



ΜΕΡΟΣ

I

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
& ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου στον καρκίνο του πνεύμονα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

1

Νίκος Τζανάκης, Ειρήνη Λαμπίρη

ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί πρωτεύον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως με αναλογίες επιδημίας και δείκτες που αυξάνουν ραγδαία τα επόμενα χρόνια. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο συχνή κακοήθεια όσον αφορά στην επίπτωση και θνησιμότητα. Κάθε χρόνο οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα ανέρχονται σε 1.350.000 και σε 1.180.000 οι θάνατοι σε όλο τον κόσμο. Η μεγαλύτερη συχνότητα απαντάται στην Ευρώπη και τη Νότιο Αμερική. Η σύγκριση με τους άλλους τύπους καρκίνου είναι καταλυτική καθώς ο καρκίνος του πνεύμονα ευθύνεται για το 18% της συνολικής θνησιμότητας από όλους τους καρκίνους συνολικά.

Στις αρχές του 20ου αιώνα ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν σπάνιος, ωστόσο η αύξηση του αριθμού των καπνιστών, η έκθεση σε καινούργιους παράγοντες και η επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής οδήγησε στο να αποτελεί στο τέλος του ίδιου αιώνα μία από τις πιο βασικές αιτίες θανάτου. Τη δεκαετία του '90 βρισκόταν στη 10η θέση των αιτίων θνησιμότητας και πρόκειται να ανέλθει στην 5η θέση στο τέλος του 2020. Στους άντρες παρατηρείται τα τελευταία 20 έτη μία σταθεροποίηση έως και πτωτική τάση, ιδίως στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στις γυναίκες συνεχίζεται η αυξητική πορεία γεγονός συνδεδεμένο άμεσα με τις αλλαγές στην καπνιστική συνήθεια μεταξύ των δύο φύλων. Η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα στις χώρες όπου έχει μειωθεί το κάπνισμα, όπως στις Η.Π.Α., έχει αρχίσει να μειώνεται σε πρώην καπνιστές. Η επίπτωση αυξάνει ραγδαία σε αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Κίνα, εξαιτίας της αύξησης της κατανάλωσης των τσιγάρων.

Δυσάρεστα είναι και τα δεδομένα για τον ελλαδικό χώρο, καθώς πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η Ελλάδα έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα σε ηλικίες κάτω των 45 ετών, από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Γεγονός που αποδόθηκε στη συχνή έναρξη του καπνίσματος πριν τα 18 έτη. Κάθε χρόνο πεθαίνουν στη χώρα μας 7.000 άνθρωποι από καρκίνο του πνεύμονα, 90% των οποίων είναι καπνιστές.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από ό,τι δείχνουν τα παραπάνω επιδημιολογικά στοιχεία δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο καθεξοχήν παράγοντας κινδύνου είναι το κάπνισμα. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζουν ότι οι καπνιστές διατρέχουν 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν. Ο κίνδυνος αυξάνει με τα έτη καπνίσματος και τον αριθμό κατανάλωσης τσιγάρων ανά ημέρα. Μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση του κινδύνου αυξάνει περισσότερο με τη διάρκεια παρά την ημερήσια ποσότητα χρήσης καπνού. Επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα αποτελεί η πρόωρη έναρξη του καπνίσματος.

Οι αλλαγές των τσιγάρων που έχουν γίνει από τις καπνοβιομηχανίες τα τελευταία 50 έτη, όπως η προσθήκη φίλτρων, μείωση της περιεκτικότητας σε πίσσα και νικοτίνη δεν επέφεραν κανένα όφελος στη μείωση του κινδύνου. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανόν στην αλλαγή του τρόπου εισπνοής του καπνού, με αποτέλεσμα να απορροφούνται εφάμιλλες ή και μεγαλύτερες ποσότητες καρκινογόνων ουσιών. Αντίθετα μάλιστα φαίνεται ότι αυτές οι αλλαγές ευθύνονται για μια σειρά διαφοροποιήσεις τόσο στη συχνότητα του καρκίνου όσο και στους ιστολογικούς τύπους του. Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε αλλαγή

στη συχνότητα που απαντώνται οι ιστολογικοί τύποι. Τα καρκινώματα που προέρχονται από πλακώδη κύτταρα δεν είναι πλέον ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος· αυξήθηκαν και εξακολουθούν να είναι σε ανοδική πορεία τα αδενοκαρκινώματα, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στον διαφορετικό σχεδιασμό των τσιγάρων, με αποτέλεσμα τα εισπνεόμενα μικροσωμάτια να φτάνουν περισσότερο στους περιφερικούς αεραγωγούς όπου και αναπτύσσονται τα αδενοκαρκινώματα.

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις επίσης ότι το παθητικό κάπνισμα μπορεί να αυξήσει σημαντικά το κίνδυνο νόσησης. Ο προβληματισμός αυτός ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του '80 καθώς παρατηρήθηκε αύξηση του καρκίνου του πνεύμονα σε μη καπνίστριες συζύγους καπνιστών. Έκτοτε, αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει πέραν πάσης αμφιβολίας τη στατιστικά σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα σε άτομα που εκτίθενται παθητικά στον καπνό έως και 5 φορές. Η δε επαφή με τον καπνό σε παιδική ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα στην ενήλικη ζωή κατά 3 έως 6 φορές. Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. 3.000 θάνατοι ετησίως οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα. Ο κίνδυνος αυξάνεται με το χρονικό διάστημα και με την ποσότητα της έκθεσης.

Εκτός όμως του ενεργητικού και του παθητικού καπνίσματος, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμούς που εκτέθηκαν σε μεγάλες ποσότητες ακτινοβολίας, έδειξαν ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα. Η διαπίστωση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς χρησιμοποιούμε ευρέως τις απεικονιστικές μεθόδους ως μέθοδο προληπτικού ελέγχου με τη μορφή ακτινογραφίας ή υπολογιστικής τομογραφίας. Ωστόσο γνωρίζουμε ότι σημαντικότερη βλάβη προκαλεί η υψηλής γραμμικής ενέργειας μεταφορά ακτινοβολίας, όπως αυτή που εκπέμπει το ραδόνιο.

Τη δεκαετία του '70 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες μελέτες σε άτομα που δούλευαν σε ορυχεία εκτεθειμένα σε ραδιενεργό ραδόνιο, που εκλύεται από την επιφάνεια των πετρωμάτων και έδειξαν αυξημένο αριθμό περιπτώσεων καρκίνου πνεύμονα. Με αυτόν τον τρόπο το ραδόνιο αναγνωρίστηκε ως ένα από τα πρώτα αποδεδειγμένα καρκινογόνα. Ανησυχία προέκυψε στη συνέχεια για την έκθεση σε εσωτερικούς χώρους. Οι πρώτες μελέτες που έγιναν είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην πορεία ακολούθησαν αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις που ανέδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά που ίσχυαν για τα άτομα που δούλευαν στα ορυχεία. Ο σχετικός κίνδυνος

για καρκίνο του πνεύμονα αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση των επιπέδων ραδονίου και συγκεκριμένα κατά 8.4% για 100 Bq/m³ αύξηση της συγκέντρωσης ραδονίου. Η βλάβη προκαλείται σε επίπεδο DNA στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού, από τα προϊόντα διάσπασης του ραδονίου. Ο κίνδυνος αυξάνεται αθροιστικά σε νυν και παλαιούς καπνιστές. Συνολικά υπολογίζεται ότι 9% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα οφείλεται στο ραδόνιο.

Η έκθεση στον αμίαντο μπορεί να οδηγήσει στον καρκίνο του πνεύμονα. Παλαιότερα επικρατούσε η άποψη ότι απαραίτητη προϋπόθεση είναι η συνύπαρξη αμιάντωσης, ώστε να θεωρηθεί ο αμίαντος υπαίτιος για την καρκινογένεση. Το γεγονός όμως αυτό φαίνεται να μην ισχύει, καθώς παρατηρείται αυξημένη επίπτωση και χωρίς ευρήματα αμιάντωσης ή υπεζωκοτικών αμιαντωσικών πλακών. Ο καρκίνος του πνεύμονα οφειλόμενος στον αμίαντο προτιμά τους κάτω λοβούς, όπου έχουν την τάση οι ίνες αμιάντου να συγκεντρώνονται. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι μακριές και λεπτές ίνες αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο για καρκινογένεση. Φαίνεται και εδώ, όπως και στην περίπτωση του ραδονίου, ότι το κάπνισμα δρα πολλαπλασιαστικά στην αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης. Υπολογίζεται ότι 4-12% του συνολικού αριθμού των καρκίνων του πνεύμονα φαίνεται να σχετίζεται με την έκθεση στον αμίαντο και εδώ ο κίνδυνος είναι δοσοεξαρτώμενος.

Παρά τη δυσκολία που παρουσιάζει η διεξαγωγή μελετών για την ανίχνευση του κινδύνου από τις ρυπαντικές ουσίες της ατμόσφαιρας, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται κυρίως πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, φαίνεται ότι η παρατεταμένη έκθεση αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου, πιθανόν μέσω φλεγμονής και αυξημένου οξειδωτικού στρες. Περίπου το 10% του συνολικού αριθμού των καρκίνων πνεύμονα υπολογίζεται να έχουν σχέση με έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση. Περαιτέρω ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι το αρσενικό, οι χλωρομεθυλικοί αιθέρες, το χρώμιο, το νικέλιο, οι πολυαρωματικοί υδρογονάνθρακες, το βινυλοχλωρίδιο· πιθανολογούνται επίσης η διοξίνη, το κάδμιο και η φορμαλδεΐδη. Οι ουσίες αυτές φαίνεται ότι έχουν ειδική σημασία σε ορισμένα επαγγελματικά περιβάλλοντα. Τέλος, το ιστορικό πνευμονικών παθήσεων όπως φυματίωσης, ιδίως με ινώδεις βλάβες στους πνεύμονες, η πνευμονική ίνωση, οι βρογχεκτασίες και οι πνευμονίες φαίνεται ότι συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα.

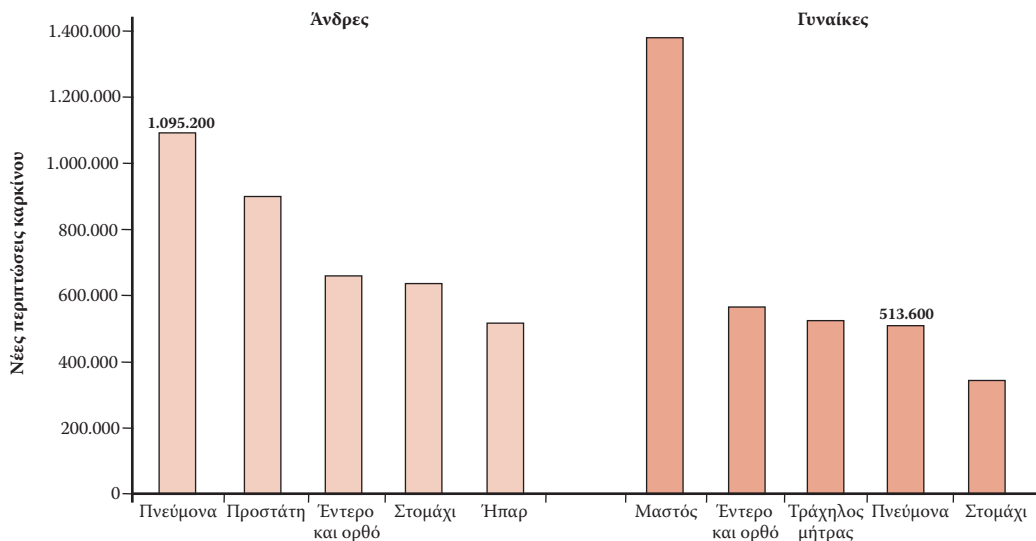
ΜΟΡΙΑΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα είναι αντικείμενο παρατήρησης και μελέτης περισσότερο από 60 έτη. Γενικώς το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται να σχετίζεται με διπλάσια πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου ανεξαρτήτως της καπνιστικής συνήθειας. Αυτός ο κίνδυνος φαίνεται να εκδηλώνεται ιδιαίτερος σε κρούσματα καρκίνου σε σχετικά μικρή ηλικία. Με τη βοήθεια της σύγχρονης κυτταρικής και μοριακής βιολογίας και την ανάπτυξη της μοριακής επιδημιολογίας έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος, με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση ομάδων υψηλού κινδύνου. Η αλλαγή στην ακολουθία του p53 (ενός γονιδίου που καταστέλλει την ογκογένεση), το οποίο φαίνεται να είναι μεταλλαγμένο σε >60% των ατόμων που αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα, έχει μελετηθεί επαρκώς. Ωστόσο, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Πρόσφατες μελέτες επίσης εμπλέκουν ένα σπάνιο πολυμορφισμό στο γονίδιο GPC5, μια γονιδιακή παραλλαγή που έχει παρατηρηθεί στη σκλήρυνση κατά πλάκας, και φαίνεται να βρίσκεται στο 30% των μη καπνιστών καρκινοπαθών. Η ομάδα των καρκινοπαθών μη καπνιστών φαίνεται να αποτελεί έναν ενδιαφέροντα κλινικά φαινότυπο με διαφορές στην επιβίωση και την πρόγνωση. Αναλυτικά έχει μελετηθεί τα τελευταία έτη η μετάλλαξη του Epidermal Growth Factor Receptor Gene (EGFR) για την πιθανότητα απομόνωσης ενός κλινικού φαινοτύπου με ιδιαίτερη θεραπευτική απάντηση. Επιδημιολογικές μελέτες ανίχνευσαν ομάδα η οποία ανταποκρίνεται σε αυτή τη μορφή στοχευμένης θεραπείας. Πρόκειται για γυναίκες με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, μη καπνίστριες, Ασιατικής καταγωγής (Ιαπωνία). Πρόσφατα τρεις ανεξάρτητες γενετικές μελέτες απομόνωσαν έναν γενετικό δείκτη στο χρωμόσωμα 15 που σχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα και ο οποίος φαίνεται να ενεργοποιείται από τη νικοτίνη. Τα επόμενα

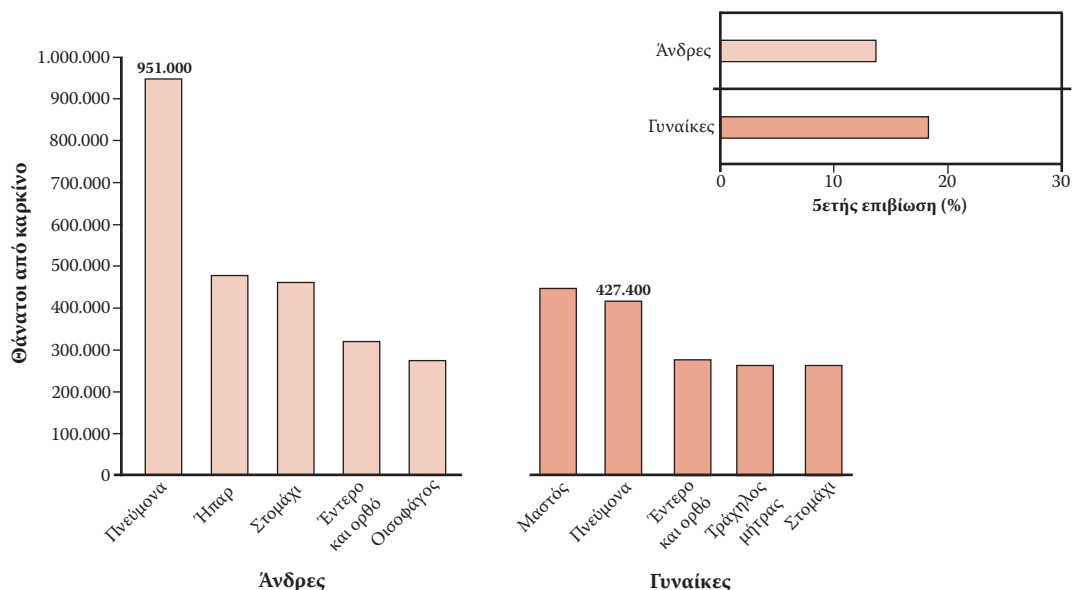
έτη αναμένονται εξελίξεις στο πεδίο της μοριακής επιδημιολογίας με σκοπό την ανεύρεση αποδοτικών μεθόδων ανίχνευσης ευαίσθητων ομάδων, ειδικών κλινικών φαινοτύπων δηλαδή στις οποίες η εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών θα βελτιώσει την πρόγνωση. Γενικώς όμως χρειάζεται προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών μοριακής επιδημιολογίας σε κλινικώς χρήσιμες παρεμβάσεις πρόληψης και θεραπείας.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

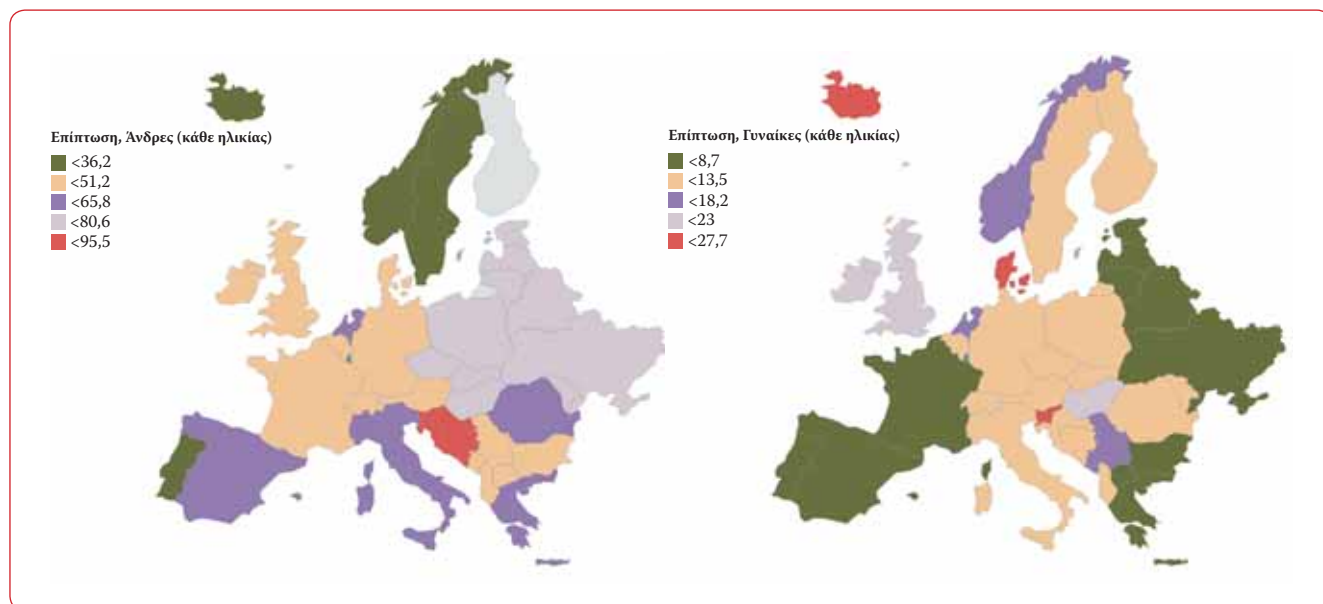
- Ahmedin Jemal, Freddie Bray, Melissa M. Center, Jacques Ferlay, Elizabeth Ward, and David Forman. Global cancer statistics, CA Cancer J Clin 2011; 61:69-90
- Alberg AJ, Ford JG and Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2007;132:29-55
- Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Thorax. 2003 Oct;58(10):892-900.
- Matakidou, A., T. Eisen, and R.S. Houlston, Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer, 2005. 93(7): p. 825-33
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE and Adjei AA. Non small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc. 2008;83(5):584-594
- Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., John V. Heymach, M.D., Ph.D., and Scott M. Lippman, M.D. Lung Cancer. N Engl J Med 2008; 359:1367-1380, September 25, 2008
- Tonya Walser, Xiaoyan Cui, Jane Yanagawa, Jay M. Lee, Eileen Heinrich, Gina Lee, Sherven Sharma and Steven M. Dubinet. Smoking and Lung Cancer. The Role of Inflammation. The Proceedings of the American Thoracic Society 5:811-815 (2008)
- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airolidi L, et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. Int J Cancer 2006;119:169-174
- Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. Environmental health perspectives. 1995;103 Supplement 8:143-8
- Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. J Thorac Oncol. 2008 Aug;3(8):819-31.



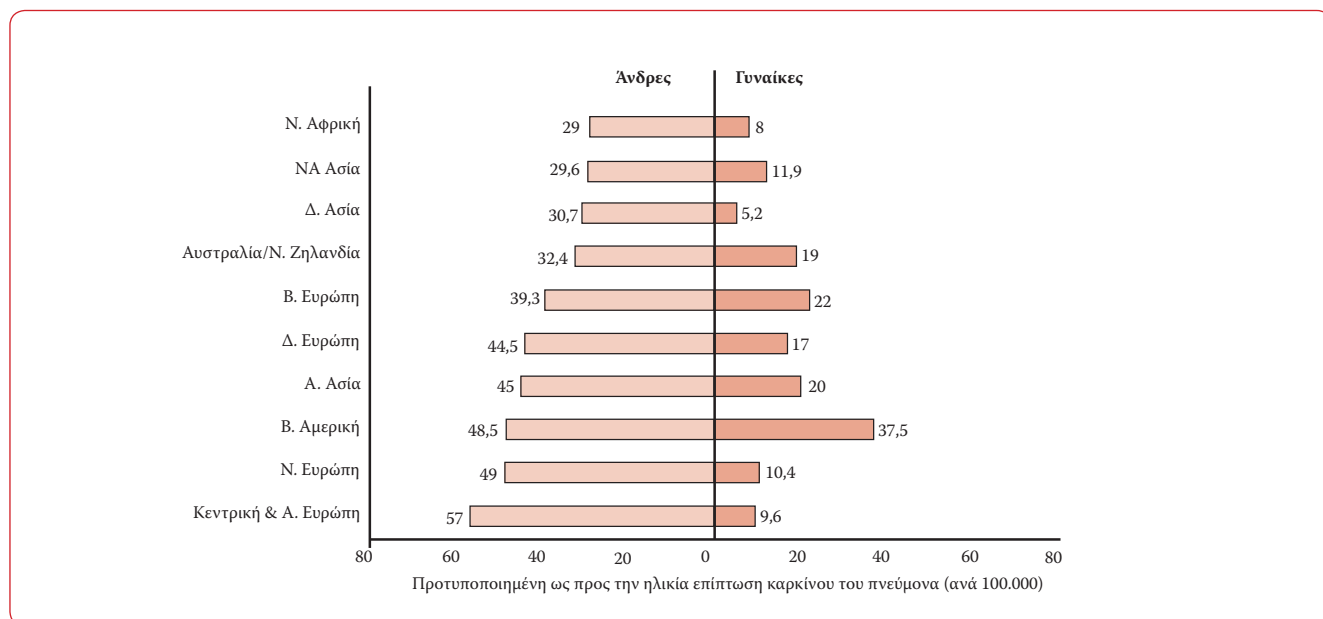
Εικόνα 1.1 Η εκτιμώμενη επίπτωση (νέες περιπτώσεις) των πλέον συχνών τύπων καρκίνων σε άνδρες και γυναίκες παγκοσμίως. Συνολικά ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί το 13% των νεοδιαγνωσθέντων κρουσμάτων καρκίνου. Ο καρκίνος του πνεύμονα βρίσκεται στην 1η θέση στους άνδρες (1.095.200 κρούσματα/έτος) και στην 4η στις γυναίκες (513.600 κρούσματα) στις οποίες κυριαρχεί ο καρκίνος του μαστού (1.383.500 κρούσματα). Οι διαφορές συχνότητας μεταξύ των δύο φύλων αντανακλούν τη διαφορετική έκθεσή τους στον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου που είναι το κάπνισμα. Γενικώς, η συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες παρουσιάζει μια καθυστέρηση (lag) ως προς τους αντίστοιχους ανδρικούς δείκτες, επειδή οι γυναίκες άρχισαν να καπνίζουν συστηματικά τα τελευταία 50 χρόνια. Όμως αυτό σημαίνει ότι τα επόμενα 50 χρόνια οι δείκτες στον γυναικείο πληθυσμό θα συνεχίσουν να αυξάνουν, ενώ των ανδρών θα εισέρχονται σε φάση πλάτωσης.



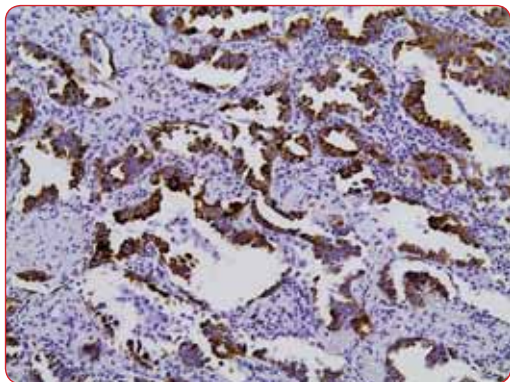
Εικόνα 1.2 Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η 10η αιτία θανάτου και τα 20 επόμενα χρόνια θα ανέλθει στην 5η θέση. Αποτελεί την 1η αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες και τη 2η στις γυναίκες. Η προσεκτική εξέταση γραφικών παραστάσεων της εικόνας τεκμηριώνει την παρατήρηση ότι η μορφή αυτή καρκίνου παρουσιάζει υψηλή θνησιμότητα. Πραγματικά η πρόγνωση του είναι ιδιαίτερως πτωχή καθώς, παρά τα επιτεύγματα στον τομέα της θεραπείας, η 5ετής επιβίωση φτάνει μόλις το 14% στους άνδρες και 18% στις γυναίκες.



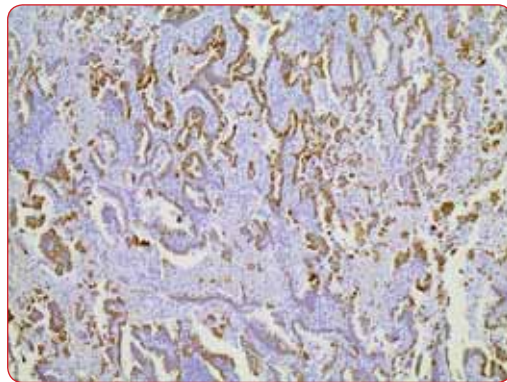
Εικόνα 1.3 Η κατανομή της επίπτωσης καρκίνου του πνεύμονα στις Ευρωπαϊκές χώρες σε άνδρες και γυναίκες. Οι δείκτες για τους άνδρες είναι γενικώς υψηλότεροι, περίπου τετραπλάσιοι, από αυτούς των γυναικών. Υψηλότεροι δείκτες για τους άνδρες παρατηρούνται στη Νοτιοανατολική Ευρώπη, ενώ στις γυναίκες στην Κεντρική και Βόρεια Ευρώπη. Οι διαφορές αυτές αντανακλούν τις διαφορές στον επιπολασμό καπνίσματος. Π.χ. στον ανδρικό πληθυσμό της Νοτιοανατολικής Ευρώπης ο επιπολασμός καπνίσματος είναι πολύ υψηλός και αντίστοιχα η επίπτωση καρκίνου.



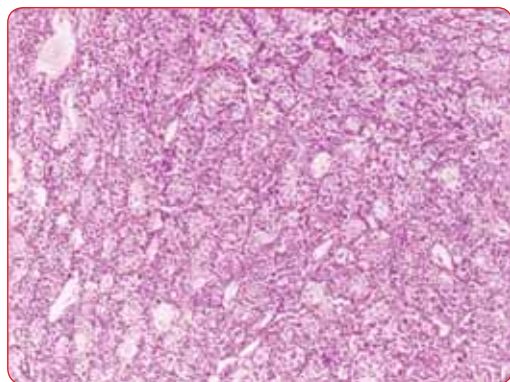
Εικόνα 1.4 Η μορφή αυτή καρκίνου παρατηρείται να έχει ενδιαφέρουσες γεωγραφικές διαφοροποιήσεις επίπτωσης. Οι μεγαλύτεροι δείκτες επίπτωσης για μεν τους άνδρες παρατηρούνται στην Κεντρική και Νοτιοανατολική Ευρώπη, N. Αμερική και στην Ανατολική Ασία. Ενώ στις γυναίκες στη Νότιο Αμερική, στην Ανατολική Ασία και τη Βορειοδυτική Ευρώπη. Οι γεωγραφικές αυτές ανισότητες οφείλονται βασικά στη διαφορετική έκθεση στους παράγοντες κινδύνου. Π.χ. στους άνδρες η καπνιστική συνήθεια συμβαδίζει με αυτήν της επίπτωσης της νόσου. Το ίδιο και για τις γυναίκες των χωρών της N. Αμερικής και της Βορειοδυτικής Ευρώπης. Αντίθετα η αυξημένη συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες της Ανατολικής Ασίας, παρά τον πολύ χαμηλό επιπολασμό καπνίσματος (περίπου 5%), επεξηγείται λόγω της υψηλής έκθεσης στην ενδοοικιακή ρύπανση λόγω μαγειρέματος σε ανοικτές εστίες.



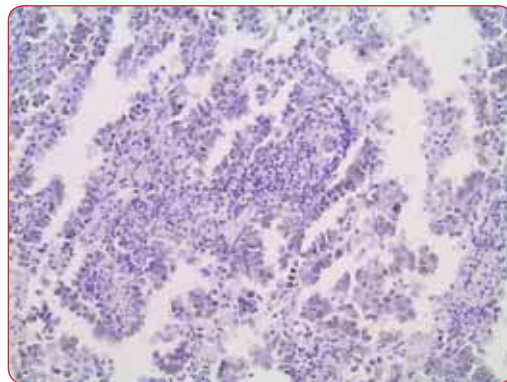
Εικόνα 7.1 Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker18.



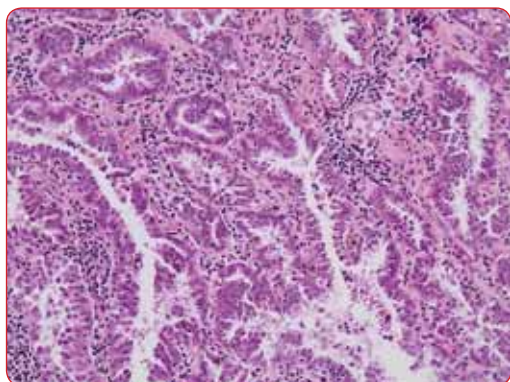
Εικόνα 7.4 Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker7.



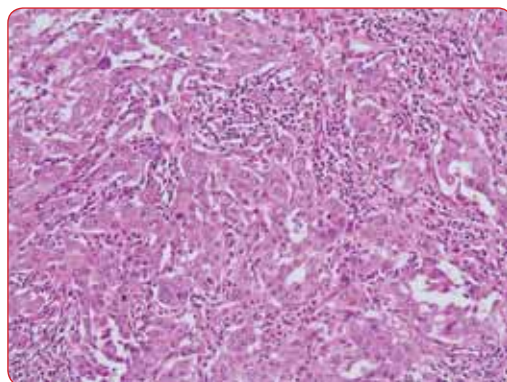
Εικόνα 7.2 Αδενοκαρκίνωμα βρογχικών αδένων. Χρώση Η-Ε.



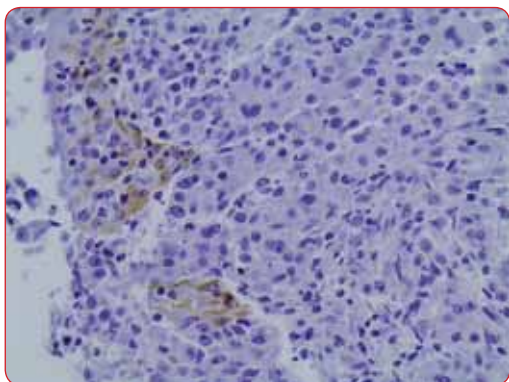
Εικόνα 7.5 Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση TTF-1.



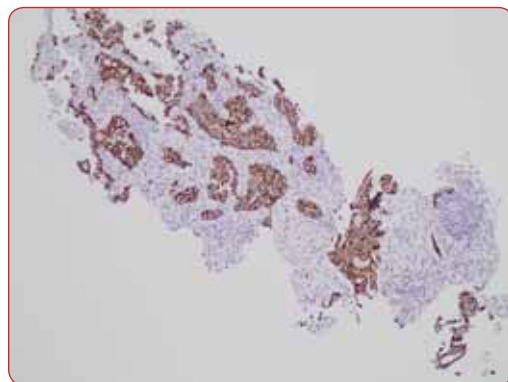
Εικόνα 7.3 Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Χρώση Η-Ε.



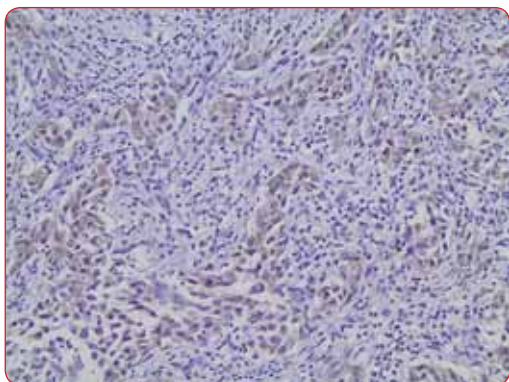
Εικόνα 7.6 Αδενοπλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Χρώση Η-Ε.



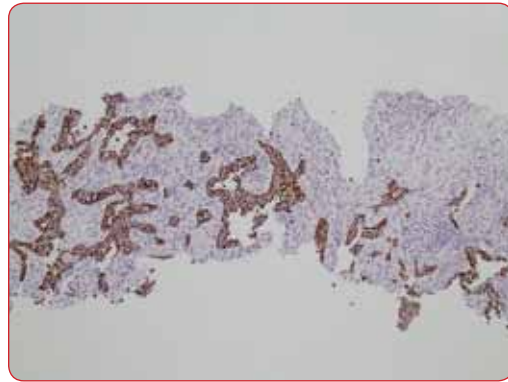
Εικόνα 7.7 Αδενοπλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker5/6.



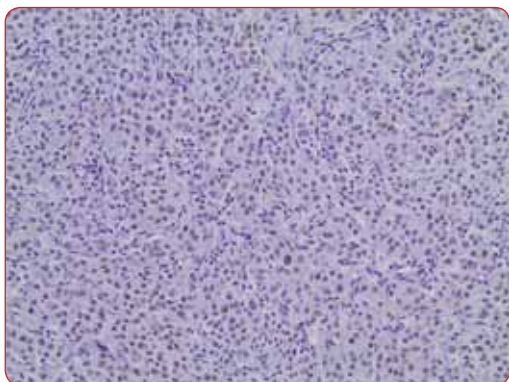
Εικόνα 7.10 Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker7.



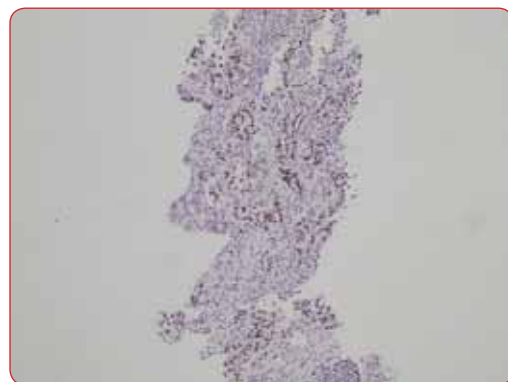
Εικόνα 7.8 Αδενοπλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker18.



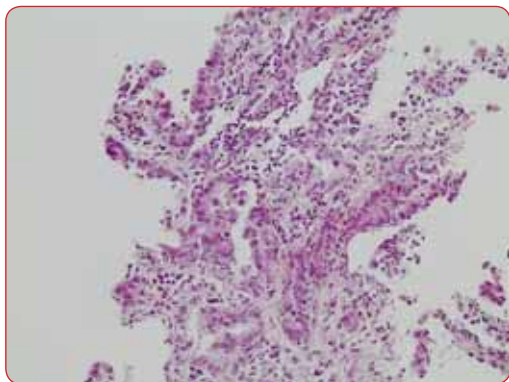
Εικόνα 7.11 Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker18.



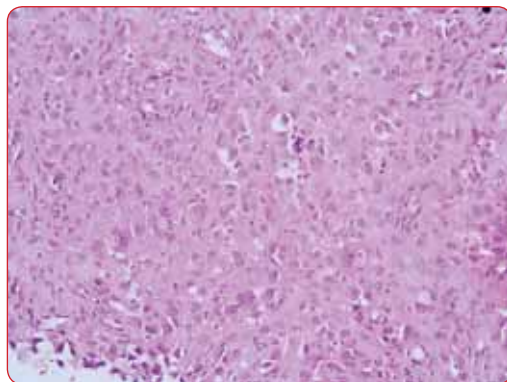
Εικόνα 7.9 Αδενοπλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση TTF-1.



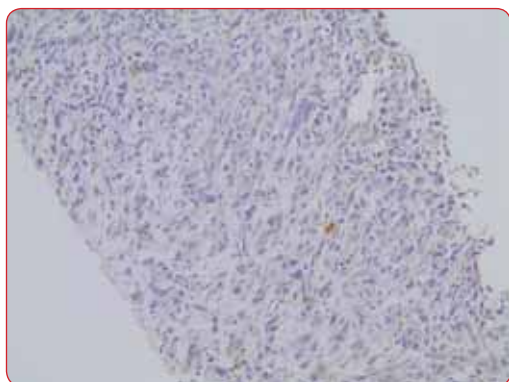
Εικόνα 7.12 Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση TTF-1.



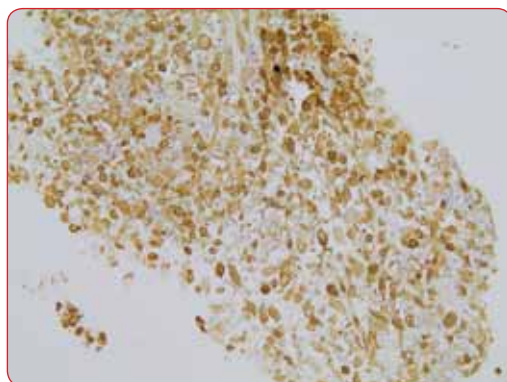
Εικόνα 7.13 Βρογχιολοκυελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα Χρώση Η-Ε.



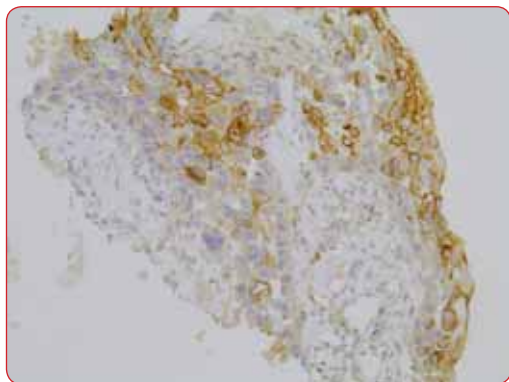
Εικόνα 7.16 Γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Χρώση Η-Ε.



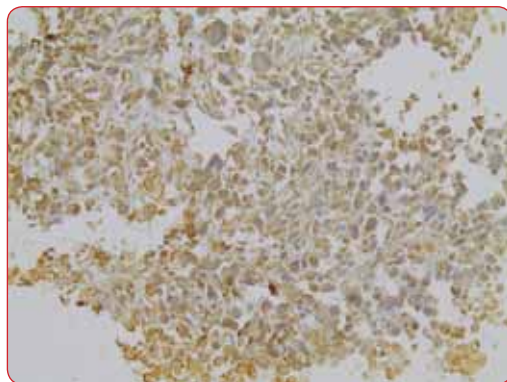
Εικόνα 7.14 Γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση CEA.



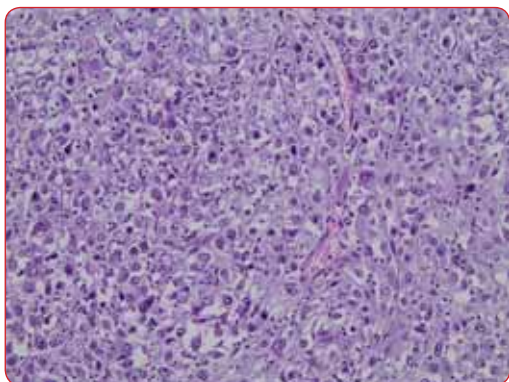
Εικόνα 7.17 Γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker7.



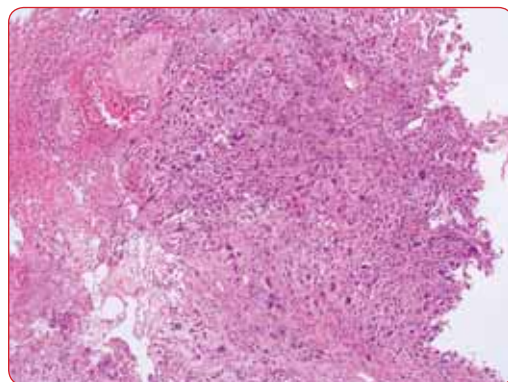
Εικόνα 7.15 Γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση EMA.



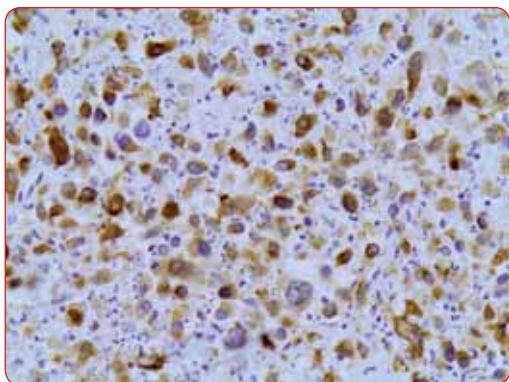
Εικόνα 7.18 Γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση Vimentin.



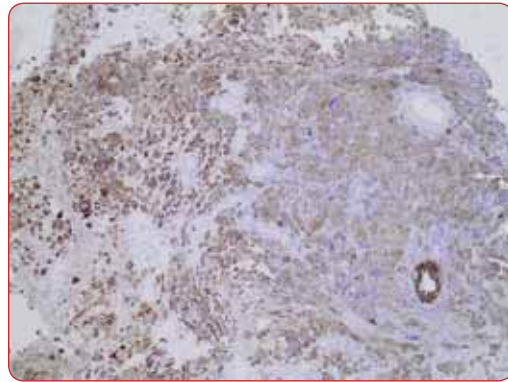
Εικόνα 7.19 Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Χρώση Η-Ε.



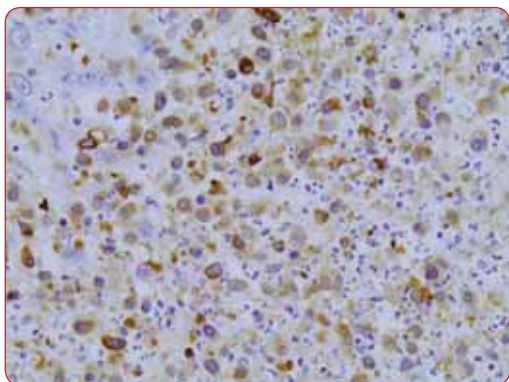
Εικόνα 7.22 Σαρκωματοειδές καρκίνωμα πνεύμονα Χρώση Η-Ε.



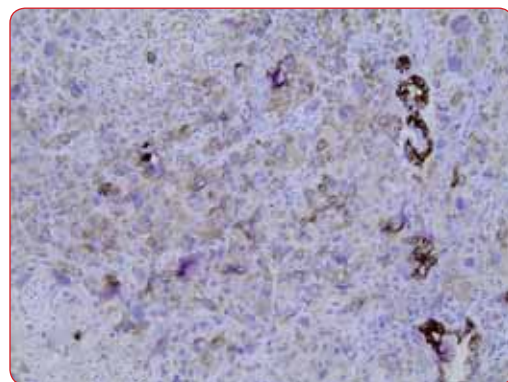
Εικόνα 7.20 Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker7.



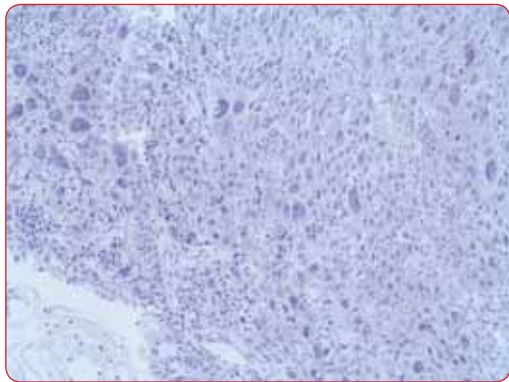
Εικόνα 7.23 Σαρκωματοειδές καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker7.



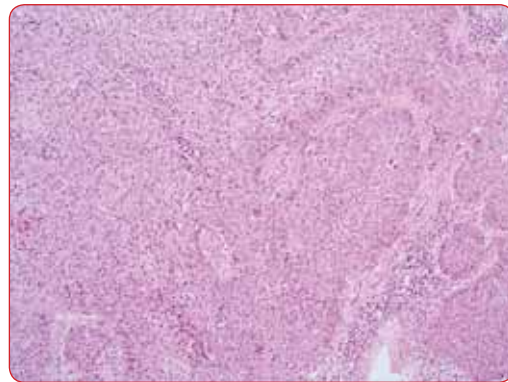
Εικόνα 7.21 Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker18.



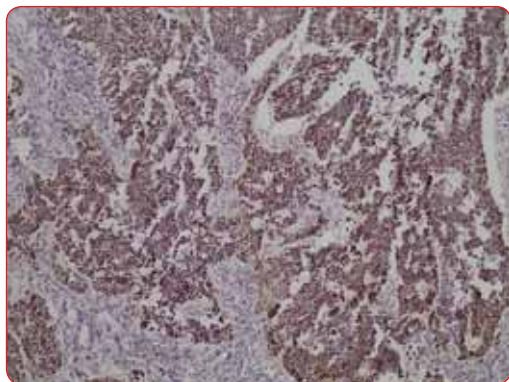
Εικόνα 7.24 Σαρκωματοειδές καρκίνωμα πνεύμονα Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker18.



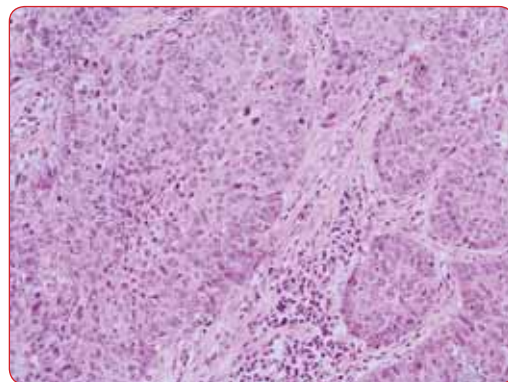
Εικόνα 7.25 Σαρωματοειδές καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση TTF-1.



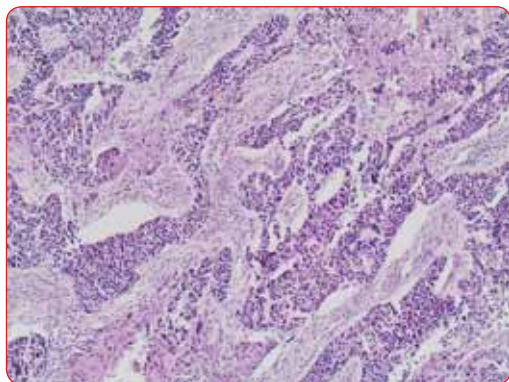
Εικόνα 7.28 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Χρώση H-E.



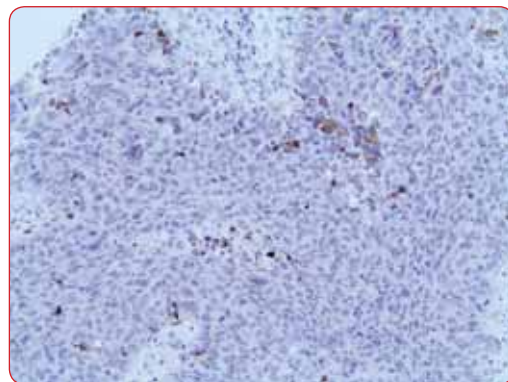
Εικόνα 7.26 Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση χρωμογρανίνη.



Εικόνα 7.29 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Χρώση H-E.



Εικόνα 7.27 Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Χρώση H-E.



Εικόνα 7.30 Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική χρώση Ker5/6

Κλινικά συμπτώματα και ευρήματα

*Βασίλης Σκούρας, Ελβίρα-Μαρκέλλα Αντωνογιαννάκη,
Στράτος Πανσεληνάς, Βλάσσης Πολυχρονόπουλος*

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πρώτη σε συχνότητα μορφή κακοήθειας στους άνδρες και η δεύτερη στις γυναίκες. Η πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα εξαρτάται από το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης, γεγονός που καθιστά την έγκαιρη διάγνωση ιδιαίτερα σημαντική. Η πρώιμη διάγνωση όμως δεν είναι εύκολη, κυρίως διότι όταν η νόσος αυτή προκαλέσει συμπτώματα, είναι ήδη προχωρημένου σταδίου. Επιπλέον, πολλές φορές τα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζεται η νόσος αποτελούν μεταβολές του χαρακτήρα ήδη υπαρχόντων συμπτωμάτων (π.χ. βήχας και απόχρεμψη στους καπνιστές), τις οποίες συνήθως ο ίδιος ο ασθενής δεν αξιολογεί. Το πρώτο σύμπτωμα για το οποίο οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα προσέρχονται στον ιατρό είναι κατά σειρά συχνότητας ο βήχας (17%), η αιμόπτυση (17%), ο θωρακικός πόνος (15%), η δύσπνοια (12%), η λοίμωξη (8%), οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις (10%) και οι εκδηλώσεις από μεταστάσεις (15%). Τα συμπτώματα και αντικειμενικά ευρήματα που είναι δυνατόν να εμφανιστούν κατά την εξέλιξη της νόσου μπορεί να οφείλονται σε τοπική επέκταση του όγκου, μεταστατική διασπορά της νόσου ή παρανεοπλασματική εκδήλωση.

ΤΟΠΙΚΗ ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Ενδοπνευμονική ανάπτυξη του όγκου

- **Βήχας:** εμφανίζεται σε ~75% των ασθενών και συχνότερα σε εκείνους με πλακώδες ή μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Παρότι δεν έχει υψηλή ειδικότητα για τον καρκίνο του πνεύμονα, η αλλαγή της ποιότητας του βήχα σε έναν καπνιστή ή πρώην καπνιστή πρέ-

πει να θέτει υπόνοια κακοήθειας. Πιο συγκεκριμένα, ο βήχας του καπνιστή από παραγωγικός μπορεί να γίνει ξηρός, λόγω ατελεκτασίας εξαιτίας απόφραξης βρόγχου από τον όγκο ή αντιστρόφως από ξηρός να καταστεί παραγωγικός σε περίπτωση επιμόλυνσης της περιοχής που βρίσκεται περιφερικότερα της βρογχικής απόφραξης.

- **Απόχρεμψη:** σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μπορεί να υπάρχει ήδη, να απουσιάζει εντελώς, να μεταβάλλεται ως προς τα χαρακτηριστικά της σε σχέση με την ήδη υπάρχουσα (π.χ. λόγω χρόνιας βρογχίτιδας) ή να εμφανιστεί στα πλαίσια δευτεροπαθούς λοίμωξης. Η παρουσία εκσεσημασμένης οροβλεννώδους απόχρεμψης (έως και 4 l ημερησίως) ονομάζεται βρογχόρροια και παρότι αποτελεί σύμπτωμα υψηλής ειδικότητας για τον βρογχοκυψελidικό καρκίνο, παρατηρείται μόνο σε ~25% των ασθενών με τον συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο και επομένως η απουσία της δεν μπορεί να αποκλείσει αυτή τη διάγνωση.
- **Αιμόπτυση:** παρατηρείται σε 35-50% των ασθενών κατά την πορεία της νόσου τους. Η συχνότητα ανεύρεσης καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς με αιμόπτυση και φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση είναι 2.5-9%. Η αιμόπτυση που οφείλεται σε πνευμονικό καρκίνο μπορεί να εμφανιστεί με οποιαδήποτε μορφή, από μαζική (σπάνια) έως απόχρεμψη αιμόφυρτων πτυέλων ή απλή αποβολή αίματος.
- **Δύσπνοια:** τα κυριότερα αίτια δύσπνοιας σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι η ατελεκτασία εξαιτίας πλήρους απόφραξης βρόγχου, η υπεζωκοτική συλλογή, η παράλυση ημιδιαφράγματος, η λεμφαγγειακή

διασπορά, η πνευμονική εμβολή, ο πνευμοθώρακας και ο καρδιακός επιπωματισμός λόγω περικαρδιακής συλλογής. Η πλειοψηφία των προαναφερθέντων αιτίων γίνονται εύκολα αντιληπτή στην ακτινογραφία θώρακος. Όμως, σε ασθενή με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, η ανεύρεση τοπικού συριγμού θέτει την υποψία μερικής απόφραξης βρόγχου.

Ενδοθωρακική επέκταση του όγκου

- **Θωρακικό άλγος:** η προσβολή του υπεζωκότα, του μεσοθωρακίου ή του θωρακικού τοιχώματος παρατηρείται στο 50% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα κατά την πορεία της νόσου τους και μπορεί να προκαλέσει αμβλύ, βύθιο, επίμονο θωρακικό άλγος. Σε ορισμένες περιπτώσεις η θωρακαλγία οφείλεται σε πνευμονική εμβολή, μεταστάσεις σε πλευρές, μεταποφρακτική πνευμονία και σπανιότερα σε πνευμοθώρακα, οπότε το άλγος είναι πιο έντονο και αιφνίδιας έναρξης. Στις περιπτώσεις που ο πόνος δεν σχετίζεται με υπεζωκοτική διήθηση, τότε συνήθως είναι βύθιος, διαλείπων, ενίοτε νυγμώδης, δεν σχετίζεται με τις αναπνευστικές κινήσεις και εντοπίζεται στη μέση γραμμή ή στο πάσχον ημιθώρακιο.
- **Δυσφαγία:** οφείλεται σε διήθηση του οισοφάγου από τον καρκινικό όγκο (ιδίως του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου) ή σε προσβολή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου που νευρώνει τον κρικοειδή μυ και τον εγγύς οισοφάγο. Η ανάπτυξη βρογχοοισοφαγικού συριγγίου αποτελεί επιπλοκή του πνευμονικού καρκίνου που εκδηλώνεται με βήχα κατά την κατάποση, ο οποίος μπορεί να εκληφθεί ως δυσφαγία, αλλά συνήθως ακολουθείται από πνευμονία εξ εισροφήςσεως.
- **Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις:** η καρδιά προσβάλλεται στο 20% των ασθενών είτε μέσω άμεσης διήθησης από τον όγκο είτε μέσω αιματογενών ή λεμφογενών μεταστάσεων. Συχνότερα προκαλεί ασυμπτωματική περικαρδιακή συλλογή που ανιχνεύεται ακτινολογικά, ταχυαρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή ή κολπική ταχυκαρδία) ή καρδιακό επιπωματισμό. Από την άλλη πλευρά, η παρεμπόδιση της ροής του αίματος στην άνω κοίλη φλέβα εξαιτίας πίεσής της από τον όγκο οδηγεί στην εμφάνιση του συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας. Το σύνδρομο αυτό εκδηλώνεται με αίσθημα πληρότητας της κεφαλής, κεφαλαλγία και δύσπνοια, ενώ σπανιότερα εμφανίζεται βήχας, πόνος και δυσφαγία. Κλινικά ανευρίσκονται διατεταμένες φλέβες τραχήλου και άνω άκρων, επίταση του φλεβικού δικτύου του θωρακικού τοιχώματος, οίδημα προσώπου και πληθωρική εμφάνιση. Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί

το συχνότερο αίτιο (45-75%) του συνδρόμου, ενώ οι ιστολογικοί τύποι που συνήθως το προκαλούν είναι το μικροκυτταρικό και το πλακώδες καρκίνωμα.

- **Νευρολογικές εκδηλώσεις:** κατά την επέκτασή του, ο όγκος μπορεί να διηθήσει τμήματα του περιφερικού ή του αυτόνομου νευρικού συστήματος που βρίσκονται εντός της θωρακικής κοιλότητας.
 - **διήθηση φρενικού νεύρου:** προκαλεί άνωση του πάσχοντος ημιδιαφράγματος λόγω παράλυσής του, με συνοδό μείωση του όγκου του σύστοιχου πνεύμονα.
 - **διήθηση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου:** εκδηλώνεται με βράγχος φωνής και παρατηρείται συχνότερα σε όγκους του αριστερού άνω λοβού, καθότι το αριστερό παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο αναδιπλώνεται γύρω από το αορτικό τόξο, ενώ το δεξιό αναδιπλώνεται γύρω από την υποκλείδια αρτηρία, ψηλά στην κορυφή του δεξιού πνεύμονα.
 - **σύνδρομο Horner:** οφείλεται σε προσβολή της συμπαθητικής αλύσου και του δορυφορικού γαγγλίου και κλινικά χαρακτηρίζεται από ετερόπλευρο ενόφθαλμο, βλεφαρόπτωση, μύση και ανιδρωσία προσώπου ή/και άνω άκρου. Συνήθως προκαλείται από όγκο (**όγκος Pancoast**) που εντοπίζεται στην κορυφή του πνεύμονα, πλησίον του βραχιόνιου πλέγματος. Οι ασθενείς με όγκο Pancoast συχνά εμφανίζουν ως πρώτη εκδήλωση άλγος στην περιοχή του ώμου ή του βραχίονα και απευθύνονται σε ορθοπεδικούς, με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωση. Για αυτό τον λόγο, οποιοδήποτε άλγος στην περιοχή του ώμου ή του βραχίονος διάρκειας >15-20 ημερών, ιδιαίτερα σε καπνιστή, πρέπει να διερευνάται με ακτινογραφία θώρακα.

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η συχνότητα των εξωθωρακικών μεταστάσεων είναι σημαντικά μεγαλύτερη στο μικροκυτταρικό και στο χαμηλής διαφοροποίησης μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

- **Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ):** ~10% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζεται με πρώτη εκδήλωση που σχετίζεται με μετάσταση στο ΚΝΣ. Ο πλακώδης καρκίνος εμφανίζει τη μικρότερη ενώ ο μικροκυτταρικός τη μεγαλύτερη τάση μετάστασης στο ΚΝΣ. Οι μεταστάσεις στο ΚΝΣ μπορεί να είναι ασυμπτωματικές (15-30%) ή να προκαλούν κεφαλαλγία (50%), εμέτους, σπασμούς, ημιπάρεση, δυσλειτουργία των εγκεφαλικών συζυγιών ή διαταραχές των οπτικών πεδίων. Οι μεταστάσεις στο ΚΝΣ μπορεί να αφορούν

και στον νωτιαίο μυελό, ιδιαίτερα επί μικροκυτταρικού καρκίνου.

- **Οστά:** οστικές μεταστάσεις παρατηρούνται στο 25% των ασθενών, με συνηθέστερη εντόπιση τα σώματα των σπονδύλων, την πύελο, τις πλευρές και το μηριαίο οστό. Συνήθως εμφανίζονται ακτινολογικά ως οστεολυτικές βλάβες και πολύ σπανιότερα ως οστεοβλαστικές. Οι βλάβες αυτές προκαλούν σκελετικό άλγος, τοπική ευαισθησία και αυξημένα επίπεδα ασβεστίου ή αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό.
- **Ήπαρ:** οι ηπατικές μεταστάσεις συνιστούν προχωρημένο στάδιο νόσου και εκδηλώνονται με ανορεξία και επιγαστραλγία, ενώ κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται ηπατομεγαλία με οζώδη συνήθως διαμόρφωση του ήπατος. Σπανιότερα παρατηρείται ίκτερος και ασκίτης, ενώ τα ηπατικά ένζυμα, η αλκαλική φωσφατάση και η γαλακτική δεϋδρογονάση συνήθως είναι αυξημένα.
- **Επινεφρίδια:** παρότι 25-40% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν μεταστάσεις στα επινεφρίδια, σπάνια εμφανίζεται κλινική εικόνα επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Συνήθως ανευρίσκονται με τη μορφή ετερόπλευρης επινεφριδιακής διόγκωσης στην CT. Τονίζεται όμως ότι μόνο το 30-40% των επινεφριδιακών αυτών διογκώσεων αποδεικνύονται κακοήθεις.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από τον όγκο και δεν οφείλονται σε τοπική επέκταση ή μετάστασή του ονομάζονται παρανεοπλασματικές. Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα είναι πολυάριθμες, παρατηρούνται στο 10-20% των ασθενών και η εμφάνισή τους είναι ανεξάρτητη του σταδίου της νόσου. Επισημαίνεται ότι μπορεί να προηγούνται των λοιπών κλινικών εκδηλώσεων, να εμφανίζονται σε προχωρημένη νόσο, να αποτελούν την πρώτη ένδειξη υποτροπής ή και να υποχωρούν με την υποστογή της νόσου κατόπιν θεραπείας. Οι συχνότερες παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις είναι οι ακόλουθες:

- **Σύνδρομο Cushing:** οφείλεται σε έκτοπη παραγωγή ACTH και απαντάται στο 2-5% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Λόγω της ταχείας εξέλιξης της νόσου, οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως οίδημα, υπέρταση, μυϊκή αδυναμία, υπεργλυκαιμία και υποκαλιαιμική αλκάλωση και όχι την πλήρη εικόνα του συνδρόμου. Η διάγνωση του συνδρόμου τεκμηριώνεται με τη μέτρηση ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα 24ώρου.

- **Υπεραβεστιαμία:** όταν δεν είναι αποτέλεσμα οστικών μεταστάσεων, οφείλεται σε έκκριση από τον όγκο μιας πρωτεΐνης παρόμοιας με την παραθορμόνη (PTHrP). Απαντάται συχνότερα στον πλακώδη καρκίνο και αποτελεί εξαιρετικά δυσμενές προγνωστικό σημείο. Κλινικά μπορεί να εκδηλωθεί με ανορεξία, ναυτία, εμέτους, δυσκοιλιότητα, καρδιακές αρρυθμίες, πολυουρία, πολυδιψία, αφυδάτωση και διαταραχή επιπέδου συνείδησης (σύγχυση, λήθαργο, κώμα).
- **Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH):** ~10% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν SIADH, ενώ αντίθετα ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα ευθύνεται για το 75% όλων των περιπτώσεων SIADH. Η διάγνωση τίθεται με την ανεύρεση υπονατρίαιμιας, υπερνατριουρίας, μειωμένης ωσμωτικής πίεσης ορού (<280 mOsm/kg) και αυξημένης ωσμωτικής πίεσης ούρων (>500 mOsm/kg) εφόσον αποκλειστεί δυσλειτουργία νεφρών, θυρεοειδούς και επινεφριδίων. Η συμπτωματολογία εξαρτάται από τον βαθμό και την ταχύτητα εγκατάστασης της υπονατρίαιμιας και δυνατόν να περιλαμβάνει ανορεξία, ναυτία, εμέτους και νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως ευερεθιστότητα, διέγερση, διαταραχές της προσωπικότητας, σύγχυση, λήθαργο, σπασμούς, κώμα και αναπνευστική ανακοπή. Η παρουσία του συνδρόμου αυτού πάντως δεν αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.
- **Νευρομυϊκές εκδηλώσεις:** παρατηρούνται συχνότερα σε μικροκυτταρικό καρκίνο και περιλαμβάνουν μυοπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, εγκεφαλίτιδα, εντερική δυσκινησία, οψώκλωνο-μυόκλωνο και διαταραχές όρασης. Οφείλονται σε παρουσία αυτοαντισωμάτων και συνήθως προηγούνται της διάγνωσης του όγκου. Η μυοπάθεια Lambert-Eaton εκδηλώνεται με αδυναμία κεντρομελικών μυών, μειωμένα αντανάκλαστικά και διαταραχή του ΑΝΣ. Προκαλείται από την παραγωγή αυταντισωμάτων έναντι των διαύλων Ca^{++} στην προσυναπτική ίνα. Η διάγνωση τίθεται με ηλεκτρομυογράφημα, ενώ η ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία συνοδεύεται από υποχώρηση των συμπτωμάτων.
- **Μυοσκελετικές εκδηλώσεις:** περιλαμβάνουν κυρίως την πληκτροδακτυλία και την υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια
 - Η **πληκτροδακτυλία** χαρακτηρίζεται από εκλεκτική αύξηση του συνδετικού ιστού στις τελικές φάλαγγες των άνω και κάτω άκρων. Διαγνωστικά κριτήρια αποτελούν η άμβλυνση της γωνίας μεταξύ της βάσης της ονυχοφόρου κοίτης και της επιδερμίδας,

η αποστρογγύλωση των ονύχων και η διόγκωση των άκρων των δακτύλων.

- Η **υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια** παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και χαρακτηρίζεται από επώδυνη διόγκωση των αρθρώσεων που αφορά συνήθως στους αστραγάλους, στα γόνατα, στους καρπούς και στους αγκώνες. Η προσβολή είναι συνήθως συμμετρική. Οφείλεται σε υπερπλαστική περιοστίτιδα που προσβάλλει τα μακρά οστά, αλλά μπορεί να προσβάλλει και τα μετακάρπια, τα μετατάρσια και τις φάλαγγες των δακτύλων. Η διάγνωση τίθεται με ακτινογραφία των μακρών οστών όπου φαίνεται η χαρακτηριστική υποπεριοστική ανάπτυξη του οστίτη ιστού.

ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΕΙΔΙΑ

- Η αλλαγή της ποιότητας του βήχα σε έναν καπνιστή ή πρώην καπνιστή πρέπει να θέτει την υπόνοια κακοήθειας.
- Η παρουσία βράγχους φωνής επιβάλλει τον ακτινολογικό έλεγχο του θώρακα για τον αποκλεισμό όγκου που διηθεί το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο.
- Η παρουσία συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας θέτει την υποψία ύπαρξης όγκου στην κορυφή του δεξιού πνεύμονα ή παρουσίας διογκωμένων μεσοθωρακικών λεμφαδένων.
- Οποιοδήποτε άλγος στην περιοχή του ώμου ή του βραχίονος διάρκειας >15-20 ημερών, ιδιαίτερα σε καπνιστή, πρέπει να διερευνάται με ακτινογραφία θώ-

ρακα, διότι μπορεί να οφείλεται σε σύνδρομο Horner εξαιτίας όγκου στην κορυφή των πνευμόνων.

- Η ανεύρεση επίκτητης πληκτροδακτυλίας απαιτεί ακτινολογικό έλεγχο του θώρακα, καθώς μπορεί να οφείλεται σε καρκίνο του πνεύμονα.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bach F., Aferfin N., Sorensen JB et al. "Metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer". J Clin Oncol. 1992; 10:1781-1787.
- Corbone PP, Frost JK, Feinstein AR et al. "Lung cancer: perspectives and prospects". Ann Inter Med. 1970; 73: 1003-1024.
- Dimopoulos MA, Fernandez JE, Vasilopoulou-Sellin R et al. "Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patients who die early with SCLC". Cancer. 1992;69:66-71.
- Figlin R., Holmes EC, Turrisi AT. "Neoplasms of the lung, pleura and mediastinum". In Haskell CM: Cancer treatment. Philadelphia W.B. Saunders. 1995: 385-413.
- Marcq M., Gally P. "Bronchioalveolar carcinoma: Clinicopathologic relationship, natural history, and prognosis in 29 cases". Am Rev Resp Dis. 1973;107: 621.
- Patel AM, Davila DG, Peter SG. "Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer". Mayo Clin Proc. 1993; 68:273.
- Patel AM, Peters SG. "Clinical manifestations of lung cancer". Mayo Clin Proc. 1993;68:273.
- Scagliotti GV. "Symptoms, signs and staging of lung cancer". In Spiro'S: Lung cancer: ERS Monography. 2001;86-119.
- Semple T., McCluskie RA. "Generalized hypertrophic osteoarthropathy in association with bronchial carcinoma: A review based on 24 cases". BMJ. 1995; 1:754.
- Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. "Superior vena cava syndrome: the myth, the facts". Am Rev Resp Dis. 1990;147:1114-1116.

Πίνακας 11.1. Στον πίνακα παρουσιάζεται η συχνότητα των μεταστάσεων του καρκίνου του πνεύμονα στα διάφορα όργανα.

Συχνότητα μεταστάσεων πνευμονικού καρκίνου	
Περιοχή μεταστάσεων	Συχνότητα
ΚΝΣ	20%
Τραχηλικοί λεμφαδένες	15-60%
Οστά	25%
Καρδιά-Περικάρδιο	20%
Νεφροί	10-15%
Γαστρεντερικό Σύστημα	12%
Υπεζωκότας	8-15%
Επινεφρίδια	20%
Ήπαρ	εώς 35%
Δέρμα	1-3%

Πίνακας 11.2. Στον πίνακα παρουσιάζονται οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα.

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα που σχετίζονται με καρκίνο του πνεύμονα

Σύστημα	Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις
Ενδοκρινές	Σύνδρομο Cushing, Υπερασβεστιαιμία (μη μεταστατικής αιτιολογίας), Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH, Γυναικομαστία, Υπερκαλσιαιμία, Αύξηση FSH ή LH, Υπογλυκαιμία, Υπερθυρεοειδισμός, Καρκινοειδές σύνδρομο
Νευρικό	Υποξεία αισθητική νευροπάθεια, Πολλαπλή μονονευρίτιδα, Ψευδοαπόφραξη εντέρου, Σύνδρομο Lambert Eaton, Εγκεφαλομυελίτιδα, Νεκρωτική εκφύλιση ινών μυελίνης, Αμφιβληστροειδοπάθεια
Οστά	Πληκροδακτυλία, Υπετροφική οστεοαρθροπάθεια
Νεφροί	Σπειραματονεφρίτιδα, Νεφρωσικό σύνδρομο
Δέρμα	Υπερτρίχωση, Ερύθημα, Ακροκεράτωση, Ερυθροδερμία, Νεγρική ακάνθωση, Παλμιαία κερατοδερμία, Σύνδρομο Sweets, Ουρτικάρια
Αιμοποιητικό	Αναιμία, Λευκοκυττάρωση, Ηωσινοφιλία, Λευχαιμοειδείς αντιδράσεις, Θρομβοκύττωση, Θρομβοκυττοπενική πορφύρα
Μηχανισμός πήξης	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, Φλεβοθρόμβωση, Θρομβοφλεβίτιδα, Θρομβωτική μη βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
Μεταβολισμός	Γαλακτική οξέωση, Υπερουριχαιμία, Αύξηση αμυλάσης
Κολλαγόνο-Αγγεία	Δερματομυοσίτιδα, Πολυμυοσίτιδα, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Αγγειίτιδα
Συστηματικά	Πυρετός, Ανορεξία, Κακουχία, Ορθοστατική υπόταση, Υπέρταση



Εικόνα 11.1 Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας. Η πίεση της άνω κοίλης φλέβας από καρκίνο του πνεύμονα και η παρεμπόδιση της ροής σε αυτήν οδηγεί στην εμφάνιση του συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας. Το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας εκδηλώνεται με οίδημα και πληθωρικό προσωπείο, οίδημα τραχήλου και βλεφάρων, διάταση των φλεβών του τραχήλου και των άνω άκρων, επίταση του φλεβικού δικτύου του θωρακικού τοιχώματος, ενώ σπανιότερα παρατηρείται κυάνωση. Συνοδά συμπτώματα περιλαμβάνουν την κεφαλαλγία, τον ίλιγγο, τη θόλωση όρασης και διάνοιας, τον θωρακικό πόνο, τον βήχα και τη δύσπνοια.



Εικόνα 11.2 Σύνδρομο Horner. Το σύνδρομο Horner προκαλείται από την προσβολή της συμπαθητικής αλυσού και του δορυφορικού γαγγλίου από όγκο της κορυφής του πνεύμονα. Η προσβολή γίνεται διότι ο όγκος επεκτείνεται διαμέσου του αυχενικού απονδύλου. Ο όγκος αυτός ονομάζεται όγκος Pancoast και βρίσκεται πλησίον του βραχιόνιου πλέγματος. Κλινικά παρατηρείται ετερόπλευρος ενόφθαλμος, βλεφαρόπτωση, μύση, ετερόπλευρη ανιδρωσία προσώπου και άνω άκρου.

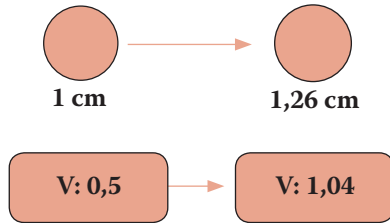


Εικόνα 11.3. Ίκτερος. Οι ηπατικές μεταστάσεις υποδηλώνουν προχωρημένο στάδιο νόσου και εκδηλώνονται με ανορεξία και επιγαστραλγία, ενώ κατά την κλινική εξέταση διαπιστώνεται ηπατομεγαλία με οζώδη συνήθως διαμόρφωση του ήπατος. Σπανιότερα παρατηρείται ίκτερος και ασκίτης.



Εικόνα 11.4 Σύνδρομο Cushing. Το σύνδρομο Cushing είναι η συχνότερη παρανεοπλασματική εκδήλωση. Οφείλεται σε έκτοπη παραγωγή ACTH και απαντάται συχνότερα στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Τα συμπτώματα και τα σημεία της συνυπάρχουσας υπερκορτιζολαιμίας μπορεί να εμφανισθούν προ, κατά ή και μετά τη διάγνωση του πνευμονικού καρκίνου. Τα συχνότερα ευρήματα είναι η υποκαλιαιμική αλκάλωση, το οίδημα στις κατωφερείς περιοχές του σώματος, η μυϊκή ατροφία (ιδίως των γαστροκνημιαίων περιοχών), θόλωση της διάνοιας και συγχυτικά φαινόμενα.

$$V \text{ σφαίρας} = 4 \pi r^3$$

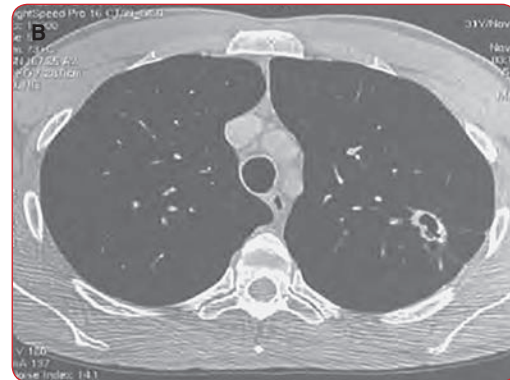
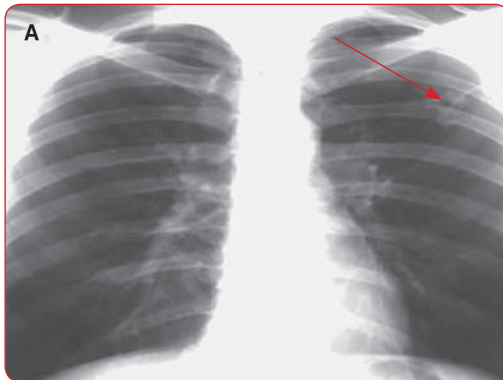


Σχήμα 18.1 Ο χρόνος διπλασιασμού αναφέρεται στον χρόνο που χρειάζεται για την αλλαγή του όγκου ενός όζου και όχι της διαμέτρου του. Γνωρίζοντας τον τύπο υπολογισμού του όγκου μίας σφαίρας ($4 \pi r^3/3$, όπου r είναι η ακτίνα της σφαιρικής αλλοίωσης), γίνεται αντιληπτό ότι για να διπλασιαστεί ο όγκος ενός όζου με διάμετρο 1 cm, χρειάζεται να μεταβληθεί η διάμετρός του μόλις κατά 26%. Έτσι έχει επικρατήσει ο γενικός κανόνας ότι μονήρης πνευμονικός όζος που παραμένει σταθερός σε όγκο για 2 χρόνια δεν χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση, εκτός αν πρόκειται για όζο με αμυγή μορφολογία δίκην θολής υάλου στην CT θώρακος (GGO), οπότε είναι απαραίτητη η ετήσια παρακολούθησή του για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

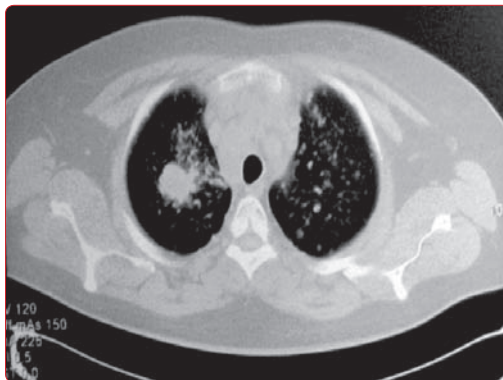
$$\text{Probability of malignancy} = e^x / (1 + e^x)$$

$$X = -6.8272 + (0.0391 \times \text{age}) + (0.7917 \times \text{smoke}) + (1.3388 \times \text{cancer}) + (0.1274 \times \text{diameter}) + (1.0407 \times \text{spiculation}) + (0.7838 \times \text{location})$$

Σχήμα 18.2 Μαθηματικό μοντέλο πιθανότητας ενός ΜΠΟ να είναι κακοήθης. Εκπονήθηκε από την Mayo Clinic προκειμένου να υπολογιστεί η κλινική πιθανότητα ένας ΜΠΟ να παριστά κακοήγη βλάβη. Όπου e είναι η βάση των φυσικών λογαρίθμων. Για τον υπολογισμό της παραμέτρου X : όπου age = η ηλικία του ασθενούς σε έτη, smoke = 1 για τους νυν και πρώην καπνιστές αλλιώς 0, cancer = 1 αν ο ασθενής έχει ιστορικό άλλης κακοήθειας τα τελευταία 5 χρόνια, αλλιώς 0, spiculation = 1 αν ο όζος έχει ανώμαλα όρια, αλλιώς 0 και location = 1 αν η βλάβη εντοπίζεται στους άνω λοβούς, αλλιώς 0. Αυτόματος υπολογισμός αυτής της πιθανότητας μπορεί να γίνει μέσω της σελίδας: www.chest-ray.com.



Εικόνα 18.1 Α: Απλή ακτινογραφία οζώδους κοιλοτικής αλλοίωσης στο AP άνω πνευμονικό πεδίο. Β: Η απεικόνιση της ίδιας αλλοίωσης σε αξονική τομογραφία πνεύμονα. Λεπτοτοιχωματική βλάβη που αφορά σε φυματιώδη κοιλότητα.



Εικόνα 18.2 Αξονική τομογραφία μονήρους όζου 3 cm στον ΔΕ πνεύμονα. Τα όριά του φαίνονται ανώμαλα με τη χαρακτηριστική εικόνα «ακτινωτή παρυφή». Πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα.