK1 /SEK1/JNK/AP1 pathw. *Proc Eur Cancer Conference (1044) vol 35 1999.*

30. P. Ginopoulos, K. Spyropoulos, D. Kardamakis, D. Dougenis, A. Onyenadum, C.H. Gogos, E. Solomou, K. Chrysanthopoulos. Advanced non-small cell lung cancer chemotherapy: a randomized trial of two active regimens (MVP and PE). *Cancer Letters* 119, 1997: 241–247.
31. P. Ginopoulos, N. S. Mastronikolis, J. Giannios, A. Karana, T. Papadas, V. Alivissatos, N. Apostolopoulos, S. Rathossis and F. Karvelas. Paclitaxel and Carboplatin in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. *Eur. J. Oncol.* Vol.4, n.1, pp. 15–20, 1999.
32. P. Ginopoulos, J. Giannios, N.S. Mastronikolis, A. Karana, V. Siabi, F. Karvelas, S. Rathossis, N. Apostolopoulos, A. Mastorakou. A phase II study with vinorelbine, gemcitabine and cis platin in the treatment of patients with stage IIIb–IV NSCLC. *Lung Cancer* 23 (1999): 31–37.
33. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 protooncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989, 57: 1083–93.
34. Schneider PM, Praeuer HW, Stoeltzing O, Boehm J, Manning J, Metzger R, Fink U, Wegerer S, Hoelscher AH, Roth JA. Multiple molecular marker testing (p53, C-Ki-ras, c-erbB-2) improves estimation of prognosis in potentially curative resected non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000, 83 (4): 473–9.
35. Ko JL, Cheng YW, Chang SL, Su JM, Chen CY, Lee H. MDM2 mRNA expression is a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2000, 89 (3): 265–70.
36. Groeger AM, Caputi M, Esposito V, De Luca A, Bagella L, Pacilio C, Klepetko W, Giordano GG, Baldi F, Kaiser HE, Wolner E, Giordano A. Independent prognostic role of p16 expression in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999, 118: 529–35.
37. M. Caputi, V. Esposito, A. Baldi, A. De Luca, C. Dean, G. Signoriello, F. Baldi, and A. Giordano. p21^{waf1/cip1mda-6} Expression in non-small cell lung cancer: relationship to survival. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, Vol. 18, N2, February 1998, 213–217.
38. Fischer JR, Schindel M, Bulzebruck H, Lahm H, Krammer PH, Drings P. Long-term survival in small cell lung cancer patients is correlated with high interleukin-2 secretion at diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000, 126 (12): 730–3.

39. Ylisirnio S, Hoyhtya M, Turpeenniemi-Hujanen T. Serum metalloproteinases -2,-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases -1,-2 in lung cancer—TIMP-1 as a prognostic marker. *Anticancer Res* 2000, 20: 1311-6.
40. Kadar L, Albertsson M, Areberg J, Landberg T, Mattsson S. The prognostic value of body protein in patients with lung cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 904: 584-91.
41. Schemper M, Henderson R. Predictive accuracy and explained variation in Cox regression. *Biometrics* 2000, 56 (1): 249-55.

Μύθοι και Πραγματικότητα για τον Καρκίνο του Πνεύμονα

*Αθηνά Χριστοπούλου
Μαρία Σουγλέρη
Παντελής Κοκκινόπουλος
Χρήστος Φραγκίδης
Χαροκόπος Νικόλαος
Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Θέλοντας να καταγράψουμε όσον το δυνατό πληρέστερα το status που διέπει τον καρκίνο του πνεύμονα στο λυκαυγές της 3ης χιλιετηρίδας όσο αφορά την πρόληψη, πρόωμη διάγνωση – πρόγνωση, χειρουργική, θεραπεία – ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία – υποστήριξη και μελλοντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις τα οριοθετούμε με απλές έννοιες μέσα από Μύθους, Πραγματικότητες και Σχόλια, πιστεύοντας ότι έτσι θα υπηρετήσουμε περισσότερο την απλούστευση και ευκολότερη κατανόηση της πραγματικότητας για τον καρκίνο του πνεύμονα.

Ε. Συνδυασμός πλακώδους καρκινώματος και αδenoκαρκινώματος

Επειδή στα προχωρημένα στάδια του αδenoκαρκινώματος του μεγαλοκυτταρικού και του ακανθοκυτταρικού δεν υπάρχουν διαφορές όσο αφορά στην έκβαση της νόσου, κατατάσσονται και οι τρεις ιστολογικοί τύποι στην μια ομάδα του ΜΜΚΠ. Αντίθετα η ομάδα του ΜΚΠ διακρίνεται εύκολα από τα ιδιαίτερα βιολογικά χαρακτηριστικά και την ανταπόκριση της στην χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Παράλληλα υπάρχουν τα παρακάτω γονίδια *myc*, *mycn*, *mycl*, *HRAS*, *RB1*, *p53*, *RAF1*, *JUN* των οποίων οι ενισχύσεις ή υποεκφράσεις επηρεάζουν αφενός την ίδια την καρκινογένεση, αφετέρου την συμπεριφορά στην θεραπευτική προσέγγιση. Υπάρχουν γονίδια που προωθούν αγγειογενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη όγκου όπως *Angiogenin*, *Angiotropin*, *Acidic FGF*, *Basic FGF*, *FPS/FES*, *HST-1*, *IL-8*, *INT-2*, *EGF*, *TPA*, *TGF- α* , *TGF- β* , *TNF α* , *HGF*, *FLK1*, *LERK-1*, *Integrins*, *PD-ECGF*, *VEGF* αλλά και γονίδια που καταστέλλουν αγγειογενετικούς παράγοντες όπως *Angiostatin*, *ChD1*, *SDAIF*, *IFN α , β* , *Platelet factors 4*, *Prolactin fragment*, *Suranin*, *TSP*, *TIMP-1*, *TIMP-2*, *MMP inhibitors*.

Επιπλέον η ενίσχυση των παρακάτω γονιδίων *BRN-2*, *CD44*, *IL-8*, *MMPs*, *TGF β* , *Cathepsin D*, *JUNB*, *FMS*, *FPS*, *MOS*, *MYC*, *NEU*, *RAS*, *MTS1*, *HGF*, *HSTF1*, α -*FGF*, *VSRC*, *AMF*, *AT2-1*, *MTLn3*, *EIAF*, *TIAMI*, *ISF*, *Integrins* και η υποέκφραση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων *FOS*, *JUN*, *IL-2*, *IL-6*, *IFN- γ* , *ME491*, *MRP1*, *NCAM*, *NME1/NME2*, *TIMPs*, *PAIS*, *Celsolin*, *Suramin*, *tropomyosin* χαρακτηρίζουν την μεγαλύτερη ή μικρότερη δυνατότητα του δεδομένου καρκίνου να δίνει μεταστάσεις πρώιμα ή αργότερα, όπως επίσης χαρακτηρίζουν την τοπική του εξάπλωση και στα σημεία στα οποία θα γίνουν μεταστάσεις. Από αυτό συμπεραίνεται ότι κάθε καρκίνος πνεύμονα είναι μοναδικός και ποτέ δεν μοιάζει απόλυτα με άλλον τύπο καρκίνου πνεύμονα (7,8,9).

ΜΥΘΟΣ

Η διακοπή του καπνίσματος δεν συμβάλλει πολύ στο να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε ένα άτομο που κάπνιζε στην υπόλοιπη ζωή του;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η διακοπή του καπνίσματος μειώνει οριστικά τον κίνδυνο από καρκίνο πνεύμονα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου πνεύμονα επιμένει για παραπάνω από μια δεκαετία για κάποιον που έχει διακόψει το κάπνισμα αλλά ελαττώνεται στην συνέχεια και μετά τα 10 χρόνια ελαττώνεται στο μισό.

ΣΧΟΛΙΟ

Τα τοξικά χημικά του καπνού των τσιγάρων είναι η αιτία στην πλειονότητα των περιπτώσεων του καρκίνου του πνεύμονα. Παρόλα αυτά υπάρχουν πολλά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν για την σχέση μεταξύ τσιγάρου και του καρκίνου του πνεύμονα. Βαρύς καπνιστής είναι αυτός που καπνίζει ένα πακέτο την ημέρα για περισσότερο από 20 χρόνια ή δύο πακέτα την ημέρα για περισσότερο από 10 χρόνια. Ο βαρύς καπνιστής έχει 10–15% πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο. Το υπόλοιπο 85–90% των βαρέων καπνιστών δεν θα αναπτύξει καρκίνο. Αυτό δεν σημαίνει ότι αυτοί δεν θα είναι άρρωστοι ή ότι δεν θα πεθάνουν πρώιμα. Συνήθως θα πεθάνουν από ΧΑΠ, περιφερική αγγειοπάθεια, στεφανιαία νόσο. Αυτό δείχνει ότι υπάρχει μια γενετική βάση που υποδεικνύει για το ποιοι τελικά θα αναπτύξουν καρκίνο και ποιοι καρδιοαναπνευστικά προβλήματα. Συνήθως περνούν περισσότερο από 10 χρόνια προκειμένου ένα υγιές κύτταρο να μεταμορφωθεί σε καρκινικό. Έτσι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου επιμένει για περισσότερο από μια δεκαετία από τότε που κάποιος θα διακόψει το κάπνισμα. Η διακοπή καπνίσματος θα μειώσει οριστικά το κίνδυνο θανάτου από καρκίνο πνεύμονος. Μετά από 10 χρόνια διακοπής καπνίσματος ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου μειώνεται στο 50% (6).

ΜΥΘΟΣ

Οι περισσότεροι βαρείς καπνιστές θα αναπτύξουν καρκίνο πνεύμονα;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι περισσότεροι καπνιστές θα αναπτύξουν καρκίνο πνεύμονα αλλά και μερικοί μη καπνιστές επίσης μπορούν.

ΣΧΟΛΙΟ

Όσο αφορά εκείνους τους ασθενείς που δεν είναι καπνιστές και ανέπτυξαν καρκίνο του πνεύμονα τονίζουμε τα εξής: Αυτή είναι μια ομάδα ασθενών που περιστασιακά ανέπτυξαν καρκίνο. Συχνά εμφανίζεται σε νεαρές γυναίκες που αναπτύσσουν ένα συγκεκριμένο είδος καρκίνου πνεύμονος που ονομάζεται βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα (6).

ΜΥΘΟΣ

Εάν δώσω προσοχή στα πιο πρώιμα προειδοποιητικά σημάδια του καρκίνου πνεύμονα (βήχα, δυσχέρεια στην αναπνοή, αιμόπτυση) θα μπορώ να διαγνώσω πρώιμα τον καρκίνο έτσι ώστε να κάνω ανάλογο θεραπευτικό χειρισμό;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Από την στιγμή που κάποιος θα παρουσιάσει κάποιο από τα κλινικά σημεία καρκίνου πνεύμονα, τότε ο καρκίνος δυστυχώς βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ένας από τους πιο δύσκολους καρκίνους στο να διαγιγνώσκεται έγκαιρα.

ΣΧΟΛΙΟ

Συνήθης σημεία και συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα:

A. Συμπτώματα από κεντρική ενδοβρογχική ανάπτυξη του πρωτοπαθούς όγκου

- Βήχας, αιμόπτυση, συριγμός, δύσπνοια λόγω απόφραξης, πνευμονίτιδα λόγω απόφραξης

B. Συμπτώματα από περιφερική ανάπτυξη του πρωτοπαθούς όγκου

- Πόνος λόγω διήθησης του υπεζωκότα και του θωρακικού τοιχώματος, βήχας, δύσπνοια, πνευμονικό απόστημα λόγω αποστηματοποίησης του όγκου.

Γ. Συμπτώματα που σχετίζονται με επέκταση του όγκου κατά συνέχεια ιστών στο θώρακα ή με μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

- Απόφραξη τραχείας, οισοφάγου και δυσφαγία, παράλυση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, βράγχος φωνής, παράλυση φρενικού νεύρου με ανύψωση του ημιδιαφράγματος και δύσπνοια. Παράλυση συμπαθητικών νεύρων με σύνδρομο Horner, προσβολή του 8^{ου} αυχενικού και 1^{ου} θωρακικού νεύρου με σύνδρομο Pancoast, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, περικαρδιακή και καρδιακή επέκταση με επακόλουθο επιπωματισμό, αρρυθμία, ή καρδιακή ανεπάρκεια, λεμφική απόφραξη με υπεζωκοτική συλλογή, λεμφαγγειακή διασπορά στους πνεύμονες και δύσπνοια.

Δ. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

- Σχετιζόμενα με ΜΚΠ:

Σύνδρομο απόσφορης έκκρισης ADH, ACTH

Σύνδρομο Eaton–Lambert, γυναικομαστία

- Σχετιζόμενα με ΜΜΚΠ

Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια και πληκτροδακτυλία, μη μεταστατική υπερασβεστιαμία, νεφρωτικό σύνδρομο.

- Σχετιζόμενα και με ΜΚΠ και ΜΜΚΠ

Υπερπηκτικότητα, υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, υποξεία νευρωτική μυελοπάθεια, ακανθωτική μελανοδερμία (6).

ΜΥΘΟΣ

Εάν κάποιος κάνει μια ακτινογραφία θώρακος μερικούς μήνες πριν, μπορεί να διαγνωσθεί ο καρκίνος του πνεύμονα νωρίς;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα ξεκινά μια δεκαετία πριν ακόμα γίνει εμφανής στην ακτινογραφία. Τα κλινικά σημεία που μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες πριν την διάγνωση συνήθως δεν είναι σημαντικά έτσι ώστε να προσδιορίσουν τη νόσο.

ΣΧΟΛΙΟ

Από την στιγμή που θα αναπτυχθεί καρκίνος στον πνεύμονα, αυτός τείνει να εξαπλωθεί στους λεμφαδένες ή σε άλλες απομακρυσμένες περιοχές και αυτό μπορεί να γίνει είτε σύγχρονα με την ανάπτυξη του πρωτοπαθούς όγκου, είτε αργότερα. Οι πιο κοινές μεταστατικές εστίες είναι ο εγκέφαλος, οστά, ήπαρ, επινεφρίδια. Όταν ο κλινικός ιατρός με την φυσική εξέταση ή άλλα διαγνωστικά μέσα ανακαλύψει καρκίνο του πνεύμονα, τότε αυτός είναι τουλάχιστον 1cm σε μέγεθος και τότε λέμε ότι περιέχει 1.000.000 καρκινικά κύτταρα. Ο χρόνος που μεσολαβεί για αυτόν τον καρκίνο για να μεγαλώσει από 1/2cm σε 1cm είναι περίπου 3 έως 5 μήνες (6).

ΜΥΘΟΣ

Όλοι οι όζοι που είναι ορατοί στην ακτινογραφία θώρακος είναι καρκινοματώδεις;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι όζοι του πνεύμονα μπορεί να οφείλονται σε πολλά πράγματα. Μερικοί μπορεί να είναι πρωτοπαθείς κακοήθειες και άλλοι μεταστατικοί από κάποια άλλη πρωτοπαθή εστία. Υπάρχει ωστόσο ένας αριθμός καλοήθων μη καρκινοματώδων βλαβών συμπεριλαμβανομένου περιοχών παλιών τραυματισμών (κοκκιώματα), καλοήθων όγκων (αιματώματα) και άλλων λοιμωδών αιτιών. Η πλειονότητα τέτοιων καλοήθων βλαβών μένει αμετάβλητη για περισσότερο από ένα χρόνο στην ακτινογραφία θώρακος. Έτσι κρίνεται σκόπιμη η αναγκαιότητα προσκόμισης παλαιότερων ακτινογραφιών προς συγκριτικό έλεγχο.

ΣΧΟΛΙΟ

Ο μονήρης πνευμονικός όζος αποτελεί μια αρκετά συχνή κλινική οντότητα, η οποία απαιτεί ειδική διαγνωστική προσέγγιση, τέτοια που αφενός θα μεγιστοποιείται η πιθανότητα διάγνωσης καρκίνου και αφετέρου θα ελαχιστοποιείται η πιθανότητα να πραγματοποιηθούν άσκοπα επεμβατικές μέθοδοι. Γενικά τα χαρακτηριστικά ενός μονήρους πνευμονικού όζου είναι τα εξής:

- Μάζα μεγέθους ≤ 4 εκ. στην περιφέρεια του πνεύμονα χωρίς συνυπάρχουσα ατελεκτασία ή πυλαία μεγέθυνση
- Ασυμπτωματικός ασθενής
- Φυσιολογική φυσική εξέταση
- Φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων 5 αρνητικών κυτταρολογικών εξετάσεων πτυέλων.

Από όλες τις περιπτώσεις των μονήρων πνευμονικών όζων, το 30–40% αποδεικνύεται καρκίνος, 50% κοκκιώματα, 5% αμαρτώματα και 4% αποτελούν μεταστατική εστία εξωπνευμονικού νεοπλάσματος. Ο κίνδυνος κακοήθειας ενός τέτοιου πνευμονικού όζου εξαρτάται από ορισμένους παράγοντες όπως ηλικία του ασθενούς, ιστορικό καπνίσματος, παρουσία αποτιτανώσεων (6).

ΜΥΘΟΣ

Εάν η ακτινογραφία θώρακος είναι αρνητική, αποκλείεται η ύπαρξη καρκίνου;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Πολλές φορές η ακτινογραφία θώρακος δεν κάνει εμφανή την κακοήθη βλάβη η οποία μπορεί να κρύβεται πίσω από πλευρές ή αγγεία.

ΣΧΟΛΙΟ

Έχει ακόμα αποδειχθεί σε μεγάλες μελέτες μαζικού ελέγχου πληθυσμού υψηλού ρίσκου ότι ο συχνός έλεγχος με ακτινογραφία θώρακος και κυτταρολογική πτυέλων δεν έχει δώσει πρώιμες διαγνώσεις τέτοιες που να αυξάνουν την επιβίωση στον καρκίνο του πνεύμονα (6).

ΜΥΘΟΣ

Ο χειρουργός λειο ότι έχει αφαιρέσει όλο τον καρκίνο.

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Όταν πρόκειται για πολύ πρώιμο και πολύ μικρό καρκίνο μπορεί να είναι και εφικτό. Στην μεγάλη πλειοψηφία όμως των περιπτώσεων αυτό δεν είναι πραγματικότητα δηλαδή υπάρχει υπολειπόμενη νόσος μετά το χειρουργείο. Έτσι πρέπει να γίνεται σωστή σταδιοποίηση της νόσου και μετεγχειρητικά προκειμένου να αποφασισθεί το είδος της περαιτέρω θεραπείας π.χ. χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία.

ΣΧΟΛΙΟ

Η σταδιοποίηση στον καρκίνο του πνεύμονα παίζει πολύ σπουδαίο ρόλο, προκειμένου να αποφασιστεί ο σωστός θεραπευτικός χειρισμός. Σήμερα χρησιμοποιείται το TNM σύστημα, όπου ομαδοποιώντας το μπορούμε να σταδιοποιήσουμε σωστά τον καρκίνο του πνεύμονα (10) λαμβάνοντας δε μαζί υπόψη και τους γονιδιακούς παράγοντες του προηγούμενου κεφαλαίου.

ΜΥΘΟΣ

Η χημειοθεραπεία δεν πρέπει να γίνεται στον ασθενή με προχωρημένο καρκίνο πνεύμονα;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην χημειοθεραπεία που αφορά τον καρκίνο του πνεύμονα. Διάφοροι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί μπορεί να αυξήσουν την επιβίωση σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη νόσο και να βελτιώσουν σοβαρά την ποιότητα ζωής (3,5,11,12,13).

ΣΧΟΛΙΟ

Ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος πνεύμονα αντιπροσωπεύει το 1/3 των ασθενών που παρουσιάζονται για πρώτη φορά. Κλασικά σαν τοπικά προχωρημένος καρκίνος του πνεύμονα ορίζεται ο καρκίνος που εξακολουθεί να περιορίζεται στο θώρακα, είναι πρακτικά μη χειρουργήσιμος και τεχνικά μπορεί να συμπεριληφθεί σε ένα ακτινοθεραπευτικό πεδίο. Περιλαμβάνει ετερογενείς ομάδες ασθενών με διαφορετική φυσική ιστορία, κλινική πορεία, πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Σύμφωνα με την τροποποίηση του 1997 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο πνεύμονα θεωρούνται εκείνοι με στάδιο III_A (T₁₋₃N₂M₀ 5ετή επιβίωση 10–30%) και III_B (κάθε T₄ κάθε N₃, M₀ 5ετή επιβίωση 10%). Η νόσος T₃N₀ δεν θεωρείται πλέον III_A και έχει μετακινηθεί στο II_B στάδιο. Η ριζική εξαίρεση της νόσου σε ασθενείς χωρίς N₂ επιφέρει 5ετή επιβίωση τουλάχιστον στο 50% των ασθενών. Όταν όμως η νόσος είναι N₂ τότε λιγότερο του 20% των ασθενών θα επιζήσουν επί 5 χρόνια (14). Είναι σαφές λοιπόν ότι τουλάχιστον για την N₂ νόσο που συνοδεύεται από τόσο δυσμενή πρόγνωση λόγω κυρίως της γρήγορης εμφάνισης των μεταστάσεων χρειάζεται και συστηματικός χειρισμός. Η ανάγκη για εφαρμογή συστηματικής χημειοθεραπείας είναι προφανής. Η εφαρμογή της προεγχειρητικά προσφέρει ορισμένα πλεονεκτήματα όπως σμίκρυνση του αρχικού όγκου, μετατροπή ενός ανεγχείρητου όγκου σε χειρουργήσιμο, αύξηση της επιβίωσης. Σύμφωνα με μελέτες η προεγχειρητική χημειοθεραπεία στους ασθενείς με στάδιο III_AN₂ νόσο μπορεί να αυξήσει την 5ετή επιβίωση στο 30–50% εφόσον χρησιμοποιηθεί αγωγή βασισμένη στην πλατίνα και κατ' επέκταση στις ταξάνες (15,16,17).

ΜΥΘΟΣ

Ο μόνος αληθινά θεραπευμένος καρκίνος πνεύμονα είναι το μικροκυτταρικό καρκίνωμα ακόμα και αν αυτός έχει ταχύτατη ανάπτυξη;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Από στάδιο σε στάδιο ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα συμπεριφέρεται το ίδιο όπως και το μη μικροκυτταρικό. Αυτό οφείλεται στην πρόοδο που έχει γίνει στην χημειοθεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος και στη στασιμότητα όσο αφορά την θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος.

ΣΧΟΛΙΟ

Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα που περιλαμβάνει τους ιστολογικούς υπότυπους του πλακώδους, του άδενου και του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος, αντιστοιχεί στο 80% του συνόλου των περιπτώσεων βρογχογενούς καρκίνου. Στους ασθενείς αυτούς η ετήσια επιβίωση με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή δεν ξεπερνά το 10% (1). Η χημειοθεραπεία σαν συστηματική θεραπεία αποτελεί την μοναδική ελπίδα αντιμετώπισης των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, δεν θα πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι επί του παρόντος δεν θεραπεύει το μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Πενταετής επιβίωση των ασθενών που χειρουργούνται με ΜΜΚΠ είναι για τα στάδια I_A I_B II_A και II_B 70%, 60%, 60% και 50% αντίστοιχα (14). Τα ποσοστά αυτά κρίνονται ικανοποιητικά αν και το 30% θα υποτροπιάσει μέσα σε δύο χρόνια (18). Στα στάδια αυτά, δεν υπάρχει επαρκής γνώση και εμπειρία ακόμα ώστε να προσδιοριστεί η αξία της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας (19). Στο στάδιο III_A η προεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι επωφελέστερη συγκρινόμενη με την εγχείρηση μόνο (20,21,22). Η προεγχειρητική συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία ίσως καταστήσει την εγχείρηση μη αναγκαία (23). Στο στάδιο II_A και III_B ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας είναι ο πλέον αποτελεσματικός και η αποτελεσματικότητα είναι ιδιαίτερα εμφανής όταν ο συνδυασμός είναι σύγχρονος (13, 24,25,26,27,28). Στο στάδιο IV, η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και κυρίως σε συνδυασμό με τα νέα φάρμακα, βελτιώνει τις ανταποκρίσεις, μέση επιβίωση, ετήσια επιβίωση και ποιότητα ζωής (3,11,29,30,31,32). Τα αποτελέσματα αυτά, είναι κυρίως εμφανή σε ομάδες ασθενών με καλή φυσική κατάσταση κατά την αρχική θεραπευτική προσέγγιση.

ΜΥΘΟΣ

Κάθε πόνος που παρουσιάζεται μετά από θεραπεία για καρκίνο πνεύμονος πρέπει να θεωρείται σημείο υποτροπής νόσου;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Ο καρκίνος τους πνεύμονα μπορεί να υποτροπιάσει σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος είναι ηλικιωμένοι και ο πόνος που προβάλλουν μπορεί να είναι ο κοινός πόνος της ηλικίας των άνω των 39 χρόνων. Η παρουσία όμως νέων συμπτωμάτων, η αυξανόμενη έντασή τους ή η ανεξήγητη απώλεια βάρους μπορεί να είναι σημεία υποτροπής νόσου.

ΣΧΟΛΙΟ

Ο ογκολογικός ασθενής που πάσχει από καρκίνο πνεύμονα είναι συνήθως ασθενής άνω των 40 χρόνων και συνέπεια αυτού μπορεί να συνυπάρχουν διάφορες άλλες παθήσεις όπως π.χ. εκφυλιστική νόσος, αγγειακή νόσος, καρδιοαναπνευστική νόσος κ.λ.π. γι' αυτό κάθε σύμπτωμα πρέπει να αξιολογείται από τον κλινικό ιατρό Ογκολόγο και να κατευθύνεται ανάλογα (6).

ΜΥΘΟΣ

Είμαι βαρύς καπνιστής αλλά αν παίρνω υψηλές δόσεις βιταμινών ή αντιοξειδωτικών μπορώ να εμποδίσω την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση αντιοξειδωτικών ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου. Λίγα όμως είναι γνωστά για την αλληλεπίδραση της διαίτας στην ανάπτυξη καρκίνου.

ΣΧΟΛΙΟ

Διάφορες μελέτες με ρετινοϊκό οξύ (vitA) υπόσχονται μια μείωση στην επίπτωση του καρκίνου, αν και αυτό αποτελεί αντικείμενο κλινικών μελετών. Διάφορες μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι η χορήγηση παραγόντων vitA σε ασθενείς που έχουν χειρουργηθεί για καρκίνο πνεύμονα, δείχνουν ότι ελαττώνεται η πιθανότητα ανάπτυξης ενός δεύτερου καρκίνου πνεύμονα. Δύο μεγάλες μελέτες στις Η.Π.Α. και Φιλανδία δείχνουν ότι καπνιστές που πήραν β-καροτένιο σαν μέρος προληπτικής θεραπείας έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου πνεύμονα ή πρόιμου θανάτου από ότι αυτοί που δεν πήραν. Όλα αυτά δείχνουν πόσο λίγο τελικά γνωρίζουμε την δράση αυτών των παραγόντων. Ένα άλλο αντιοξειδωτικό όπως το Selenium που φαίνεται να αναστέλλει την εμφάνιση καρκίνου δέρματος, μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της συχνότητας καρκίνου πνεύμονα. Μελέτες που να επιβεβαιώνουν το παραπάνω βρίσκονται σε εξέλιξη (33,34,35).

ΜΥΘΟΣ

Ο καρκίνος μου υποτροπίασε και δεν υπάρχει τρόπος να τον σταματήσω;

ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Στην πραγματικότητα ο καρκίνος ίσως να μην υποτροπίασε. Και αν ακόμα είναι έτσι, υπάρχει αισιοδοξία συνέπεια του συνδυασμού των νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων από ότι στο πρόσφατο παρελθόν. Στο μέλλον περισσότερα υποσχονται οι γονιδιακοί συνδυασμοί (7,8,36).

ΣΧΟΛΙΟ

Είναι γεγονός ότι επί υποτροπής καρκίνου πνεύμονα τα περιθώρια θεραπευτικών χειρισμών είναι περιορισμένα. Όμως αυτό δεν σημαίνει ότι η υπάρχουσα γνώση δεν μας εφοδιάζει με όπλα, όπως χημειοθεραπεία, νέοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και παρηγορητική ακτινοθεραπεία και πλήρης υποστηρικτική αγωγή που μπορούν να παρατείνουν σοβαρά την επιβίωση αλλά και να βελτιώσουν τα μέγιστα την ποιότητα ζωής τους.

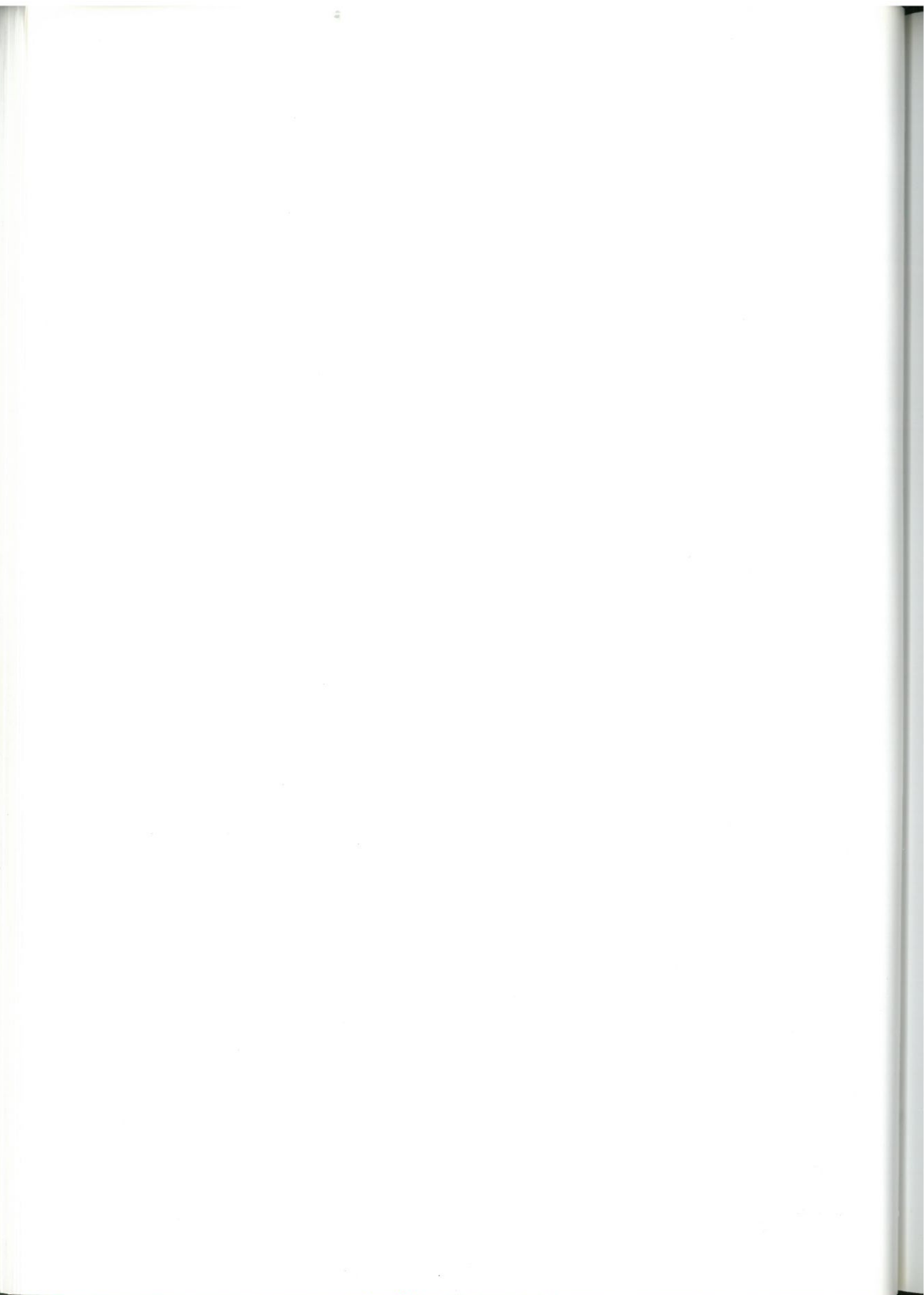
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics 1998, *Cancer J Clin* 486–489, 1998.
2. Non Small Cell lung Cancer collaborative Group: Chemotherapy in non small cell lung cancer: Meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br. Med J* 311: 899–909, 1995.
3. P. Ginopoulos, K. Spyropoulos, D. Kardamakis, D. Dougenis, A. Onyenadum, C. H. Gogos, E. Solomou, K. Chrysanthopoulos. Advanced non-small cell lung cancer chemotherapy: a randomized trial of two active regimens (MVP and PE). *Cancer Letters* 119, 1997: 241–247.
4. Billingham LS, Cullen MH, Woods J, et al. Mitomycin, Ifosfamide and Cisplatin in non small cell lung cancer. Results of a randomized trial evaluating palliation and quality of life. (abstract) *Lung cancer* 18 (Suppl 1): 9, 1997.
5. P. Ginopoulos, N. S. Mastronikolis, J. Giannios, A. Karana, T. Papadas, V. Alivissatos, N. Apostolopoulos, S. Rathossis and F. Karvelas. Paclitaxel and Carboplatin in advanced non small cell lung cancer: a phase II study. *Eur. J. Oncol.* Vol.4, n.1, pp. 15–20, 1999.
6. G. Bonadonna, G. Robustelli Della Cuna. 6^{ta} *Medicina Oncologica*, Masson Edittori, Milano, Italy, 1999.
7. Giannios J., Ginopoulos P. Rhu Mab AntiHER/neu pegylated immunoliposomes with incorporated vinorelbine tartrate induces p53 independent PCD and ADDC in chemoresistant NSCLC. *Proc Am. Soc. Cl. Oncol.* (1950) Vol 18, 1999.
8. Giannios J., Ginopoulos P. Adm of vinorelbine encapsulated in anti – HER2 bearing immunoliposomes induces p53 indept. PCD in chemoresistant NSCLC via activation of MEKK1 /SEK1/JNK/API pathw. *Proc Eur Cancer Conference* (1044) vol 35 1999.
9. Giannios J., Michailakis E, Ginopoulos P. Anti Her2 Mab plus calicheamicin immunoconjugate linked on liposomal vinorelbine tartrate induces ADCC and apoptosis in HER 2 positive NSCLC. *Lung Cancer* Vol. 29 Supl. 1, 2000 p.p.121.
10. Mountain CF., Lib Shitz HL, Hermes KE. *Lung Cancer, A hand book for staging imaging and lymph node classification*, 1999.

11. P. Ginopoulos, K. Spiropoulos, G. Patriarcheas, I. Daras, K. Solomou, B. Paraskevas, F. Karvelas, S. Rathosis. Alternating chemotherapy (CEV-PE) treatment of extensive stage small cell lung cancer. *Eur. J. Oncology*, 1997, vol.2, n1, p.p.1-5
12. P. Ginopoulos, K. Spiropoulos, A. Onyenadum, V. Siabi, D. Papalexatos, V. Alivizatos, N. Apostolopoulos, F. Karvelas. Advanced non small cell lung cancer combination chemotherapy with mitomycin, vindesine and cis platin (M.V.P.). *Eur. J. Oncology*, 1997, vol.2, n3, pp239-243.
13. P. Ginopoulos, J. Giannios, N. S. Mastronikolis, A. Karana, V. Siabi, F. Karvelas, S. Rathosis, N. Apostolopoulos, A. Mastorakou. A phase II study with vinorelbine, gemcitabine and cis platin in the treatment of patients with stage IIIb-IV NSCLC. *Lung Cancer* 23 (1999):31-37.
14. Mountain CF. Revisions in the international System for staging lung cancer. *Chest* III: 1710-1717, 1997.
15. Rosel R, Gomez - Codina J, Campsc, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl. J Med* 330: 153-158, 1994.
16. Edelman MJ, Gandara OR. Promising new agents in the treatment of non small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 37: 385-393, 1996.
17. Belani CP, Aisner S, Day R, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy for locally advanced non small cell lung cancer: Three year follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 448a, 1997 (abstr. 1608).
18. Thomas P, Rubinstein L. The Lung Cancer Study Group: Cancer recurrence after resection. T₁N₀ non-small cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 49: 242-247, 1990.
19. Pisters K, Kriss M, Bunn P, et al. Induction paclitaxel /carboplatin in early stage non small cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 24 (suppl 12): 41-44, 1997.
20. Martini N, Kriss ME, Flehinger BJ, et al. Preoperative Chemotherapy for stage III_A (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 55: 1365-1374, 1993.
21. Rosell R, Gomez-Codina J, Comps R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with NSCLC. *N Engl J Med* 330:153-158, 1994

22. Roth JA, Fossella F, Kamoki R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery alone in resectable stage III_A non small cell lung cancer. *J. Natl Cancer Inst* 86: 673–680, 1994.
23. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages III_A N2 and III_B non small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13: 1880–1892, 1995.
24. Schaake –Koning C, Van Pen Bogaert N, Palesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 326:524–530, 1992.
25. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyper fractionated radiation therapy with or without concurrent low–dose daily carboplatin/etoposide for stage III non small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 14:1065–1070, 1996.
26. Takada Y, Furuse K, Fu Knoka M, et al. A randomized phase III study of concurrent versus sequential radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. Preliminary analysis. *Lung cancer* 18 (suppl 1): 76–77, 1997.
27. Choy H, Akerly W, Safran H, et al. Phase I trial of outpatient weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:2682–2686, 1994.
28. Greco FA, Stroup SL, Grany J. R et al. Paclitaxel in Combination chemotherapy with radiotherapy in patients with unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncology* 14: 1642–1648, 1996.
29. Non small cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non–small cell lung cancer: Meta–analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 311: 899–909, 1995.
30. Bunn PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non small cell lung cancer; A review of the literature and future directions. *Clin cancer Res* 4: 1097–1100, 1998.
31. Bunn PA. The expanding role of cisplatin in the treatment of non–small cell lung cancer. *Semin Oncol* 16(Suppl 6): 10–21, 1989.

32. Chang AY, Kim K, Glick J et al. Phase II study of taxol, merbarone and piroxantrone in stage IV non-small cell lung cancer. The Eastern Cooperative Group results. *S Natl Cancer Inst* 85: 388–394, 1993.
33. Recchi F, Sica G, De Filippis S, Rosselli M, Saggio G, Guerriero G, Pompili P, Rea S. Cisplatin, vindesine, mitomycin –C and 13-cis retinoic acid in the treatment of advanced non small cell lung cancer. A phase II pilot study. *Anticancer Res*; 20 (3B): 1985–90, 2000.
34. Kurie JM, Lee JJ, Khun FR, Maoa Morice RC, Lee JJ, Walsh GL, Broxson A, Lippman SM, Rojy, Kemp BL, Lin D, Fritsche HA, Xu X, Lotan R, Hong WK. N-(4-hydroxyphenyl) vefinamide in the chemoprevention of squamous metaplasia and dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res Ang*; 6(8): 2973–9, 2000.
35. Van Zandwing KN, Dalesio O, Pastrino U, de Vries N, van Tinteren H. Euroscan, 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.
36. J.Giannios and P.Ginopoulos. Induction of PCD in chemoresistant NSCLC after combined administration of cytostatic paclitaxel, cytotoxic etoposide and colloidal plasmid PCB6+WTP53. *Proc. Inter. Canc. Cong.* 1998 p.p. 669–678.



Χειρουργική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Πνεύμονα

Νικόλαος Αποστολόπουλος
Παναγιώτης Γεωργακόπουλος
Φώτης Καρβελάς
Δημήτριος Φελέκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα αναφέρεται ότι πραγματοποιήθηκε περί το 1848 από τον Haidenhain. (1) Λίγο αργότερα ο Pean (1895) ανακοίνωσε την πραγματοποίηση εξαίρεσης πνεύμονα και θωρακικού τοιχώματος σε ασθενή με διηθητικό πνευμονικό καρκίνο. (2)

Πειραματικά πνευμονεκτομές σε κουνέλια είχαν πραγματοποιήσει ο Gluck το 1881 (3) και ο Biondi το 1882 (4) επισημαίνοντας προβλήματα σύγκλεισης του βρόγχου και του εναπομείναντος νεκρού χώρου.

Πνευμονεκτομή για καρκίνο του πνεύμονα επιχείρησε το 1910 ο Kummel (5) που απέκλεισε την πύλη αλλά άφησε τις λαβίδες ενδοθωρακικά με αποτέλεσμα ο ασθενής να καταλήξει μετά 6 ημέρες.

Λίγο αργότερα, το 1922 ο Hinz (6) επεχείρησε πνευμονεκτομή με ξεχωριστή απολίνωση των αγγείων της πύλης. Την πρώτη επιτυχή πνευμονεκτομή ανακοίνωσε ο Graham (7) το 1933 με απολίνωση των στοιχείων «en block» και θωρακοπλαστική και την ίδια χρονιά ο Reinhoff (8) έδωσε το όνομά του στην τεχνική που εφαρμόζεται και σήμερα, πραγματοποιώντας πνευμονεκτομή με ξεχωριστή απολίνωση τριών κυ-

ρίων αγγείων και συρραφή του κύριου βρόγχου. Η πνευμονεκτομή ως επέμβαση εκλογής στον καρκίνο του πνεύμονα καθιερώθηκε περί το 1940.

Λοβεκτομές ωστόσο είχαν επιχειρήσει αρκετοί χειρουργοί πολύ νωρίτερα, ο Davies το 1912 (9), ο Brunn το 1929 (10), αλλά η πρώτη ανακοίνωση επιτυχούς λοβεκτομής και επιβίωσης του ασθενούς πέραν της διετίας, ανακοινώθηκε το 1930 από τους Allan και Smith (11) ενώ ο Churchill το 1933 ανακοίνωσε καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης μετά δεξιά μέση και κάτω λοβεκτομή (12).

Το 1939 οι Churchill, Besley εφαρμόζουν χωριστή απολίνωση σε λοβεκτομή και τμηματεκτομή (13) ενώ ο Allison το 1946 περιγράφει την «ριζική πνευμονεκτομή» (14) και ο Price-Thomas το 1947 ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε εκτομή «δίκην περιχειρίδος» (sleeve resection) για βρογχικό αδένωμα δεξιού κύριου βρόγχου (15). Η εκτομή της τρόπιδας αναφέρεται από τους Thompson (16) και Mathey et al (17) το 1966.

Από τα μέσα της 10ετίας του '50 ωστόσο η πνευμονεκτομή δεν θεωρείται χειρουργική επέμβαση εκλογής σε καρκίνο του πνεύμονα αφού καθιερώθηκαν άλλες τεχνικές όπως η λοβεκτομή καθώς και οι τμηματεκτομή ή σφηνοειδείς εκτομές σε περιφερικούς όγκους ή για ασθενείς με επηρεασμένη γενική κατάσταση ή με μειωμένες λειτουργικές εφεδρείες, καταστάσεις απαγορευτικές για εκτεταμένες επεμβάσεις. Από το 1958 ήδη ο Jensek (18) πραγματοποιούσε τμηματικές εκτομές σε περιφερικούς όγκους ενώ την τελευταία 15ετία έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον των θωρακοχειρουργών για τμηματικές και μικρότερες εκτομές (wedge resection, lumpectomy κ.λ.π.) σε καρκίνο T1N0 (19, 20).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Στον χειρουργήσιμο καρκίνο του πνεύμονα πρέπει να τηρούνται από τον χειρουργό οι εξής βασικές αρχές:

- Πλήρης εξαίρεση του όγκου και της ενδοπνευμονικής λεμφικής οδού
- Προσοχή κατά τους χειρισμούς για να μην προκληθεί διασπορά
- Να προτιμάται η «en block» εξαίρεση με παρακείμενους ύποπτους ή διηθημένους ιστούς
- Τα όρια της εκτομής να αξιολογούνται με αποστολή ταχείας βιοψίας από χείλη βρόγχου, αγγείων και άλλων ανατομικών στοιχείων που γειτνιάζουν με τον όγκο

- Να εξαιρούνται όλοι οι προσπελάσιμοι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες και να αποστέλλονται για ιστολογική εξέταση

Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί θεραπεία εκλογής στον ΜΜΚΠ και κυρίως στα στάδια I και II ενώ από το στάδιο III μόνο η υποομάδα IIIa επιδέχεται χειρουργική αντιμετώπιση, εφόσον το αποδεχτεί ο ασθενής και το επιτρέπουν η καρδιακή και αναπνευστική του λειτουργία.

Η σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ γίνεται πλέον με την αναθεωρημένη μορφή του TNM όπως καθιερώθηκε το 1997 έπειτα από πρόταση των Clinton Mountain και Naruke Tsuguo.

Οι εξετάσεις που πραγματοποιούμε για την διάγνωση της νόσου και την σταδιοποίησή της φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Διαγνωστικές εξετάσεις στον καρκίνο του πνεύμονα

1. Κλινική εξέταση
2. Βιολογικοί προσδιορισμοί (Αλκ. Φωσφατάση, Ασβέστιο ορού)
3. Ακτινογραφία θώρακος
4. Αξονική τομογραφία (ή μαγνητική) θώρακος
5. Βρογχοσκόπηση (ενδοσκόπηση, βρογχικό έκπλυμα, βιοψίες)
6. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου
7. Αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας
8. Σπινθηρογράφημα οστών
9. Θωρακοκέντηση για λήψη πλευριτικού υγρού, υλικού με λεπτή βελόνη (κυτταρολογική εξέταση)
10. Μεσοθωρακοσκόπηση – Πρόσθια θωρακοτομή
11. Θωρακοσκόπηση – VATS
12. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

Σύμφωνα με συστάσεις της ATS και ERS, σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση, ο βασικός διαγνωστικός έλεγχος περιλαμβάνει τις πέντε πρώτες εξετάσεις, ενώ δεν θεωρείται απαραίτητη η διενέργεια ακτινολογικής διερεύνησης για πιθανές απομακρυσμένες μεταστάσεις όπως αξονική εγκεφάλου-κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών, διότι εμπεριέχουν τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτε-

λεσμάτων (η αξονική εγκεφάλου 10–11% ψευδώς θετικά αποτελέσματα και μόνο 3% ικανότητα ανίχνευσης υποκλινικών μεταστάσεων!).

Παρά τα διαγνωστικά μέσα που διαθέτουμε, είναι παραδεκτό από θωρακοχειρουργούς (21) ότι ο καρκίνος του πνεύμονα υποεκτιμάται κατά την κλινική σταδιοποίηση γι' αυτό και πρέπει να εξαντλούνται όλα τα μέσα προκειμένου να καθορίζεται με ακρίβεια το στάδιο της νόσου. Σε χειρουργήσιμα περιστατικά, εκτός από το σύστημα TNM, ως προγνωστικά κριτήρια πρέπει να χρησιμοποιούνται η κυτταρολογική εξέταση εκπλύματος του υπεζωκότα και η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση μικρομεταστάσεων στους επιχώριους λεμφαδένες.

ΕΙΔΗ ΕΚΤΟΜΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Από τις κλασσικές τεχνικές αναφέρονται:

Τυπική πνευμονεκτομή: Διήθηση από όγκο ή λεμφαδένες στοιχείων πύλης, εντόπιση όγκου σε κύριο βρόγχο και σε απόσταση > 2 εκατοστά από κύρια τρόπιδα, διήθηση δύο λοβών. Μειονεκτήματα, το μεγάλο ποσοστό θνητότητας και οι μείζονες επιπλοκές (χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση κ.λ.π.).

Ριζική πνευμονεκτομή: Σε διήθηση εγγύς τμημάτων πνευμονικών αγγείων (ενδοπερικαρδιακή παρασκευή τους) ή σε διήθηση περικαρδίου.

Πνευμονεκτομή «δίκην περιχειρίδος» (sleeve pneumonectomy): Για εξαίρεση τρόπιδας σε όγκους T3 όπου αφαιρείται ο πνεύμονας με τη τρόπιδα και αναστομώνεται ο αντίθετος κύριος βρόγχος με την τραχεία (22). Παρουσιάζει υψηλή θνητότητα 11–20% και μικρότερη επιβίωση. Επιπλέκεται με επιμένουσα ατελεκτασία, σχηματισμό κοκκιώματος, στένωση βρόγχου, βρογχοϋπεζωκοτικό και βρογχοαγγειακό συρίγγιο.

Τυπική Λοβεκτομή: Χρησιμοποιείται κυρίως σε N0 και N1 νόσο που δεν απαιτείται πνευμονεκτομή, αφού η βλάβη περιορίζεται σε ένα λοβό ή απέχει >2 εκ. από το στόμιο του λοβαίου βρόγχου. Μπορεί να γίνει και διλοβεκτομή.

Λοβεκτομή «δίκην περιχειρίδος»: Εφαρμόζεται σε όγκους δεξιού άνω λοβού ή και άλλων λοβών με παραλλαγές, όταν ο όγκος εντοπίζεται στο στόμιο λοβαίου βρόγχου.

Τμηματεκτομή: Σε ασθενείς με περιφερικά εντοπιζόμενους όγκους, N0, όταν η αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς είναι επηρεασμένη. Επιπλέκεται με διαφυγή αέρα, βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο και εμπύημα.

Σφηνοειδής εκτομή: Σε περιφερικούς όγκους T1 και T2 σε ασθενείς με επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία. Αναφέρονται υψηλά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης, συγκρίσιμα με αυτά της λοβεκτομής σε ανάλογους ασθενείς (23).

Ογκεκτομή (Lumpectomy): Σπάνια χρησιμοποιείται, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και με επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία, για όγκους T1 ή T2N0.

Οι προαναφερθείσες τεχνικές εφαρμόζονται ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και το στάδιο της νόσου.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Στο ΜΜΚΠ, η επιλογή γίνεται ανάλογα με την κλινική σταδιοποίηση.

Στο στάδιο I, για λανθάνοντα καρκίνο, η χειρουργική εξαίρεση πραγματοποιείται εφ' όσον εντοπισθεί ο όγκος και κριθεί ότι δύναται να εξαιρεθεί. Οι όγκοι T1N0 και T2N0 (στάδια Ia και Ib) έχουν την καλύτερη πρόγνωση 5ετούς επιβίωσης με την προϋπόθεση ότι έχει πραγματοποιηθεί λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου (23). Αν ο όγκος έχει διάμετρο <1 εκ. ο λεμφαδενικός καθαρισμός θεωρείται περιττός και προτιμάται η θωρακοσκοπική λοβεκτομή (24). Ασθενείς με όγκο T1N0M0 και διάμετρο <3 εκ, κείμενο περιφερικά, έχουν 5ετή επιβίωση 80% όταν εξαιρεθούν. Η συνολική επιβίωση στο στάδιο I ανέρχεται στο 75–80% (24).

Στο στάδιο II, θεραπεία εκλογής αναφέρεται η λοβεκτομή και σπάνια απαιτείται διλοβεκτομή ή πνευμονεκτομή, λόγω θέσης του όγκου. Απαιτείται κι εδώ λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου επειδή αναφέρονται λανθάνουσες μεταστάσεις σε ποσοστό 20%. Η 5ετής επιβίωση ανέρχεται στο 40%. Σ' αυτό το στάδιο και την υποομάδα IIb περιελήφθη με την νέα ταξινόμηση και ο όγκος T3N0M0 γι αυτό και θα εξεταστεί ως ανεξάρτητη οντότητα ως προς την τεχνική που θα επιλεγεί.

Σε όγκους που διηθούν το θωρακικό τοίχωμα άλλοι προτιμούν εκτομή «en block» με αφαίρεση πλευρών κι άλλοι αρνούνται την εκτομή του όγκου. Σε εκτομή θωρακικού τοιχώματος τα ελλείμματα αποκαθίστανται με ειδικά υλικά.

Σε όγκους *Pancoast* (πρωτοπεριγράφηκε το 1932) αναφέρεται χειρουργική αντιμετώπιση μετά το 1953 (25) κι έκτοτε εφαρμόζεται προεγχειρητικά ακτινοθεραπεία, (3000–4000 cGy σε 2–3 βδομάδες) συνδυαζόμενη με χειρουργική εξαίρεση «en block» όγκου (λοβεκτομή) με το διηθούμενο θωρακικό τοίχωμα ή και παρα-

κείμενα όργανα (σπόνδυλοι, μέρος βραχιονίου πλέγματος). Η εμφάνιση συνδρόμου Horner, N2 ή N3 νόσου και η ατελής εξαίρεση του όγκου, αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες. Οι Muscalino et al (26) θεωρούν αντένδειξη χειρουργικής θεραπείας την διήθηση της 1^{ης} πλευράς, την ύπαρξη νόσου N2 και την διήθηση σπονδυλικού σώματος και μεγάλων αγγείων. Επίσης αμφισβητείται η χορήγηση προεγχειρητικά ΧΜΘ ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες χορήγησης προεγχειρητικά ΧΜΘ-ΑΚΘ. (27)

Στο στάδιο III του όγκου, όταν έχουμε N2 νόσο (IIIα) με μεταστάσεις στο μεσοθωράκιο, εφαρμόζεται χειρουργική εξαίρεση (30% χωρίς διήθηση λεμφαδένων μεσοθωρακίου) ή/και ακτινοθεραπεία. Πιο ευνοϊκή είναι η εξέλιξη των ασθενών με περιφερικούς όγκους και N2 νόσο. Σ' αυτούς τους ασθενείς έχει επιχειρηθεί η χορήγηση προεγχειρητικής (Neoadjuvant) χημειοθεραπείας και η επανασταδιοποίηση του όγκου ώστε σε μείωση ή εξάλειψη της N2 νόσου να επιχειρηθεί χειρουργική εξαίρεση και στη συνέχεια να επαναχορηγηθεί χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία όπως και σήμερα θεωρείται στάνταρ αγωγή.

Σε όγκους που διηθούν όργανα μεσοθωρακίου, (IIIβ) η πρόγνωση είναι κακή αφού τα 2/3 των ασθενών έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Κατάλληλοι για χειρουργείο είναι οι ασθενείς με N0 νόσο ενώ σε N1 ή v2 νόσο θετικά αποτελέσματα υπάρχουν με συνδυασμένη χορήγηση, προεγχειρητικά χημειοθεραπείας ή/ και ακτινοθεραπείας. Η παρουσία N3 ή T4 θεωρείται αντένδειξη για χειρουργείο. Όπου έχει επιχειρηθεί χειρουργική εξαίρεση, η θνητότητα ανέρχεται στο 25%. Σ' αυτούς τους ασθενείς επίσης έχει επιχειρηθεί από Ιάπωνες η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, με 10% πνευμονία ή οισοφαγίτιδα, σήμερα θεωρείται στάνταρ η νέο-επικουρική χημειοθεραπεία.

Στο στάδιο IV οι ασθενείς υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία, ενώ χειρουργήσιμοι είναι οι μονήρεις όγκοι με εγκεφαλική μετάσταση όπου αφαιρείται πρώτα η μετάσταση και ακτινοβολείτε κι έπειτα γίνεται εξαίρεση του όγκου. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν 5ετή επιβίωση 14-34%. Ανάλογα αντιμετωπίζεται και ο όγκος με μετάσταση στο επινεφρίδιο, με 5ετή επιβίωση 25-40% για νόσο T1-2, N0-1, ενώ σε v2 η επιβίωση μειώνεται στο 10%.

Εκτός από την εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου, χειρουργική ένδειξη εκτομής υπάρχει σε συνύπαρξη αποστήματος πνεύμονα, μαζικής αιμόπτυσης, διήθησης θωρακικού τοιχώματος ή διαπύηση του όγκου.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Στον μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΚΠ) γενικώς δεν επιχειρούνται χειρουργικές επεμβάσεις, επειδή θεωρείται γενικευμένη νόσος. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο πραγματοποιούνται χειρουργικές εξαιρέσεις μικροκυτταρικού όγκου στα πλαίσια επεμβάσεων διάσωσης, για όγκους που περιορίζονται στην πρωτοπαθή εστία μετά χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) ή που υποτροπιάζουν τοπικά μετά πλήρη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Γενικώς σε μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα η μη ύπαρξη νόσου στο μεσοθωράκιο, μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή στο χειρουργείο. Οι ενδείξεις χειρουργικής εξαίρεσης σε μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα περιορίζονται σε περιφερικές νομισματοειδείς βλάβες χωρίς ιστολογική ταυτοποίηση του όγκου,

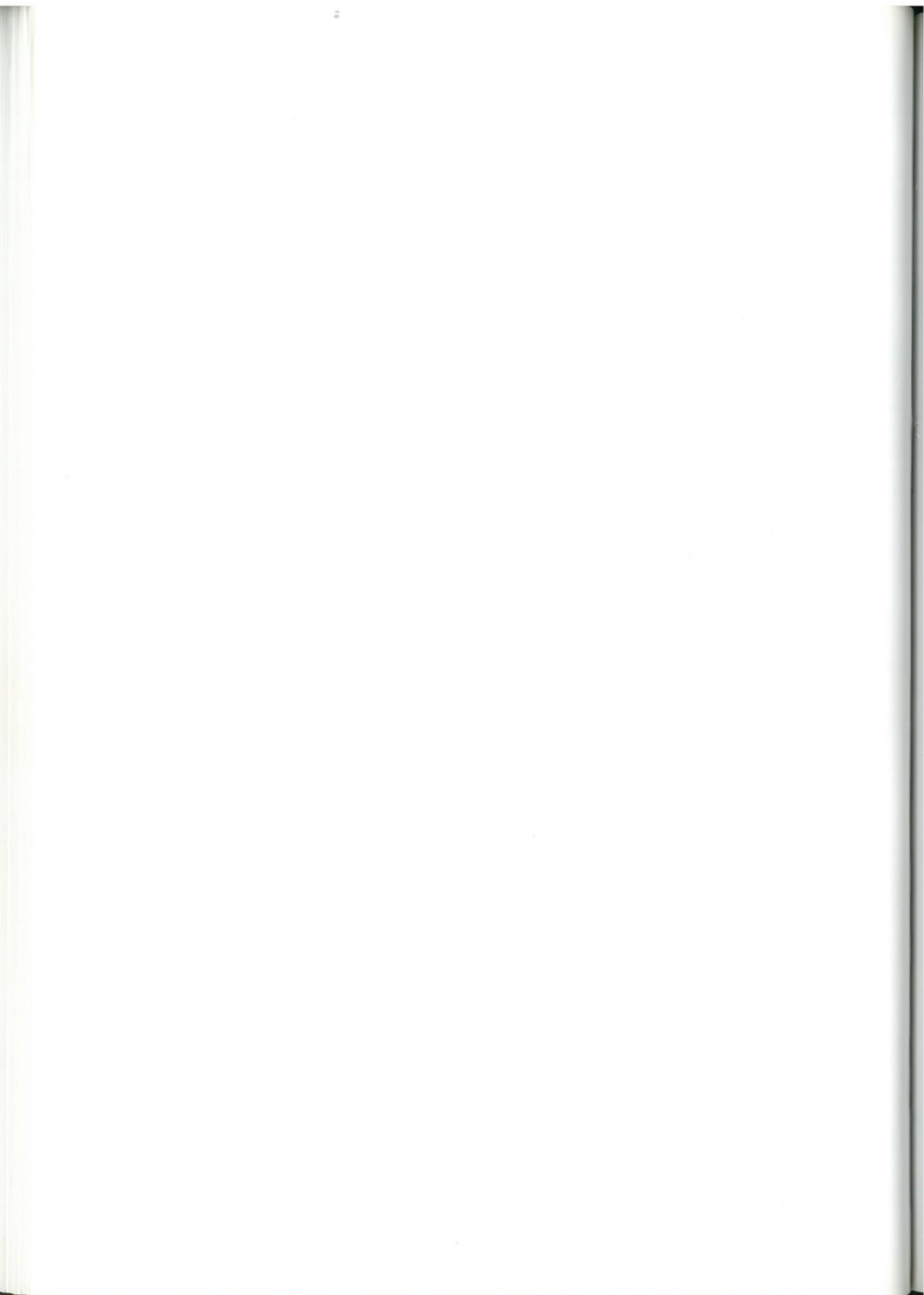
- ΜΚΠ σταδιοποιούμενος κατά TNM ως στάδιο I
- Βλάβες με μικτό ιστολογικό τύπο
- ΜΚΠ μη απαντών στη ΧΜΘ

Αν ένας ασθενής με ΜΚΠ πρέπει να οδηγηθεί στο χειρουργείο θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο να λάβει adjuvant ΧΜΘ ή / και ΑΚΘ.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. F. Sauerbrach. Die operation Entfeernung von Lungengeschwulste. Zentralbl Chir 1926;53:852-854.
2. J Pean Chirurgie des poumons. Discussion Ranc Chir Proc Verh Paris 1895;9:72-74.
3. T. Gluck. Experimenteller Beitrag zur Frage der Lungenextirpation Berlin Klin Wochenschr 1881;18:645-646.
4. D. Biondi. Extirpazione del polmone. G Internaz de S med 1882;4:759-760.
5. H Kummel. Proceedings of the 40th congress. Berlin, April 19-22, 1911. Verh Dtsch Ges Chir 1923;124:104-107.
6. R. Hinz. Totale extirpation der linken Lunge wegen brochial carcinoma. Arch Klin Chir 1923;124:104-107.
7. EA Graham, JJ Singer. Successgul removal of the entire lung for carcinoma of thw bronchus. JAMA 1933;101:1371-1374.
8. WF Reinhoff. Pneumonectomy. A preliminary report of operative technique in two successful cases. Bull Johns Hopkins hosp 1933; 53:390-392.
9. HM Davies. Recent advances in the surgery of the lung and pleura. Brit J Surg 1913-1914;1:228-231.
10. HB Brun. Surgical principles underlying one-stage lobectomy. Arch Surg 1929;18:490-496.
11. CA Allan, FJ Smith. Primary carcinoma of the lung with report of case treated with operation. Surg Gynecol Obstet 1932;55:151-155.
12. ED Churchill. The surgical treatment of carcinoma of the lung. J Thorac Surg 1933;2:254-261.
13. ED Churchill, HR Belsey. Segmental pneumonectomy in bronchiectasis. Ann Surg 1939;109:481-485.
14. PR Allison. Intrapericardial aproach to the lung root in the treatment of bronchial carcinoma by dissection pneumonectomy. J Thorac Surg 1946;15:99-104.
15. C Price-Thomas. Conservatie resection of the bronchial tree. J R Coll Surg Edinb 1956;1:169-171.

16. DT Tompson. Tracheal resection with left lung anastomosis following right pneumonectomy. *Thorax* 1966;21:560–563.
17. J mathey, JP Binet, JJ Galley et al. Tracheal ad tracheobronchial resection: technique and results in 20 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966;51:1–13.
18. RJ Jensik, LP Faber, FJ Milloy, DO Monson et al. Segmental resection of the lung cancer. A fifteen year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:563–572.
19. MI Perelman. Lumpectomy for lung cancer. *Chest (suppl)* 1986;89:336S–337S.
20. LE Errett, J Wilson, RC Chin, D Munroe. Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor risk patients. *J Thorac Cardiocasc Surg* 1985; 90:656–661.
21. Ε Σεψάς, Α. Λούλιας, Σ. Κάκαρης, Μ. Κωνσταντίνου, Π. Τόμος, Ι. Σκόττης Χειρουργική θεραπεία καρκίνου του πνεύμονα. ΠΝΕΥΜΩΝ (συμπλ. Τεύχος) Μάιος 2000, 13, 56–61.
22. C Kittle. Atypical resections of the lung bronchoplasties, sleeve resections and segmentectomies. Their evolution and present status. *Current problems in surgery* 1989;26:59–132.
23. M Oda, W Watanabe, J Shimizu, S Murakami, Y Ohta, et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non–small cell lung cancer:the role of systematic nodal dissection. *Lung cancer* 1998;22:23–30.
24. C. Konaka, N Ikeda, T Hiyoshi, K Tsuji, T Hirano, et al Peripheral non–small cell lung cancers 2.0 cm or less in diamete:proposed criteria for limited pulmonary resection based upon clinicopathological presentation. *Lung Cancer* 1998;21:185–191.
25. WM Chardak, JD MacCallum. Pancoast syndrome due to bronchogenic carcinoma: successful surgical removal and postoperative irradiation. *J Thorac Surg* 1953;25:402–412.
26. G Muscolino, M Valente, S Andreani. Pancoast tumors, clinical assessment and long term results of combined radiosurgical treatment. *Thorax* 1997;52:284–286.
27. FC Detterbeck. Pancoast (superior sulcus) tumors. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1810–1818.



ISBN 960-7620-17-8



9 789607 620170