ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΗΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2007

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ 2005-2006

Πρόεδρος:	Ν. Σιαφάκας
Αντιπρόεδρος:	Κ. Κατής
Γ. Γραμματέας:	Ν. Αναγνωστοπούλου
Ειδ. Γραμματέας:	Π. Γιαμπουδάκης
Ταμίας:	Κ. Κωνσταντίνου
Μέλη:	Β. Πολυχρονόπουλος Μ. Τουμπής

Συγγραφείς

Παναγιώτα Θεοδωροπούλου

Γιάννης Καλομενίδης

Τριανταφυλλιά Κουκουμπάνη

Θεόδωρος Κυρόπουλος

Χάρης Μόσχος

Ηλίας Πορφυρίδης

Νικολέτα Ροβίνα

Ήρα Πετροχείλου

Γιώργος Σταθόπουλος

Γιάννης Ψαλλίδας

Υπεύθυνοι έκδοσης:

Γιώργος Θ. Σταθόπουλος: *Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Γιάννης Καλομενίδης: *Λέκτορας Πνευμονολογίας, 2η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Θεόδωρος Κυρόπουλος: *Κλινικός Βιοχημικός, Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή (ΚΥΣ) αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές που συμβαίνουν στη φυσική ιστορία σχεδόν όλων των νεοπλασμάτων, συχνότερα του καρκίνου του πνεύμονα στους άντρες και του μαστού στις γυναίκες. Η διάγνωση και η θεραπεία της σχεδόν εξολοκλήρου βαραίνουν τους Πνευμονολόγους, ενώ τα συγγράμματα και οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που θα βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό στο πολλές φορές δύσκολο αυτό έργο είναι λιγοστά.

Η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία και η Ομάδα Εργασίας Νοσημάτων του Υπεζωκότα συνέταξε την έκδοση αυτή με σκοπό να ενισχύσει τον Ειδικευόμενο και Ειδικευμένο Πνευμονολόγο στη καλύτερη κατανόηση, διάγνωση και αντιμετώπιση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Ελπίζουμε το παρόν τεύχος των «Πνευμονολογικών Θεμάτων» να επιτύχει το στόχο του και να αποτελέσει ερέθισμα για μεγαλύτερη εξοικείωση των συναδέλφων με τη νοσολογική αυτή οντότητα.

Από το Δ/Σ της ΕΠΕ
Νίνα Αναγνωστοπούλου
Γενική Γραμματέας

Από την Ομάδα Εργασίας Υπεζωκότα
Γιώργος Σταθόπουλος
Θεόδωρος Κυρόπουλος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ 7
Ηλίας Πορφυρίδης, Θεόδωρος Κυριόπουλος, Ήρα Πετροχείλου, Γιώργος Θ. Σταθόπουλος

Β. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ 11
Τριανταφυλλιά Κουκουμπάνη, Νικολέττα Ροβίνα

Γ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ 18
Χάρης Μόσχος, Γιάννης Καλομενίδης

Δ. ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ 23
Γιάννης Ψαλλίδας, Παναγιώτα Θεοδωροπούλου

Α. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Ηλίας Πορφυρίδης[1], Θεόδωρος Κυρόπουλος[2], Ήρα Πετροχείλου[3], Γιώργος Θ. Σταθόπουλος[1]

[1]Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

[2]Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

[3]5η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα συχνότατο συμβάν στη φυσική ιστορία πολλών νεοπλασμάτων του ανθρώπου είναι η μετάσταση στον υπεζωκότα με συνακόλουθη ανάπτυξη κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής (ΚΥΣ). Η επίπτωση της ΚΥΣ είναι τεράστια (500-700 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος), φθάνοντας σχεδόν σε συχνότητα την επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα[1]. Η ανάπτυξη ΚΥΣ είναι σημαντική για τους ασθενείς με καρκίνο, για τους εξής λόγους: α) Μπορεί να αποτελεί πρώτη εκδήλωση της νόσου, η οποία και μπορεί να διαγνωστεί από το υγρό. β) Καθιστά τα πρωτοπαθές νεόπλασμα ανεγχείρητο, καθώς υποδηλώνει μεταστατική νόσο. γ) Παριστά σημαντικό πρόβλημα στην ακτινο- και χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση των καρκινοπαθών για λόγους φυσικούς και βιολογικούς. δ) Φαίνεται πως επιδρά αρνητικά στην επιβίωση, αφού η επιτυχής αντιμετώπισή της παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο. ε) Τέλος, με βεβαιότητα πτωχαίνει σημαντικότατα την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο, αυξάνοντας τις ανάγκες νοσηλείας και επεμβατικών παρεμβάσεων και επιφέροντας πόνο και δύσπνοια[1].

Παρά το σημαντικότατο πρόβλημα που παριστά μία ΚΥΣ για έναν καρκινοπαθή, η έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί για τη διαλεύκανση της παθογένεσής της είναι περιορισμένη. Ως αποτέλεσμα, οι διαθέσιμες θεραπείες δεν είναι ειδικές ούτε αιτιολογικές, περιοριζόμενες στις τεχνικές εξάλειψης της υπεζωκοτικής κοιλότητας και τη χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος, με συχνά κακά αποτελέσματα, αύξηση της θνητότητας και νοσηρότητας και περαιτέρω πτώση της ποιότητας ζωής. Η καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης της ΚΥΣ θα επιτρέψει στο μέλλον την ανάπτυξη ειδικών και αιτιολογικών θεραπειών, οι οποίες πιθανά θα στοχεύουν μάλλον στην ανάσχεση της παραγωγής πλευριτικού υγρού, παρά στη μηχανική απομάκρυνσή του.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή (ΚΥΣ) αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής, μετά την παραπνευμονική[1]. Σε χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου μάλιστα με χαμηλή επίπτωση φυματιώδους αιτιολογίας υπεζωκοτικών συλλογών (π.χ. ΗΠΑ) έρχεται δεύτερη μεταξύ των εξιδρωματικών πλευριτικών συλλογών. Επίσης, επειδή πολλές παραπνευμονικές συλλογές είναι μικρές και δύσκολο να παρακεντηθούν, η κακοήθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία εξιδρωματικής πλευρίτιδας που υπόκειται σε παρακέντηση, με συχνότητα 42-72%, ανάλογα με την επίπτωση της φυματίωσης στην περιοχή[2,3].

Επί εμφάνισης υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή με γνωστό νεόπλασμα, σημαντική είναι η διάκριση της κακοήθους από την παρακακοήθη υπεζωκοτική συλλογή. Η πρώτη χαρακτηρίζεται από την παρουσία καρκινικών κυττάρων ή νεόπλαστου ιστού στην κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού ή στην ιστοπαθολογική εξέταση υπεζωκοτικού ιστού, αντίστοιχα, ενώ η δεύτερη από τη σταθερή απουσία των παραπάνω ευρημάτων. Η διάκριση αυτή έχει μεγάλη σημασία, αφού η διάγνωση ΚΥΣ θα αποκλείσει ασθενή με καρκίνο πνεύμονα από το χειρουργείο, κατατάσσοντας τον σε στάδιο Τ4, δηλαδή IIIβ, σύμφωνα με την TNM σταδιοποίηση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα[1,4]. Οι μηχανισμοί ανάπτυξης ΚΥΣ και παρακακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής απαριθμούνται στον Πίνακα Α1, ενώ η παθογένεση της ΚΥΣ θα συζητηθεί αναλυτικότερα παρακάτω.

Πίνακας Α1. Μηχανισμοί δημιουργίας υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενείς με καρκίνο

- **Άμεσα**
  - Διήθηση του υπεζωκότα και αύξηση της διαπερατότητας
  - Απόφραξη των λεμφαγγείων
  - Μετάσταση στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και διαταραχή της παροχέτευσης
  - Διήθηση του μείζονα θωρακικού πόρου(χυλοθώρακας)
  - Βρογχική απόφραξη
  - Μετάσταση στο περικάρδιο
- Έμμεσα
  - Πνευμονία
  - Πνευμονική εμβολή
  - Μετά ακτινοθεραπεία
  - Μετά χημειοθεραπεία (methotrexate, procarbazine, cyclophosphamide, mitomycin, bleomycin)
  - Υπολευκωματιναιμία

Όλα σχεδόν τα νεοπλάσματα προκαλούν ΚΥΣ (Πίνακας Α2). Συχνότερα (75%) όμως εμφανίζονται ο καρκίνος του πνεύμονα (συχνότερα στους άνδρες), του μαστού (πρώτη αιτία στις γυναίκες) και τα λεμφώματα (πιο συχνά στην παιδική ηλικία). Ακολουθούν σε συχνότητα οι καρκίνοι των ωοθηκών, του γαστρεντερικού και του ουροποιογεννητικού συστήματος, του προστάτη, του θυρεοειδούς και το μελάνωμα. Αξίζει να αναφερθεί ότι στο 6 % των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών η πρωτοπαθής εστία δεν ανευρίσκεται (1). Σε ότι αφορά την επίπτωση του μεσοθηλιώματος, αυτή ποικίλει ανάλογα με την περιοχή.

Καρκίνος πνεύμονα

Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τη συχνότερη αιτία κακοήθους πλευρίτιδας. Μάλιστα το 15% των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα παρουσιάζουν υπεζωκοτική συλλογή στη διάγνωση, και έχουν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που δεν έχουν ΚΥΣ[5]. Κατά τη φυσική ιστορία της νόσου ποσοστό 50 % των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα θα αναπτύξει κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή. Συχνότερα εμφανίζεται επί αδενοκαρκινώματος και επί ασθενών με αντι-p53 αντισώματα. Σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα απαντάται σπανιότερα (3-10%). Αρκετοί ασθενείς έχουν δευτεροπαθείς εντοπίσεις στο σπλαχνικό υπεζωκότα, αλλά δεν αναπτύσσουν υπεζωκοτική συλλογή, γεγονός που πιθανότατα υποδηλώνει πως η τάση συγκεκριμένων ιστολογικών τύπων καρκίνου (π.χ. αδενοκαρκινώματα) να προκαλούν εξίδρωση υγρού συνδέεται με παρακρινή έκφραση αγγειογόνων και φεγμονωδών μεσολαβητών και όχι απλά με τη συνήθη ανατομική τους εντόπιση (δηλαδή το αν συνηθέστερα εντοπίζονται κεντρικά ή περιφερικά στον πνεύμονα). Η διεργασία της μετάστασης στον υπεζωκότα φαίνεται πως ξεκινά αρκετά νωρίς στη φυσική ιστορία του καρκίνου πνεύμονα, αφού σε μελέτη 1.074 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική πνευμονεκτομή, προσβολή του σπλαχνικού υπεζωκότα υπήρχε στο 26,8% αυτών, ακόμα και σε στάδιο Ia[6]. Η πενταετής επιβίωση ήταν μικρότερη σε αυτούς με διήθηση του σπλαχνικού υπεζωκότα. Η παρουσία εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενή με καρκίνο πνεύμονα σχεδόν πάντα αποκλείει τον ασθενή από χειρουργική αντιμετώπιση, εκτός ορισμένων περιπτώσεων παρακακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής[1].

Πίνακας Α2. Αιτιολογία κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής

	Spriggs and Boddington[a]		Anderson et al.[b]	
Tumor	**n**	**%**	**n**	**%**
Lung carcinoma	275	43	32	24
Breast carcinoma	157	25	35	26
Lymphoma and leukemia	52	8	34	26
Ovarian carcinoma	27	4	9	7
Sarcoma (including melanoma)	13	2	5	4
Uterine and cervical carcinoma	6	1	3	2
Stomach carcinoma	18	3	1	1
Colon carcinoma	9	1	0	0
Pancreatic carcinoma	7	1	0	0
Bladder carcinoma	7	1	0	0
Other carcinoma	23	4	6	4
Primary unknown	40	6	8	6
Total	634		133	

[a]From Spriggs Al Boddington MM. The cytology of effusions, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1968, with Permission.
[b]From Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. Cancer 1974;33:916-922, with permission.

Καρκίνος του μαστού

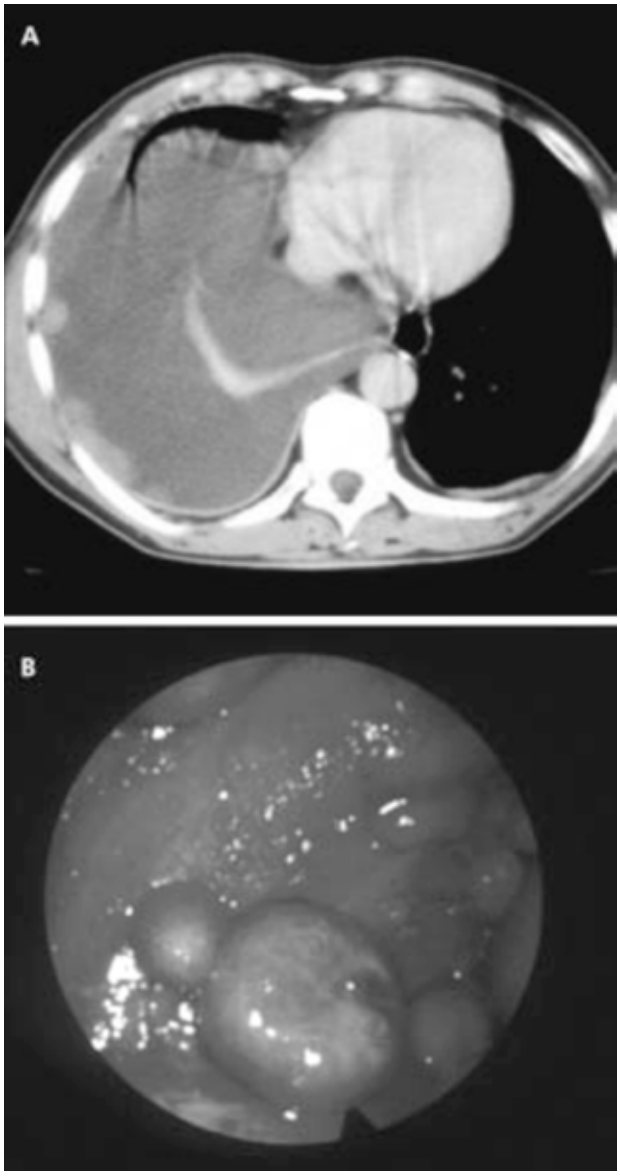
Ο καρκίνος του μαστού ακολουθεί σε συχνότητα τον καρκίνο του πνεύμονα, όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης ΚΥΣ. Η εμφάνιση ΚΥΣ σε ασθενείς με καρκίνο μαστού είναι ιδιαίτερα συχνή όταν υπάρχει λεμφαγγειακή διασπορά. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να επινεμηθεί του υπεζωκότα κατά συνέχεια ιστών, λεμφογενώς και αιματογενώς. Η ΚΥΣ μπορεί να εμφανίζεται ομόπλευρα, ετερόπλευρα ή και αμφοτερόπλευρα[7,8].

Λεμφώματα

Τρίτα σε συχνότητα πρόκλησης ΚΥΣ έρχονται τα λεμφώματα (Hodgkin ή non-Hodgkin). 7-21 % των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin εμφανίζουν υπεζωκοτική συλλογή κατά τη διάγνωση, ενώ ένα επιπλέον 16 % θα εμφανίσουν ΚΥΣ στην πορεία της νόσου[9]. Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπεζωκοτική συλλογή συνδυάζεται με μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια[10]. Στο non-Hodgkin λέμφωμα η συχνότητα ΚΥΣ ανέρχεται σε 6-50 %, ενώ στη λεμφογενή λευχαιμία σε 12 %, στη μυελογενή σε 4 % και στο πολλαπλό μυέλωμα σε περίπου 1 %. Αξίζει να σημειωθεί εδώ πως η μόνη ΚΥΣ που ανταποκρίνεται θεαματικά στα κορτικοστεροειδή είναι αυτή που οφείλεται σε χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία των παιδιών[11].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παρουσία υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα σημαίνει ότι η δυνατότητα παροχέτευσής του υπολείπεται σημαντικά του ρυθμού παραγωγής του. Κακοήθεις νόσοι προκαλούν υπεζωκοτική συλλογή με διάφορους μηχανισμούς, άμεσους και/ή έμμεσους. Άμεσα με προσβολή του υπεζωκότα, διήθηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, απόφραξη των λεμφαγγείων, απόφραξη του μείζονα θωρακικού πόρου, διήθηση του περικαρδίου και της άνω κοίλης φλέβας από κακοήθη κύτταρα και βρογχική απόφραξη. Έμμεσα από τις τοπικές, παρακρινείς και συστηματικές εκδηλώσεις του όγκου ή ως αποτέλεσμα



Εικόνα Α1. Α) Υπολογιστική τομογραφία θώρακα μετά έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, στην οποία φαίνεται ευμεγέθης κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή στο δεξιό ημιθωράκιο, ενώ σκιαγραφικά ενισχύονται νεοπλασματικές εστίες πάνω στο περίτονο πέταλο του υπεζωκότα. Β) Στην πνευμονολογική θωρακοσκόπηση αναφάνηκαν οι μάζες αυτές, από την ιστολογική εξέταση των οποίων τέθηκε η διάγνωση.

των θεραπευτικών χειρισμών[1,12].

Για την ανάπτυξη ΚΥΣ προϋπόθεση αποτελεί η είσοδος καρκινικών κυττάρων στην υπεζωκοτική κοιλότητα, με άλλα λόγια η μετάσταση στον υπεζωκότα (Yano 2000) (Εικόνα Α1). Η οδός μετάστασης στον υπεζωκότα μπορεί να είναι: Α) κατά συνέχεια ιστών, όπως συμβαίνει στον καρκίνο πνεύμονα, μαστού και μαλακών μορίων πέριξ της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Β) Λεμφογενώς, όπως παρατηρείται στον καρκίνο του μαστού και τα λεμφώματα. Γ) Αιματογενώς. Ο καρκίνος του πνεύμονα δίνει μικροέμβολα σε μικρούς περιφερικούς υποϋπεζωκοτικούς κλάδους της πνευμονικής αρτηρίας, με συνακόλουθη επέκταση στον υπεζωκότα. Όλα τα άλλα νεοπλάσματα φαίνεται πως συχνότερα εντοπίζονται στον υπεζωκότα τριτογενώς, μετά από μετάστασή τους στο ήπαρ[13]. Φαίνεται ότι η αυξημένη παραγωγή υγρού στην ΚΥΣ οφείλεται πρωτίστως σε αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας των περιϋπεζωκοτικών αιμοφόρων τριχοειδών αγγείων[14]. Δεν είναι γνωστό αν η αυξημένη διαπερατότητα αφορά πρωτίστως τα ενδονεοπλασματικά νεόπλαστα αγγεία ή τα παρακείμενα, φαινομενικά φυσιολογικά υποϋπεζωκοτικά τριχοειδή. Ο μηχανισμός με τον οποίο η διήθηση του υπεζωκότα από καρκινικά κύτταρα προκαλεί αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας επίσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Από μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται πως οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή αγγειογόνων και φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα ενδοϋπεζωκοτικά καρκινικά κύτταρα. Μεσολαβητές που έχουν δειχτεί σημαντικοί στην παθογένεση ΚΥΣ με αυτό το μηχανισμό είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) και οι βιολογικές οδοί ιντερλευκίνης-6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription (Stat)-3 και παράγοντα νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor, TNF)-α/πυρηνικού παράγοντα (nuclear factor, NF)-κΒ στα καρκινικά κύτταρα[14-19]. Πράγματι διαπιστώνεται ότι τα επίπεδα του VEGF, της IL-6, του TNF-α και άλλων αγγειογόνων και φλεγμονωδών μεσολαβητών είναι υψηλότερα στο πλευριτικό υγρό των ασθενών με ΚΥΣ από ότι στον ορό τους[20-22]. Ο VEGF και άλλες κυτταροκίνες αποτελούν δραστικούς παράγοντες αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας, συντελώντας έτσι σημαντικά στην ανάπτυξη ΚΥΣ[22]. Εκτός από άμεση παραγωγή μεσολαβητών από τα καρκινικά κύτταρα, τα τελευταία πιθανά επάγουν αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και έμμεσα, προκαλώντας φλεγμονώδη απόκριση στον ξενιστή με προσέλκυση ουδετεροφίλων, μονοπυρήνων και λεμφικών λευκοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να συμμετέχουν στην τοπική παραγωγή αγγειογόνων και φλεγμονωδών μεσολαβητών στην ΚΥΣ.

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΚΥΣ παίζει και η απόφραξη των λεμφαγγείων, μέσω της ελαττωμένης παροχέτευσης του υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Μάλιστα αυτό επιβεβαιώνεται από τη συχνή παρουσία μεταστάσεων στους λεμφαδένες[13]. Η απόφραξη των λεμφαγγείων γίνεται με δύο τρόπους. Πρώτον, διήθηση του τοιχωματικού υπεζωκότα προκαλεί απόφραξη των στομάτων από όπου παροχετεύεται το υγρό από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Δεύτερον, μέσω μεταστάσεων στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, όπου παροχετεύουν τα λεμφαγγεία του περίτονου πετάλου, δυσχεραίνοντας την

παροχέτευση του υγρού από την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η απόφραξη του μείζονα θωρακικού πόρου από τοπική επέκταση του όγκου ή από διηθημένους λεμφαδένες προκαλεί χυλοθώρακα. Τα λεμφώματα είναι συνήθως υπεύθυνα για το 75% των περιπτώσεων χυλοθώρακα που οφείλεται σε κακοήθη νόσο.

Ένας άλλος μηχανισμός για την ανάπτυξη υπεζωκοτικής συλλογής από τους διάφορους καρκίνους είναι η βρογχική απόφραξη. Η παρουσία εξωφυτικής μάζας ενδοβρογχικά μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη τμηματικού ή υποτμηματικού βρόγχου και μεταποφρακτική ατελεκτασία ή/και πνευμονία, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση των αρνητικών πιέσεων στο πάσχον ημιθωράκιο και αύξηση του υπεζωκοτικού υγρού ή/και ανάπτυξη κοινής παραπνευμονικής συλλογής[1].

Και τέλος και η προσβολή του περικαρδίου από καρκινικά κύτταρα προκαλεί υπεζωκοτική συλλογή, είτε μέσω της αύξησης των πιέσεων στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία (παρακακοήθης συλλογή) ή μέσω της άμεσης παροχέτευσης υγρού από τον περικαρδιακό χώρο στον υπεζωκοτικό (ΚΥΣ).

Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί είναι αποτέλεσμα ενδοθωρακικής επέκτασης του όγκου. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου η ανάπτυξη ΚΥΣ δεν είναι άμεσο αποτέλεσμα του καρκίνου, αλλά σχετίζεται σε κάποιο βαθμό με την ύπαρξη όγκου κάπου στον οργανισμό. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιείται ο όρος «παρακακοήθεις συλλογές»[10]. Τέτοια παραδείγματα είναι οι υπεζωκοτικές συλλογές που αναπτύσσονται στα πλαίσια μεταποφρακτικής πνευμονίας (παραπνευμονικές συλλογές), πνευμονικής εμβολής, ακτινοθεραπείας, χημειοθεραπείας, ή υπολευκωματιναιμίας λόγω κακής γενικής κατάστασης και υποθρεψίας του αρρώστου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Light R W. Pleural Diseases. 5th Edision. 2007 Lippincott Williams & Wilkins
2. Marel M, Zrustova M, Stansy B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well defined region: epidemiologic study in central Bohemia. Chest 1993;104:1486-89
3. Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, SanJose E. The aetiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. Chest 1996;109:158-162.
4. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-7.
5. Naito T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. Anticancer Res 1997;17:4743-4746.
6. Renshaw AA, Madge R, Sugarbaker DJ, et al. Malignant pleural effusions after resection of pulmonary adenocarcinoma. Acta Cytol 1998;42:1111-1115.
7. Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL, et al. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. Arch Surg 1967;94:483-488.
8. Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, et al. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. Eur J Surg Oncol 1994;20:33-36.
9. Romano M, Libshitz HI. Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma: plain chest radiographs and chest computed tomography of thoracic involvement in previously untreated patients. Radiol Med (Torino) 1998;95:49-53.
10. Vieta JO, Craver LF. Intrathoracic manifestations of the lymphomatoid diseases. Radiology 1941;37:138-158.
11. Hicsonmez G, Cetin M, Tunc B, Tuncer AM, Gumruk F, Yenicesu I. Dramatic resolution of pleural effusion in children with chronic myelomonocytic leukemia following short-course high-dose methylprednisolone. Leuk Lymphoma 1998;29:617-23.
12. Antony VB, Loddenkemper R et al. ERS/ATS statement. Management of maligant pleural effussions. Eur Respir J 2001;18:402-419.
13. Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. Thorax 1966;21:437-43.
14. Light RW, Hamm H. Malignant pleural effusion: would the real cause please stand up? Eur Respir J 1997;10:1701-1702.
15. Zebrowski BK, Yano S, Liu W, et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeabilityin malignant pleural effusions. Clin Cancer Res 1999;5:3364–8.
16. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, et al. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. Am J Pathol 2000;157:1893–903.
17. Yeh H-H, Lai W-W, Chen HHW, Liu H-S, Su W-C. Autocrine IL-6-induced Stat3 activation contributes to the pathogenesis of lung adenocarcinoma and malignant pleural effusion. Oncogene 2006;25:4300–9.
18. Stathopoulos GT, Zhu Z, Everhart MB, et al. Nuclear factor-nB affects tumor progression in a mouse model of malignant pleural effusion. Am J Respir Cell Mol Biol 2006;34:142–50.
19. Stathopoulos GT, Kollintza A, Moschos C, Psallidas I, Sherrill TP, Pitsinos EN, Vassiliou S, Karatza M, Papiris SA, Graf D, Orphanidou D, Light RW, Roussos C, Blackwell TS, Kalomenidis I. Tumor necrosis factor-α promotes malignant pleural effusion. Cancer Res 2007;67:9825-9834.
20. Ishimoto O, Saijo Y, Narumi K, et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer. Oncology 2002;63:70-75.
21. Cheng C-S, Rodriguez RM, Perkett EA, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. Chest 1999;115:760-765.
22. Collins PO, Connolly DT, Williams TJ. Characterization of increase in vascular permeability induced by vascular permeability factor in vivo. Br J Pharmacol 1993;109:195-199.

Β. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Τριανταφυλλιά Κουκουμπάνη, Νικολέττα Ροβίνα
Κλινική Εντατικής θεραπείας και Πνευμονολογίας, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

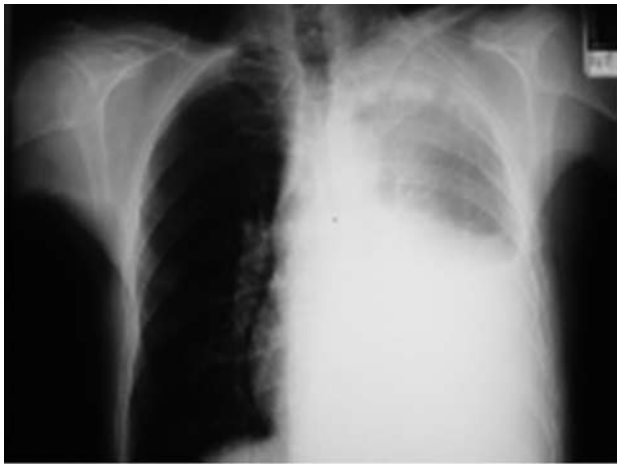
Η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή αποτελεί ένα συχνό κλινικό πρόβλημα σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο. Αν και δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες, εκτιμάται όμως πως στις Η.Π.Α εμφανίζονται ετησίως περισσότερες από 150.000 νέες περιπτώσεις κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής (Πίνακας Β1). Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή έχουν γνωστό ιστορικό κακοήθειας, μια εξιδρωματική συλλογή συχνά αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μιας άγνωστης κακοήθους νόσου, με τις μελέτες να δείχνουν, πως 42-77% των εξιδρωματικών πλευριτίδων είναι δευτεροπαθείς κακοήθειας[1].

Η συχνότερες πρωτοπαθείς εστίες καρκίνου σε ασθενείς με κακοήθη πλευρίτιδα είναι για τους άνδρες, ο πνεύμονας, το λέμφωμα/η λευχαιμία, το γαστρεντερικό σύστημα και το γεννητικό/ουροποιητικό σύστημα (με σειρά συχνότητας). Στις γυναίκες με κακοήθη πλευρίτιδα, οι συνηθέστερες πρωτοπαθείς εντοπίσεις καρκίνου είναι ο μαστός, τα γεννητικά όργανα, ο πνεύμονας, το λέμφωμα/η λευχαιμία και το γαστρεντερικό σύστημα[2]. Ο συχνότερος τύπος καρκίνου που συνοδεύεται από κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή είναι το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα[2]. Ακολουθούν το πλακώδες και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, κακοήθεις νόσοι του αιμοποιητικού συστήματος, το μελάνωμα, οι όγκοι του γεννητικού συστήματος και τα σαρκώματα[2] (Πίνακας Β1) (Εικόνα Β1).

Με τον όρο «παρακακοήθεις» υπεζωκοτικές συλλογές περιγράφονται εκείνες που δεν αποτελούν άμεσο αποτέλεσμα διήθησης του υπεζωκότα από κακοήθεια, αλλά σχετίζονται έμμεσα με τον πρωτοπαθή όγκο[3]. Στον Πίνακα Β2 συνοψίζονται τα κυριότερα αίτια παρακακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής σε ασθενείς με καρκίνο.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η πλειοψηφία των ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή έχουν συμπτώματα, ενώ λιγότεροι από 25% είναι ασυμπτωματικοί[4]. Το πρώτο και συχνότερο σύμπτωμα που εμφανίζεται είναι η δύσπνοια στην κόπωση (96%)[5,6], η οποία γίνεται προοδευτικά βαρύτερη καθώς αυξάνεται η συλλογή. Συνήθως, είναι σημαντικότερη όταν ο ασθενής ξαπλώνει στην αντίθετη από την πλευριτική συλλογή πλευρά, ενώ βελτιώνεται αυτόματα μετά την εκκενωτική παρακέντηση. Αν δεν βελτιώνεται με την παρακέντηση, θα πρέπει να υποπτευόμαστε λεμφαγγειακή



Εικόνα Β1. Μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή στο αριστερό ημιθωράκιο ασθενούς με καρκίνο του πνεύμονα

Πίνακας Β1. Επίπτωση κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών

	Ασθενείς με ΚΥΣ (όλα τα στάδια) (%)	Ασθενείς με διασπορά της νόσου ή με ανεύρεση ΚΥΣ στη νεκροψία (%)	Προέλευση του πρωτοπαθούς όγκου από τις ανασκοπήσεις των κυτταρολογικών εξετάσεων (%)	Θάνατοι/έτος από καρκίνο στις ΗΠΑ	Εκτίμηση νέων περιπτώσεων ΚΥΣ/έτος στις ΗΠΑ
Καρκίνος πνεύμονα	8-15	20-46	25-52	160.000	32.000-73.600
Καρκίνος μαστού	2-12	36-65	3-27	44.000	15.840-28.600
Λέμφωμα	7	29-30	12-22	25.000	7.250-7.500
Άλλες κακοήθειες			29-46	330.000	23,600-47,000
Σύνολο					78.700-156.700

Πίνακας Β2. Αιτίες παρακακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών

Αιτία	Σχόλια
Τοπικές επιδράσεις του όγκου	
Απόφραξη λεμφικής οδού	Κύριος μηχανισμός για συλλογή πλευριτικού υγρού
Απόφραξη βρόγχου με πνευμονία	Παραπνευμονική συλλογή. *Δεν αποκλείει πιθανή χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου του πνεύμονα*
Απόφραξη βρόγχου με ατελεκτασία	Διίδρωμα. *Δεν αποκλείει πιθανή χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου του πνεύμονα*
Παγιδευμένος πνεύμονας	Διίδρωμα, λόγω εκτεταμένης προσβολής του σπλαχνικού υπεζωκότα από τον όγκο
Χυλοθώρακας	Απόφραξη θωρακικού πόρου. *Πιο κοινή αιτία το λέμφωμα*
Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας	Διίδρωμα. *Λόγω αυξημένων συστηματικών φλεβικών πιέσεων*
Συστηματικές επιδράσεις του όγκου	
Πνευμονική εμβολή	Υπερπηκτικότητα
Υπο-αλβουμιναιμία	Αλβουμίνη ορού <1,5 g/dL σχετίζεται με οίδημα ανά σάρκα
Επιπλοκές θεραπείας	
Ακτινοθεραπεία	
Πρώιμες	Πλευρίτιδα 6 εβδομάδες έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση
Όψιμες	Ίνωση μεσοθωρακίου Συμπιεστική περικαρδίτιδα Απόφραξη κάτω κοίλης φλέβας
Χημειοθεραπεία	
Μεθοτρεξάτη	Πλευρίτιδα ή συλλογή, με ή χωρίς περιφερική ηωσινοφιλία
Προκαρβαζίνη	Περιφερική ηωσινοφιλία, πυρετός και ρίγη
Κυκλοφωσφαμίδη	Πλευροπερικαρδίτιδα
Μιτομυκίνη/μπλεομυκίνη	Σε συνδυασμό με διάμεσο νόσημα

καρκινωμάτωση ή βρογχική απόφραξη. Η παθογένεια της δύσπνοιας που οφείλεται σε μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, αλλά πολλοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν, όπως είναι η ελάττωση της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος, η μετατόπιση του μεσοθωρακίου στην αντίθετη πλευρά, η ελάττωση του όγκου του πνεύμονα συστοίχως και η αντανακλαστική διέγερση από τους πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα[6].

Λόγω του προχωρημένου σταδίου της πρωτοπαθούς νόσου, πολλοί ασθενείς εμφανίζουν γενικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, ανορεξία και αδυναμία. Άλλα συμπτώματα είναι ο βήχας (44%), που συνοδεύει συνήθως μεγάλες συλλογές και το θωρακικό άλγος (56%)[5]. Ο βήχας βελτιώνεται με την εκκένωση της συλλογής, ενώ γενικά οι ασθενείς με έντονο βήχα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα πνευμοθώρακα, ως επιπλοκή της παρακέντησης. Το θωρακικό άλγος δεν είναι συχνό εύρημα κατά τη διάγνωση της συλλογής, με σημαντική εξαίρεση το μεσοθηλίωμα, το οποίο συνήθως εμφανίζεται με πρώιμο άλγος πριν ακόμη εμφανιστεί κλινικά η συλλογή. Σε αυτή την περίπτωση, το θωρακικό άλγος είναι συνήθως διάχυτο στο προσβεβλημένο ημιθωράκιο και περιγράφεται μάλλον ως αμβλύ, παρά ως «πλευριτικού τύπου» [5]. Όταν αναφέρεται άλγος σε ασθενείς με καρκινωματώδεις συλλογές άλλης αιτιολογίας, αυτό είναι συνήθως λιγότερο διάχυτο σε σχέση με του μεσοθηλιώματος και θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανή προσβολή του θωρακικού τοιχώματος.

Το ιστορικό αιμόπτυσης επί παρουσίας πλευριτικής συλλογής, θέτει σοβαρή υποψία βρογχογενούς καρκινώματος. Προηγούμενο ιστορικό κακοήθειας είναι σημαντικό, καθώς επίσης σημαντικό είναι και το ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε αμίαντο ή άλλες καρκινογόνες ουσίες. Η καχεξία και η λεμφαδενική διόγκωση αποτελούν άλλα ευρήματα με πιθανή κλινική συσχέτιση[7].

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Οι περισσότεροι ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή έχουν κάποιου βαθμού δύσπνοια στην κόπω-

ση και η ακτινογραφία θώρακος δείχνει μέτρια-μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή (~ 500-2000 ml)[7]. Ενώ μόνο 10% των ασθενών έχουν μαζική υπεζωκοτική συλλογή κατά τη διάγνωση, η κακοήθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία μαζικής υπεζωκοτικής συλλογής[8]. Ως μαζικές ορίζονται οι υπεζωκοτικές συλλογές που καταλαμβάνουν ολόκληρο το ημιθωράκιο. Περίπου 15% των ασθενών ωστόσο, έχουν υπεζωκοτική συλλογή <500 ml σε όγκο και είναι σχετικά ασυμπτωματικοί. Μια μεγάλη συλλογή με παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου προς την αντίθετη πλευρά είναι πολύ πιθανό να είναι κακοήθης, συνήθως απαιτεί άμεσα εκκενωτική παρακέντηση και αποτελεί υποψήφια συλλογή για πλευρόδεση.

Αν ο ασθενής έχει μεγάλη συλλογή και το ημιθωράκιο βρίσκεται σε μέση θέση ή έλκεται συστοίχως, θα πρέπει να εξετάζονται τα ακόλουθα τέσσερα ενδεχόμενα, σύμφωνα με τον Sahn[3]:

1- καρκίνωμα του σύστοιχου κύριου βρόγχου με επακόλουθη ατελεκτασία. Αυτό συμβαίνει επίσης, σε περίπτωση ενδοβρογχικής μετάστασης από απομακρυσμένο όγκο

2- καθήλωση μεσοθωρακίου λόγω του κακοήθους όγκου και/ ή λεμφαδένων

3- κακόηθες μεσοθηλίωμα

4- εκτεταμένη διήθηση από όγκο του σύστοιχου πνεύμονος μιμούμενη μεγάλη συλλογή.

Η αξονική τομογραφία θώρακος μπορεί να αναδείξει μικρές υπεζωκοτικές συλλογές που είχαν λανθάνει της προσοχής νωρίτερα[9]. Επίσης, σε ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή, μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση ύπαρξης διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο ή ύπαρξης παρεγχυματικής νόσου, καθώς και στην ανάδειξη υπεζωκοτικών, πνευμονικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων[9] (Εικόνα Β2). Η ανάδειξη υπεζωκοτικών πλακών είναι ενδεικτική έκθεσης σε αμίαντο.

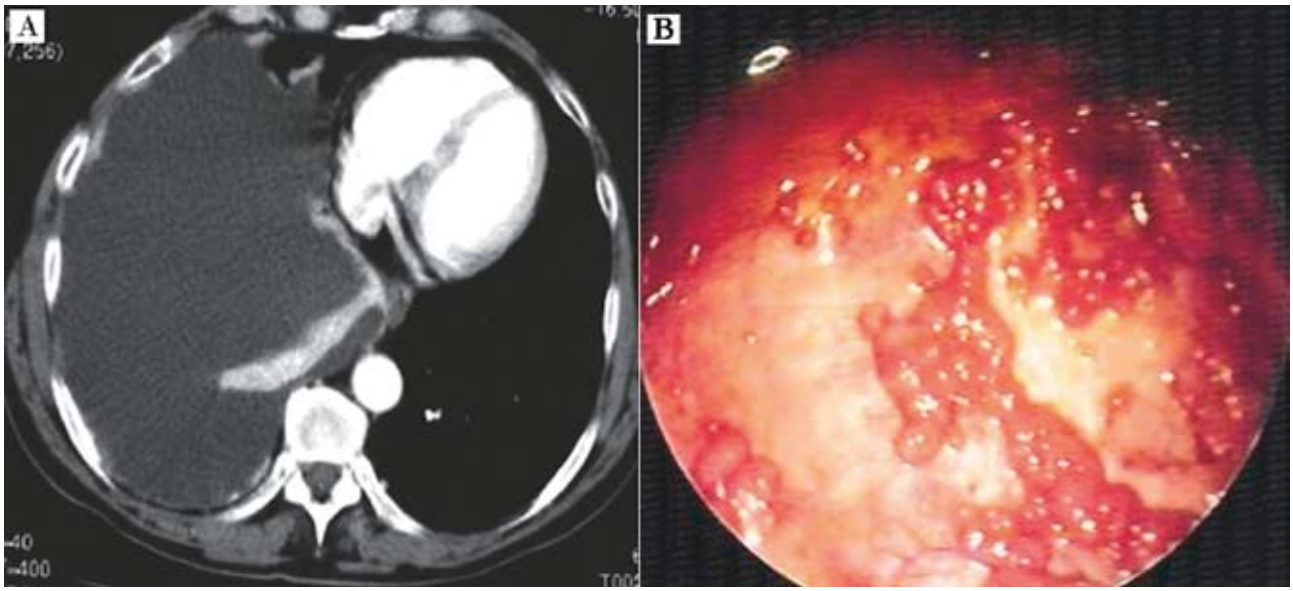
Το υπερηχογράφημα μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των υπεζωκοτικών βλαβών σε ασθενείς με κακοήθεις συλλογές και μπορεί να κατευθύνει τη θωρακική παρακέντηση σε ασθενείς με μικρή υπεζωκοτική συλλογή, αποφεύγοντας τις επιπλοκές της παρακέντησης[10].

Η μαγνητική τομογραφία θώρακος (MRI) έχει μικρό ρόλο στη διάγνωση των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών και χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση του βαθμού διήθησης του θωρακικού τοιχώματος από τον όγκο[11].

Λίγα στοιχεία υπάρχουν για τη χρήση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, αν και αναφέρεται ως χρήσιμη εξέταση για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου στο κακόηθες μεσοθηλίωμα[12].

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Η διαγνωστική παρακέντηση προτείνεται σε κάθε συλλογή ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη με φυσιολογικό μέγεθος καρδιάς στην ακτινογραφία θώρακος, ώστε να



Εικόνα Β2. (Α) Ευμεγέθης υπεζωκοτική συλλογή όπως απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία θώρακα, σε ασθενή με πρωτοπαθή καρκίνο στο μαστό. **(Β)** Απεικόνιση του προσβεβλημένου υπεζωκότα στη θωρακοσκόπηση.

εξετάζεται το ενδεχόμενο κακοήθειας. Για την υπεζωκοτική συλλογή συνιστώνται οι ακόλουθες εξετάσεις ως ρουτίνα: γενική πλευριτικού υγρού με καθορισμό του αριθμού των κυττάρων και του κυτταρικού τύπου, ολικές πρωτεϊνες, γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH), γλυκόζη, pH, αμυλάση και κυτταρολογική εξέταση πλευριτικού υγρού. Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για την παρακέντηση της υπεζωκοτικής συλλογής. Οι σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνουν μικρή υπεζωκοτική συλλογή (<1 cm πάχος στο επίπεδο του υγρού στην πλαγία κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακος), αιμορραγική διάθεση, αντιπηκτική αγωγή και μηχανικό αερισμό. Δεν υπάρχει αιμορραγική διάθεση σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια διαταραχή πηκτικότητας ή με θρομβοκυτταροπενία (χρόνος προθρομβίνης ή μερικής θρομβοπλαστίνης έως διπλάσιος του χρόνου μάρτυρα και αριθμός αιμοπεταλίων >50.000/μl). Όμως, οι ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης στον ορό που υπερβαίνουν τα 6 mg/dl έχουν σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας[13]. Σημαντικές επιπλοκές της παρακέντησης είναι ο πνευμοθώρακας, η αιμορραγία, η μόλυνση και η τρώση ήπατος και σπλήνα. Επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις μπορεί να προκαλέσουν λοίμωξη με εγκυστώσεις του υγρού, εμφύτευση καρκινικών κυττάρων και συμφύσεις μεταξύ πνεύμονος και θωρακικού τοιχώματος.

Ο κυτταρικός τύπος του πλευριτικού υγρού είναι συνήθως λεμφοκυτταρικός ή με επικράτηση των άλλων μονοκυττάρων. Η παρουσία ουδετερόφιλων ή ηωσινόφιλων είναι σπανιότερη, αλλά δεν αποκλείει την κακοήθη συλλογή. Σχεδόν όλες οι κακοήθεις συλλογές είναι εξιδρωματικές[14,15], αλλά κάποιες μπορεί να είναι διϊδρωματικές (π.χ. σε λεμφώματα που επινέμονται τον υπεζωκότα, σε καρκίνο πνεύμονος που αποφράσσει τον κύριο βρόγχο). Ωστόσο, επί απουσίας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή σε υπεζωκοτική συλλογή με LDH κοντά στα επίπεδα του εξιδρώματος, προτείνεται η κυτταρολογική εξέταση του υγρού.

Αν και η κακοήθεια είναι συχνή αιτία αιμορραγικών συλλογών, τουλάχιστον στις μισές περιπτώσεις οι κακοήθεις πλευρίτιδες δεν είναι έντονα αιμορραγικές[12].

Κατά προσέγγιση, στο ένα τρίτο των συλλογών, το pH του πλευριτικού υγρού είναι χαμηλότερο από 7,30 κατά την πρώτη εξέταση. Αυτό το χαμηλό pH συσχετίζεται με τιμές σακχάρου μικρότερες από 60 mg/dl. Το αίτιο του χαμηλού σακχάρου και του χαμηλού pH στις κακοήθεις συλλογές φαίνεται να είναι το αυξημένο καρκινικό φορτίο, που οδηγεί σε μειωμένη μεταφορά γλυκόζης στην υπεζωκοτική κοιλότητα και σε μειωμένη κυκλοφορία των προϊόντων του μεταβολισμού της γλυκόζης (CO_2 και γαλακτικού οξέος), λόγω της παθολογικής μεμβράνης του υπεζωκότα[16]. Για το λόγο αυτό, έχει δειχθεί, ότι οι κακοήθεις πλευριτικές συλλογές με αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης από την κυτταρολογική εξέταση, φτωχότερη απάντηση στην πλευρόδεση, και σχετίζονται με μειωμένη συνολική επιβίωση από εκείνες που έχουν φυσιολογικό pH και γλυκόζη[17]. Παρά ταύτα, σε μια μετα-ανάλυση[17] βρέθηκε ότι, ενώ το pH αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επιβίωσης, δεν έχει επαρκή προγνωστική αξία ως προς την επιλογή των ασθενών για πλευρόδεση. Έτσι, το pH του πλευριτικού υγρού θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως κριτήριο για τη λήψη της απόφασης για πλευρόδεση, συνυπολογίζοντας ταυτόχρονα τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς, τον τύπο του πρωτοπαθούς όγκου και την ανταπόκριση στη θεραπευτική παρακέντηση[17].

Τα αυξημένα επίπεδα αμυλάσης στο πλευριτικό υγρό (ισότυπος σιέλου) επί απουσίας ρήξης του οισοφάγου, αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα του κακοήθους πλευριτικού υγρού, συνηθέστερα σε αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα[18]. Αν και κάποτε πιστευόταν πως βοηθούν στη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, τα επίπεδα υαλουρονικού οξέος έχουν μικρή διαγνωστική αξία, μια και ανευρίσκονται αυξημένα και σε άλλες κακοήθεις συλλογές, καθώς και σε καλοήθεις υπεζωκοτικές εξεργασίες[19].

Η κυτταρολογική εξέταση είναι η απλούστερη μέθοδος που έχουμε στη διάθεσή μας για τη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Η διαγνωστική ικανότητα της κυτταρολογικής εξαρτάται από παράγοντες, όπως η έκταση της νόσου και ο τύπος της πρωτοπαθούς κακοήθειας. Έτσι, οι μελέτες έχουν δείξει ένα μεγάλο εύρος στη διαγνωστική αξία με βάση την κυτταρολογική εξέταση, που ποικίλει από 62-90%[9], ενώ στο μεσοθηλίωμα ανέρχεται στο 58%. Ωστόσο, η κυτταρολογική διάγνωση της κακοήθειας μπορεί να είναι πολύ δύσκολη σε κάποιες περιπτώσεις μεσοθηλιώματος και λεμφώματος και η διάγνωση σε αυτούς τους όγκους, συχνά, απαιτεί πιο επεμβατικές εξετάσεις.

Άλλες εξετάσεις, όπως είναι οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις με μονοκλωνικά αντισώματα για καρκινικούς δείκτες και η χρωμοσωμική ανάλυση, έχουν προταθεί πως βοηθούν στη διάγνωση. Λόγω της σχετικά μικρής ευαισθησίας και ειδικότητάς τους, η διάγνωση δεν μπορεί να βασιστεί μόνο σε αυτές, ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να αποδειχτούν εξαιρετικά χρήσιμες. Η ταυτοποίηση του ανευπλοειδισμού του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) στην κυτταρομετρία ροής, ανιχνεύοντας τις ψευδώς αρνητικές απαντήσεις του αρχικού κυτταρολογικού ελέγχου μπορεί να προσθέσει κάτι στην κλασική κυτταρολογική εξέταση[20]. Η χρωμοσωμική ανάλυση μπορεί να είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις του λεμφώματος και της λευχαιμίας[21]. Σε κάποιες περιπτώσεις, η διαφοροδιάγνωση μεταξύ αντιδραστικών μεσοθηλιακών κυττάρων, μεσοθηλιώματος και αδενοκαρκινώματος μπορεί να είναι δύσκολη. Οι καρκινικοί δείκτες, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), η μουκίνη (mucin) και η Leu-1 μπορεί

να φανούν χρήσιμοι στη διάγνωση, καθώς, συχνά είναι θετικοί στα αδενοκαρκινώματα (50-90%), αλλά σπάνια ανευρίσκονται όταν υπάρχουν αντιδραστικά μεσοθηλιακά κύτταρα ή στο μεσοθηλίωμα (0-10%)[22].

ΚΛΕΙΣΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

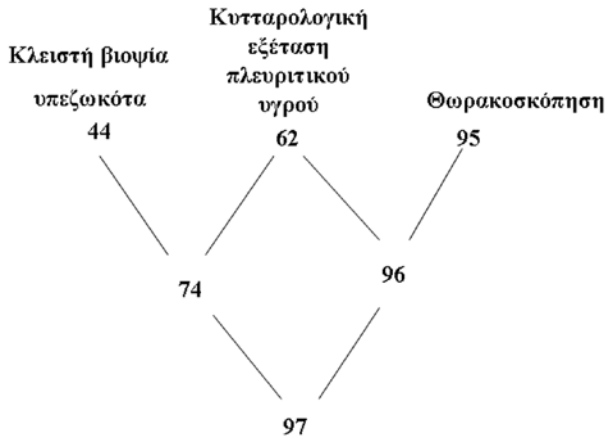
Στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, η βιοψία υπεζωκότος στις περισσότερες περιπτώσεις προσθέτει λίγα στοιχεία στην κυτταρολογική διάγνωση. Για τις τυφλές αυτές διαδερμικές βιοψίες του τοιχωματικού υπεζωκότα αναφέρεται διαγνωστική αξία που κυμαίνεται στο 40-75%[21]. Αν υπάρχουν βλάβες στον υπεζωκότα και απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία θώρακος, όπως στο μεσοθηλίωμα, συστήνεται βιοψία υπό αξονικό τομογράφο[23]. Η σχετικά χαμηλή διαγνωστική ικανότητα της κλειστής βιοψίας υπεζωκότα μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως είναι το πρώιμο στάδιο της νόσου με μικρή υπεζωκοτική συμμετοχή, η κατανομή του όγκου σε περιοχές από τις οποίες δεν λαμβάνεται δείγμα βιοψίας και η απειρία του γιατρού που κάνει τη βιοψία[24]. Ωστόσο, οι μελέτες έχουν δείξει, ότι 7-12% των ασθενών με κακοήθη πλευρίτιδα μπορεί να διαγνωστούν με τη βιοψία του υπεζωκότα, όταν η κυτταρολογική εξέταση είναι αρνητική[25]. Η διαγνωστική αξία της τυφλής βιοψίας δια λεπτής βελόνης είναι υψηλότερη, όταν οι υπεζωκοτικές βλάβες είναι διάχυτες, όπως στη φυματίωση και στην προχωρημένη νεοπλασματική νόσο.

Αντενδείξεις για βιοψία υπεζωκότα αποτελούν η αιμορραγική διάθεση (PLT<20000), η αντιπηκτική αγωγή (παράταση INR), η φλεγμονή του θωρακικού τοιχώματος και η έλλειψη συνεργασίας από τον ασθενή. Σημαντικές επιπλοκές είναι ο πνευμοθώρακας, ο αιμοθώρακας και οι βαγοτονικές αντιδράσεις. Οι μετα-βιοπτικοί πνευμοθώρακες συνήθως δεν απαιτούν κάποια παρέμβαση, γιατί συχνά οφείλονται σε είσοδο αέρα από τη βελόνα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Μια ραγδαία κλινική επιδείνωση ή αύξηση της πλευριτικής συλλογής μετά τη βιοψία, θα πρέπει να διερευνηθεί από τον κλινικό για την πιθανότητα αιμοθώρακα.

ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η θωρακοσκόπηση (medical thoracoscopy) συγκριτικά με τη χειρουργική θωρακοσκόπηση (η οποία είναι περισσότερο γνωστή ως θωρακοχειρουργική βιοψία καθοδηγούμενη με βίντεο, video-assisted thoracic surgery, VATS) έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό τοπική αναισθησία ή υπό καταστολή σε ενδοσκοπικό ιατρείο, χρησιμοποιώντας άκαμπτα εργαλεία που επαναχρησιμοποιούνται. Έτσι, είναι λιγότερο επεμβατική και λιγότερο ακριβή σε σχέση με τη VATS. Η τεχνική είναι όμοια με εκείνη της εισαγωγής θωρακικού σωλήνα (τροκάρ), με τη διαφορά, ότι μπορούμε να έχουμε οπτική εικόνα της υπεζωκοτικής κοιλότητας και οι βιοψίες μπορούν να ληφθούν από όλες τις περιοχές του υπεζωκότα, συμπεριλαμβανομένων του διαφράγματος, του μεσοθωρακίου και του πνεύμονα. Η θωρακοσκόπηση μπορεί να γίνει, είτε υπό άμεσο οπτικό έλεγχο της υπεζωκοτικής κοιλότητας μέσω της οπτικής ίνας του θωρακοσκοπίου, είτε έμμεσα, μέσω εκπομπής βίντεο, που επιτρέπει και σε τρίτους να παρακολουθούν. Η θωρακοσκόπηση είναι κυρίως μια διαγνωστική εξέταση. Ενδείξεις για τη χρήση της αποτελούν η αξιολόγηση των εξιδρωμάτων άγνωστης αιτιολογίας, η σταδιοποίηση του κακοήθους μεσοθηλιώματος ή του καρκίνου του πνεύμονα και η θεραπεία των κακοήθων ή άλλων υποτροπιαζουσών συλλογών με πλευρόδεση με ταλκ. Ένας άλλος στόχος μπορεί να είναι η βιοψία του διαφράγματος, του πνεύμονα ή του περικαρδίου[26].

Σε περιπτώσεις αδιάγνωστων εξιδρωμάτων με υψηλή κλινική υποψία κακοήθειας, κάποιοι κλινικοί μπορεί να κάνουν αμέσως θωρακοσκόπηση, αν υπάρχει αυτή η δυνατότητα. Η εξέταση αυτή θα πρέπει να γίνεται για διαγνωστικούς λόγους ή για πλευρόδεση με ταλκ. Τα αίτια των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη θωρακοσκόπηση περιλαμβάνουν ανεπαρκείς και μη αντιπροσωπευτικές βιοψίες, λόγω της μικρής εμπειρίας του γιατρού[26] και της παρουσίας συμφύσεων που εμποδίζουν την πρόσβαση στο νεοπλασματικό ιστό. Οι συμφύσεις συχνά αποτελούν συνέπεια επανειλημμένων εκκενωτικών παρακεντήσεων. Η διαγνωστική ευαισθησία της θωρακοσκόπησης είναι όμοια για όλους τους τύπους κακοήθους πλευρίτιδας. Σε μια σειρά 287 περιπτώσεων, η διαγνωστική ευαισθησία της θωρακοσκόπησης ήταν 95% ενώ η κυτταρολογική εξέταση αντίστοιχα είχε ευαισθησία 62%[26] (Εικόνες Β2, Β3). Η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης και της θωρακοσκόπησης δεν διέφερε στους διάφορους



Εικόνα Β3. Ευαισθησία των διαφόρων μεθόδων διάγνωσης των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών (%) (συνδυασμένα αποτελέσματα κυτταρολογικών και ιστολογικών αποτελεσμάτων).

τύπους καρκίνου του πνεύμονα (67 έναντι 96%), στους εξωθωρακικούς πρωτοπαθείς όγκους (62 έναντι 96%) και στα διάχυτα κακοήθη μεσοθηλιώματα (58 έναντι 92%)[26] (Πίνακας Β3).

Η θωρακοσκόπηση μπορεί να είναι πιο χρήσιμη από τη θωρακοτομή στη σταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και με διάχυτο κακόηθες μεσοθηλίωμα. Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα η θωρακοσκόπηση μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό του τύπου της υπεζωκοτικής συλλογής (κακοήθης ή παρακακοήθης). Ως αποτέλεσμα, μπορεί να αποφευχθεί η ερευνητική θωρακοτομή για τη σταδιοποίηση του καρκίνου.

Πίνακας Β3. Ευαισθησία (%) μη χειρουργικών μεθόδων διάγνωσης των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών.

Μέθοδος	Ευαισθησία (%)
Κυτταρολογική πλευριτικού υγρού (ΚΠΥ)	62
Κλειστή βιοψία υπεζωκότα (ΚΒΥ)	44
ΚΠΥ + ΚΒΥ	74
Θωρακοσκόπηση (Θ)	95
Θ + ΚΠΥ	96
Θ + ΚΠΥ + ΚΒΥ	97

Στο διάχυτο κακόηθες μεσοθηλίωμα η θωρακοσκόπηση μπορεί να δώσει είτε πρωϊμότερη διάγνωση, είτε καλύτερη ιστολογική ταξινόμηση και σταδιοποίηση σε σχέση με την κλειστή βιοψία, επειδή λαμβάνονται μεγαλύτερες και πιο αντιπροσωπευτικές βιοψίες. Επιπλέον, η ανεύρεση ινο-υαλινωδών ή ασβεστοποιημένων παχέων, λευκωπών πλακών στον υπεζωκότα υποδεικνύει τη διάγνωση της καλοήθους υπεζωκοτικής συλλογής από αμίαντο (benign asbestos pleural effusion, BAPE), αποκλείοντας το μεσοθηλίωμα ή τις κακοήθειες γενικότερα[27]. Ένα άλλο πλεονέκτημα της θωρακοσκόπησης στη μεταστατική νόσο είναι ότι μπορούν να ληφθούν βιοψίες από τον σπλαγχνικό ή το διαφραγματικό υπεζωκότα υπό άμεση παρατήρηση. Οι θωρακοσκοπικές βιοψίες παρέχουν ευκολότερη ταυτοποίηση των πρωτοπαθών όγκων[27], συμπεριλαμβανομένων των ορμονικών υποδοχέων στον καρκίνο του μαστού και καλύτερη μορφολογική ταξινόμηση στα λεμφώματα. Επίσης, έχουν αξία στον αποκλεισμό κακοήθειας ή φυματίωσης στις αδιάγνωστες πλευρίτιδες[26]. Μετά τη θωρακοσκόπηση, λιγότερες από 10% των συλλογών παραμένουν αδιάγνωστες, ενώ με την ανάλυση του πλευριτικού υγρού και την κλειστή βιοψία υπεζωκότα περισσότερο από 20% των περιπτώσεων παραμένει αδιάγνωστο[28]. Στις λίγες περιπτώσεις, όπου η θωρακοσκόπηση δεν είναι δυνατή (ή εκκρεμεί η διάγνωση ακόμη και μετά τη θωρακοσκόπηση) μπορεί να έχουν ένδειξη η VATS και η ερευνητική θωρακοτομή.

ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η διαγνωστική αξία της βρογχοσκόπησης είναι μικρή στους ασθενείς με αδιάγνωστες υπεζωκοτικές συλλογές και δεν πρέπει να γίνεται ως ρουτίνα[29]. Ωστόσο, έχει ένδειξη όταν υποπτευόμαστε ενδοβρογχικές βλάβες σε αιμόπτυση, ατελεκτασία ή σε μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές χωρίς μετατόπιση του μεσοθωρακίου στο αντίθετο μεσοθωράκιο. Η βρογχοσκόπηση έχει επίσης ένδειξη για τον αποκλεισμό ενδοβρογχικής απόφραξης πριν επιχειρήσουμε πλευρόδεση, όταν υπάρχει απουσία πνευμονικής έκπτυξης μετά από εκκενωτική παρακέντηση.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ

Οι υποβοηθούμενες με βίντεο θωρακοσκοπήσεις (video-assisted thoracic surgery, VATS) συνήθως απαιτούν γενική αναισθησία και αερισμό του ενός πνεύμονα. Ο χειρουργός μπορεί να κάνει περισσότερους χειρισμούς σε σχέση με τη θωρακοσκόπηση, χρησιμοποιώντας περισσότερες εισόδους και συχνά συνδυάζοντας τη διάγνωση με τη θεραπεία. Η VATS αντενδείκνυται και στη θέση της προτιμάται η ανοικτή βιοψία, όταν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχτεί τον αερισμό του ενός πνεύμονα (π.χ. ασθενής σε μηχανικό αερισμό, προηγηθείσα πνευμονεκτομή του αντίθετου πνεύμονα ή ανωμαλία στην ανατομία των αεραγωγών που αποκλείει την τοποθέτηση ενδοτραχειακού σωλήνα διπλού αυλού), όταν η υπεζωκοτική κοιλότητα έχει συμφύσεις που θα εμπόδιζαν την ασφαλή είσοδο του θωρακοσκοπίου και όταν υπάρχει μικρή εμπειρία στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της εξέτασης[30]. Οι συμφύσεις μπορεί να φανούν προ-εγχειρητικά στις ακτινογραφίες θώρακα ή στο υπερηχογράφημα της περιοχής της υπεζωκοτικής συλλογής και να οδηγήσουν στην απόφαση να γίνει ανοικτή βιοψία. Συχνά, ωστόσο, η κατάσταση αυτή εκτιμάται για πρώτη φορά κατά τη VATS, και επομένως ο χειρουργός πρέπει να είναι σε ετοιμότητα ώστε να περάσει σε ανοικτή βιοψία. Οι συμφύσεις συχνά προκύπτουν από προηγούμενες απόπειρες πλευρόδεσης, αλλά μπορεί να προκύψουν επίσης και μετά από επανειλημμένες παρακεντήσεις της υπεζωκοτικής συλλογής στα πλαίσια της διάγνωσης ή της θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να προέρχεται από διάφορους τύπους καρκίνων. Η χρήση κλινικών ευρημάτων σε συνδυασμό με τον εργαστηριακό έλεγχο μπορεί να θέσει τη διάγνωση ή τουλάχιστον να υποδείξει την αιτιολογία στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι υπεζωκοτικές συλλογές μπορεί να αποτελούν την πρώτη

εκδήλωση σε μια κακοήθεια που διηθεί τους λεμφαδένες, αν και συνηθέστερα ο ασθενής έχει γνωστό ιστορικό καρκίνου. Αν και το αδενοκαρκίνωμα αποτελεί το συχνότερο ιστολογικό τύπο, πολλές άλλες κακοήθειες, όπως το λέμφωμα, το μεσοθηλίωμα, το μελάνωμα, το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα, τα σαρκώματα και οι όγκοι των γεννητικών οργάνων μπορούν να οδηγήσουν σε υπεζωκοτική συλλογή. Συμπληρωματικές εξετάσεις, όπως η ανοσοϊστοχημεία, η κυτταρομετρία ροής και η εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση κάποιων δύσκολων περιπτώσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. Chest 1993; 104: 1486-1489.
2. Silverman JF. Effusion cytology of metastatic malignancy of uknown primary. Pathol Case Rev. 2001;6:154-160.
3. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. In: Antony VB, ed. Clinics in chest medicine. Diseases of the pleura. Philadelphia: WB Saunders,1998;19:351-61.
4. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med 1977; 63: 695-702.
5. Martinez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, et al. Malignant pleural effusion : prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. Respiration 1998; 65:108-13.
6. Estenne M, Yernault JC, DeTroyer A. Mechanism of relief of dyspnoea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. Am J Med 1983; 74: 813–819.
7. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med 1977;63: 695–702.
8. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusions: malignant and nonmalignant causes in 46 patients. Am Rev Respir Dis 1972; 105: 458–460.
9. O'Donovan PB, Eng P. Pleural changes in malignant pleural effusions: appearance on computed tomography. Cleve Clin J Med 1994;61:127-31.
10. Grogan DR, Irwin RS, Channick R. Complications associated with thoracentesis: a prospective randomized study comparing three different methods. Arch Intern Med 1990; 150: 873–877.
11. Patz Jr EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting respectability. AJR Am J Roentgenol 1992; 159: 961-6.
12. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest 1998; 144: 713–722.
13. McVay PA, Toy PTCY. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion 1991; 31:164–717.
14. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. 53. Burrows CM, Mathew WC, Colt HG. Predicting Pleural effusions: the separation of transudates and survival in patients with recurrent symptomatic exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507–513.
15. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Chest 1997; 111: 970– 980.
16. Good JT, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 737–741.
17. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid PH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. Chest 2000; 117:79-86.
18. Joseph J, Vuney S, Beck P, Strange C, Sahn S, Basran GS. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. Chest 1992; 102: 1455–1459.
19. Hillderdal G, Lindqvist U, Engstrom-Laurent A. Hyaluronan in pleural effusions and in serum. Cancer 1991; 67: 2410–2414.
20. Rijken A, Dekker A, Taylor S, Hoffman P, Blank M, Krause J. Diagnostic value of DNA analysis in effusions by flow cytometry and image analysis.Am J Clin Pathol 1991; 95: 6–12.
21. Mentintas M, Ozdemir N, Solak M, et al. Chromosome analysis in pleural effusions: efficiency of this method in the differential diagnosis of pleural effusions. Respiration 1994; 61: 330–335.
22. Chen CJ, Chang SC, Tseng HH. Assessment of immunocytochemical and histochemical stainings in the distinction between reactive mesothelial cells and adenocarcinoma cells in body effusions. Chin Med J 1994; 54: 149–155.
23. Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, Chong F, MacDonnell KF. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. Chest 1992; 102: 1110–1112.
24. Canto A, Rivis J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown ongin. Chest 1983; 84:176–179.
25. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusions: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60: 158–164.
26. Loddenkemper R. Thoracoscopy—state of the art. Eur Respir J 1998; 11: 213–221.
27. Boutin C, Schlesser M, Frenay C, Astoul PH. Malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 1998;12: 972–981.
28. Loddenkemper R. Thoracoscopy: results in non cancerous and idiopathic pleural effusions. Poumon Coeur 1981; 37: 261–264.
29. Poe RH, Levy PC, Israel RH, Ortiz CR, Kally MC. Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: a study in patients with idiopathic pleural effusions. Chest 1994; 105: 1663–1667.
30. McKneally MF, Lewis RJ. Statement of the AATS/STS Joint Committee on thoracoscopic and video-assisted thoracic surgery. Ann Thorac Surg 1992; 54: 1.

Γ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Χάρης Μόσχος, Γιάννης Καλομενίδης
Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»,
2η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με διαγνωσμένη κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία των ασθενών με κακοήθειες. Η επιβίωση τους είναι πολύ περιορισμένη και η ποιότητα ζωής τους σε μεγάλο βαθμό επηρεασμένη από την ύπαρξη της πλευριτικής συλλογής που προκαλεί συχνά δύσπνοια. Ως εκ τούτου, οι θεραπευτικές ενέργειες θα πρέπει να καθοδηγούνται από τα συμπτώματα, συνυπολογίζοντας το μικρό προσδόκιμο ζωής και τη συχνά κακή γενική κατάσταση των ασθενών αυτών. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι:

1. Απλή παρατήρηση
2. Επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις
3. Τοποθέτηση μόνιμου θωρακικού σωλήνα για διαλείπουσα παροχέτευση
4. Χημική πλευρόδεση μέσω θωρακικού σωλήνα
5. Θωρακοσκοπική πλευρόδεση με έγχυση τάλκης
6. Πλεύρο-περιτοναϊκή επικοινωνία
7. Βιολογικές-Γονιδιακές θεραπείες
8. Χημειοθεραπεία-Ακτινοθεραπεία

1) Απλή παρατήρηση

Ενδείκνυται για ασυμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν υποτροπή της συλλογής και των συμπτωμάτων μετά την αρχική παρακέντηση. Η μεταβολή των πνευμονικών όγκων μετά την παρακέντηση δεν είναι ανάλογη της ποσότητας του αφαιρούμενου υγρού και εξαρτάται από τη διατασιμότητα του πνεύμονα, ενώ και η επίδραση στην υποξυγοναιμία είναι δύσκολο να προβλεφθεί[1]. Βασικότερο πλεονέκτημα είναι ότι ο ασθενής δεν περιορίζεται στο νοσοκομείο. Η απόφαση για παράταση ή όχι της παρατήρησης καθορίζεται από το αν ο ασθενής καταστεί συμπτωματικός.

2) Επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις

Συνιστάται για την ανακούφιση της δύσπνοιας ασθενών με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης. Σε κάθε συνεδρία θεωρείται ασφαλές να αφαιρείται έως 1,5 λίτρο εφόσον ο ασθενής δεν εμφανίσει έντονο βήχα, πόνο ή δύσπνοια. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή αν ο ασθενής έχει ομόπλευρη μετατόπιση του μεσοθωρακίου, ενώ σε αυτή την περίπτωση οι πιθανότητες η δύσπνοια να οφείλεται στο υγρό είναι μικρές[2]. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν ιατρογενή πνευμοθώρακα, αιμορραγία, επιμόλυνση και εγκύστωση της συλλογής. Το ποσοστό υποτροπής είναι 100% μέσα στον πρώτο μήνα.

3) Τοποθέτηση μόνιμου σωλήνα για διαλείπουσα παροχέτευση

Έγκειται στην τοποθέτηση στην υπεζωκοτική κοιλότητα καθετήρων μικρού εύρους (14F) του τύπου Pleur-x. Οι καθετήρες αυτοί τοποθετούνται με ή χωρίς υπερηχογραφική καθοδήγηση σε επίπεδο εξωτερικών ιατρείων, χωρίς να χρειάζεται νοσηλεία του ασθενούς. Παροχετεύουν με ειδικά κλειστά κυκλώματα την υπεζωκοτική κοιλότητα συνεχώς και μπορούν να παραμείνουν επί μήνες, ενώ σε ένα μεγάλο ποσοστό (60%) προκαλούν αυτόματη πλευρόδεση εντός εβδομάδων. Είναι χρήσιμη μέθοδος για την αντιμετώπιση ασθενών με υποτροπιάζουσες συμπτωματικές συλλογές ιδιαίτερα όταν δεν είναι δυνατή η πλήρης έκπτυξη λόγω παγιδευμένου πνεύμονα. Αποδεσμεύουν τον ασθενή από το νοσοκομείο, και δίνουν σε αυτόν και τους συγγενείς του τη δυνατότητα ελέγχου των συμπτωμάτων. Έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα τους στον έλεγχο της δύσπνοιας, τη διατήρηση της ποιότητας ζωής και τη μείωση της ανάγκης εισαγωγής στο νοσοκομείο. Οι επιπλοκές αυτής της μεθόδου είναι η απόφραξη του καθετήρα, η πρόκληση δερματικού έλκους, κυτταρίτιδας ή εμπυήματος, ενώ σπάνια παρατηρείται διασπορά καρκινικών κυττάρων κατά μήκος του καθετήρα.

4) Θωρακικός σωλήνας με χημική πλευρόδεση

Είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Μετά την παροχέτευση της συλλογής ακολουθεί χημική πλευρόδεση με ενδοϋπεζωκοτική έγχυση σκληρυντικής ουσίας. Υπάρχουν διάφορες απόψεις σχετικά με το εύρος του χρησιμοποιούμενου σωλήνα, τη διάρκεια της παροχέτευσης, την τεχνική έγχυσης, καθώς και το είδος του σκληρυντικού παράγοντα. Ανεξάρτητα όμως από τις επιμέρους διαφορές ο στόχος της πλευρόδεσης είναι η εξάλειψη της υπεζωκοτικής κοιλότητας με την πρόκληση φλεγμονής του τοιχωματικού και σπλαχνικού υπεζωκότα, ενεργοποίηση του μηχανισμού επούλωσης και πρόκληση τελικά ίνωσης εντός της κοιλότητας. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζεται οριστικά η εκ νέου συσσώρευση υγρού. Πρέπει να τονιστεί ότι η πλευρόδεση έχει νόημα όταν και μόνο όταν η αφαίρεση του υγρού βελτιώνει τη συμπτωματολογία του ασθενούς.

Όσον αφορά το μέγεθος του σωλήνα, η "παραδοσιακή" άποψη ότι οι συμβατικοί θωρακικοί σωλήνες είναι πιο αποτελεσματικοί γιατί είναι πιο δύσκολο να αποφραχθούν

από πήγματα και συγκρίματα, δεν έχει τεκμηριωθεί[3], ενώ σίγουρα προκαλούν μεγαλύτερη δυσφορία και πόνο στον ασθενή. Από διάφορες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι οι μέσου (16-24 F) και μικρού εύρους (10-14 F) είναι πιο βολικοί για τον ασθενή και εξίσου αποτελεσματικοί και ασφαλείς[4-7] συγκρινόμενοι με τους συμβατικούς (24-32 F) θωρακικούς σωλήνες.

Η συζήτηση για την επιλογή του καλύτερου σκληρυντικού παράγοντα διαρκεί χρόνια. Έχουν χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιούνται ακόμα διάφοροι παράγοντες με συχνά παρόμοια αποτελέσματα και η επιλογή εν πολλοίς αντανακλά τοπικές προτιμήσεις που έχουν να κάνουν με τη διαθεσιμότητα, το κόστος και την εμπειρία στη χρήση ενός σκληρυντικού παράγοντα. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι παράγοντες είναι η τάλκη, η δοξυκυκλίνη (τετρακυκλίνη) και η μπλεομυκίνη. Έχουν χρησιμοποιηθεί ή χρησιμοποιούνται ακόμα σε μικρότερο βαθμό το corynobacterium parvum, ο νιτρικός άργυρος, η ιωδιούχος ποβιδόνη (betadine)και διάφοροι αντινεοπλασματικοί παράγοντες (αδριαμυκίνη, μιτομυκίνη, σισπλατίνη). Τα τελευταία 20 περίπου χρόνια γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης βιολογικών παραγόντων που δρουν παρακάπτωντας το στάδιο της φλεγμονής και προκαλούν απευθείας ίνωση. Ως τέτοιους θα πρέπει να αναφέρουμε τη σκόνη κολλαγόνου[8] και τον TGF-β_2,-β_3[9].

Η τάλκη (αποστειρωμένη σκόνη, ελεύθερη αμιάντου) που πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1935[7] είναι ο ίσως ο πιο διαδεδομένος και ο πιο αποτελεσματικός σκληρυντικός παράγοντας[2,10]. Το εναιώρημα εγχύεται μέσω θωρακικού σωλήνα με σχετικά ευρύ αυλό. Αναφέρεται αποτελεσματικότητα της τάξης του 91%[2].Η συχνότερα παρατηρούμενη παρενέργεια είναι ο πυρετός έως 39°C που παρατηρείται μετά από 4-12 ώρες στο 16-69%[11] των ασθενών και μπορεί να κρατήσει έως 72 ώρες. Το εμπύημα αναφέρεται στο 0-11% των ασθενών όταν χρησιμοποιείται το εναιώρημα (0-3% με την εμφύσηση σκόνης). Τα χαρακτηριστικά της τάλκης όσον αφορά τις παρενέργειες είναι η εμφάνιση πνευμονίτιδας και υποξυγοναιμίας που σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών οδηγεί σε ARDS. Για την εμφάνιση του ARDS, ενοχοποιείται η συστηματική απορρόφηση και εναπόθεση των σωματιδίων της τάλκης που προκαλούν φλεγμονώδη απάντηση σε διάφορα όργανα όπως ο πνεύμονας. Η απορρόφηση αυτή εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων (<15mm) και τη δόση της τάλκης, ενώ δεν διαφέρει αν χρησιμοποιείται σκόνη ή εναιώρημα. Πολύ πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι η χρήση Τάλκης μεγάλων σωματιδίων (Γαλλική), δεν συνοδεύεται από ανάπτυξη ARDS[12]. Τέλος, παρά τις αρχικές ανησυχίες, η ελεύθερη αμιάντου τάλκη δεν φαίνεται να προκαλεί αυξημένη επίπτωση καρκίνου σε ασθενείς που υπέστησαν πλευρόδεση με τάλκη λόγω πνευμοθώρακα. Η συνήθης δόση είναι 4-5g και για ευνόητους λόγους θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη πλευρόδεση και των 2 ημιθωρακίων.

Ένας άλλος συχνά χρησιμοποιούμενος παράγοντας, είναι η μπλεομυκίνη. Έχει αναφερόμενη αποτελεσματικότητα 72-84%, με ήπιες παρενέργειες που περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό, θωρακικό άλγος και ναυτία. Ενώ απορροφάται συστηματικά κατά 45%, δεν προκαλεί καταστολή του μυελού[13]. Το κυριότερο μειονέκτημα της μπλεομυκίνης εκτός από τη σχετικά μικρότερη αποτελεσματικότητα είναι το πολύ υψηλότερο κόστος σε σχέση με τους άλλους παράγοντες. Εν τούτοις, έχει το πλεονέκτημα της δυνατότητας χορήγησης από μικρού εύρους καθετήρες με αξιόλογη αποτελεσματικότητα (79%)[7] περιορίζοντας το συνολικό κόστος και το χρόνο νοσηλείας[2]. Η συνήθης δόση είναι 60 IU.

Η δοξυκυκλίνη αντικατέστησε την τετρακυκλίνη μετά την απόσυρση της τελευταίας από την κυκλοφορία διατηρώντας παρόμοια αποτελεσματικότητα (ιστορικά δεδομένα) της τάξης του 80-85%. Η κυριότερη παρενέργεια της είναι ο έντονος πόνος και λιγότερο ο πυρετός. Ο πόνος θα πρέπει να προλαμβάνεται με την προχορήγηση ναρκωτικών ή και ελαφράς αναισθησίας. Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν τη χορήγηση 500 mg[2] και μπορεί να χορηγηθεί επανειλημμένα. Στην Ελλάδα δεν κυκλοφορεί η ενδοφλέβια μορφή, αλλά μπορεί να χορηγηθεί η per os μορφή ασφαλώς, με την κατάλληλη διάλυση και αποστείρωση.

Το corynobacterium parvum δεν είναι ευρέως διαθέσιμο, ενώ μπορεί και να χρειαστούν επαναλαμβανόμενες δόσεις όπως με τη δοξυκυκλίνη. Οι λίγες μελέτες που υπάρχουν αναφέρουν αποτελεσματικότητα της τάξης του 85%[14]. Συνοδεύεται συχνά από υψηλό πυρετό και πόνο, ενώ χρειάζονται και ειδικές συνθήκες και εγκαταστάσεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση.

Ο νιτρικός άργυρος ($AgNO_3$) ήταν από τους πρώτους παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν αλλά εγκαταλείφθηκε λόγω του έντονου πόνου που προκαλεί. Χορηγείται πλέον σε ορισμένες χώρες σε μικρότερες δόσεις με καλά αποτελέσματα[15].

Μια από τις φθηνότερες και η πιο ευρέως διαθέσιμη λύση είναι η χορήγηση ιωδιούχου ποβιδόνης (betadine). Χορηγούνται 100 ml διαλύματος 2% (20 ml διαλύματος 10% με 80 ml N/S 0,9%). Αναφέρεται επιτυχία 96% σε ένα μικρό δείγμα ασθενών. Οι συχνότερες παρενέργειες είναι ο πόνος (100%) που οφείλεται μάλλον στο χαμηλό pH του διαλύματος, ο πυρετός (σπανιότερα) και υπόταση[16,17]. Υπάρχει πάντα ο κίνδυνος σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων στο ιώδιο. Μπορούν να χορηγηθούν επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Από τους βιολογικούς παράγοντες μεγάλο ενδιαφέρον

παρουσιάζει ο TGF-β που έχει ισχυρή ινωτική δράση, χωρίς να προκαλεί φλεγμονή. Δοκιμές σε πειραματόζωα έδειξαν ότι είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικός με την τάλκη και τη δοξυκυκλίνη στην πρόκληση πλευρόδεσης, χωρίς εμφανείς άμεσες παρενέργειες[9]. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Το σημαντικότερο μειονέκτημα φαίνεται να είναι το κόστος.

Τεχνική έγχυσης

Οι κοινά χρησιμοποιούμενες σκληρυντικές ουσίες διαλύονται σε 50-100 ml φυσιολογικού ορού και εγχέονται από το θωρακικό σωλήνα όταν με ακτινογραφία θώρακος τεκμηριωθεί η παρουσία ελάχιστου ή καθόλου υγρού και πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα. Η παλαιότερη τακτική να καθυστερεί η πλευρόδεση έως ότου ο ρυθμός ημερήσιας παροχέτευσης είναι <150 ml είναι σκόπιμο να εγκαταλειφθεί, διότι εκτός του ότι παρατείνει τη νοσηλεία του ασθενούς και την παραμονή του σωλήνα, είναι το ίδιο αποτελεσματική με την ταχεία πλευρόδεση[7]. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σύμφωνα με τον R. Light που να υποστηρίζουν τη χρήση της ενδοϋπεζωκοτικής έγχυσης ξυλοκαΐνης (3 mg/kg, max 250 mg) πριν την έγχυση της σκληρυντικής ουσίας, εν τούτοις προτείνεται στις οδηγίες της BTS[18]. Μετά την έγχυση είναι κοινή πρακτική ο σωλήνας να παραμένει κλειστός για όχι παραπάνω από 1-4 ώρες. Ως προς αυτή την πρακτική, υπάρχει η άποψη ότι η ουσία διαχέεται άμεσα σε όλη την υπεζωκοτική κοιλότητα και δεν είναι καν απαραίτητο να κλείνεται ο σωλήνας[7]. Η παραίνεση προς τον ασθενή να κάνει συχνές περιστροφές έχει πλέον αποδειχθεί ανούσια. Μετά το άνοιγμα, ο σωλήνας θα πρέπει να συνδέεται με σύστημα αναρρόφησης με πίεση στα -20 cm H_2O. Η αφαίρεση του γίνεται όταν η ημερήσια παροχέτευση πέσει κάτω από τα 150 ml. Αν όμως αυτό δεν συμβεί μετά από 72h θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η έγχυση της σκληρυντικής ουσίας.

Συμπληρωματικά Στοιχεία

i) Προϋποθέσεις πλευρόδεσης:

Πλευρόδεση γίνεται μόνο σε ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση δηλαδή με βαθμολογία Karnofsky >70, μια και αυτοί θα ωφεληθούν περισσότερο από αυτή. Γίνεται μόνο σε ασθενείς με συλλογή που προκαλεί συμπτώματα, και μάλιστα όταν τα συμπτώματα αυτά αποδεδειγμένα βελτιώνονται μετά την αφαίρεση του υγρού. Δεν γίνεται ποτέ όταν δεν υπάρχει πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα. Αν η πλήρης επανέκπτυξη του πνεύμονα εμποδίζεται από ενδοβρογχική απόφραξη από μάζα, μπορεί να δοκιμαστεί κάποια βρογχοσκοπική μέθοδος παρέμβασης ή ακτινοθεραπεία για την απελευθέρωση του πνεύμονα. Αν όμως η μη επανέκπτυξη του πνεύμονα οφείλεται σε συμφύσεις ή πάχυνση-ίνωση του περισπλάχνιου υπεζωκότα, εφαρμόζονται συνήθως επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις, πλεύρο-περιτοναϊκή επικοινωνία ή τοποθετείται μόνιμος θωρακικός σωλήνα για διαλείπουσα παροχέτευση.

ii) Πρόβλεψη επιτυχίας πλευρόδεσης:

Δεν υπάρχουν σαφή κριτήρια που να προβλέπουν την πιθανότητα επιτυχούς πλευρόδεσης, ενώ είναι δύσκολος ακόμα και ο ορισμός της επιτυχημένης πλευρόδεσης μια και τα ακτινολογικά κριτήρια δεν σχετίζονται πάντα με την κλινική επιτυχία της πλευρόδεσης. Εν τούτοις, το χαμηλό pH (<7.2) και η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης (< 60 mg/dL) αντανακλούν τη μεγάλη επέκταση του όγκου στον υπεζωκότα και σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά επιτυχημένης πλευρόδεσης. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι μπορεί να γίνει επιτυχής πλευρόδεση ακόμα και με pH< 7 και δεν θα πρέπει σε καμιά περίπτωση το pH να επηρεάζει τη θεραπευτική απόφαση. Επίσης, ενώ η αυξημένη ημερήσια παροχέτευση υγρού εμποδίζει τα δύο πέταλα του υπεζωκότα να έρθουν σε επαφή και άρα την πιθανότητα επιτυχούς πλευρόδεσης, μεγαλύτερη σημασία τελικά φαίνεται να έχει η ακτινολογική επιβεβαίωση της πλήρους έκπτυξης του πνεύμονα.

iii) Φάρμακα ασθενούς:

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, πριν από το στάδιο της ίνωσης όλοι οι χρησιμοποιούμενοι σκληρυντικοί παράγοντες προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση του υπεζωκότα και ενεργοποίηση του συστήματος πήξης. Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών ή ηπαρίνης σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι εμποδίζει την πλευρόδεση. Αν και δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό αυτό μπορεί να ισχύει στην κλινική πράξη, καλό θα είναι, εφόσον είναι δυνατό, να μην χορηγούνται ηπαρίνη ή κορτικοστεροειδή λίγο διάστημα πριν και λίγο μετά την πλευρόδεση[19]. Ειδικά για την ηπαρίνη όμως η διακοπή της για το φόβο και μόνο της μη επιτυχούς πλευρόδεσης θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και αφού συνυπολογιστούν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου που σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι συνήθως αυξημένοι.

iv) Προφυλακτική ακτινοβολία στο μεσοθηλίωμα:

Στο 40% των ασθενών με κακόηθες μεσοθηλίωμα θα αναπτυχθεί διασπορά καρκινικών κυττάρων στην περιοχή πραγματοποίησης διαγνωστικών χειρισμών. Η ακτινοβόληση των περιοχών αυτών εντός 15 ημερών (21 Gy σε διάστημα 3 ημερών) από κάθε χειρισμό αποτρέπει την ανάπτυξη αυτών των εμφυτεύσεων και προτείνεται για όλους τους ασθενείς με μεσοθηλίωμα που υπόκεινται σε πλευρόδεση[19].

5) Θωρακοσκοπική πλευρόδεση με έγχυση τάλκη

Η μέθοδος της βίντεο-θωρακοσκόπησης με συνοδό πλευρόδεση και εμφύσηση τάλκη σε σκόνη εφαρμόζεται όλο και πιο συχνά, όσο η τεχνική της θωρακοσκόπησης καθίσταται πιο δημοφιλής. Τείνει να γίνει μέθοδος εκλο-

γής, με προοπτική να αντικαταστήσει την πλευρόδεση με εναιώρημα τάλκη μέσω θωρακικού σωλήνα[20], αν και τα ποσοστά επιτυχίας φαίνεται να είναι παρόμοια. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι επιτρέπει την απευθείας παρατήρηση της επιφάνειας του υπεζωκότα και την παράλληλη λήψη βιοψιών (>90% ευαισθησία) ταυτόχρονα με το άδειασμα της υπεζωκοτικής κοιλότητας και την εφαρμογή πλευρόδεσης. Επιπλέον, επιτρέπει τη λύση τυχόν συμφύσεων και αφού επιβεβαιωθεί οπτικά η πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα να γίνει ιδανικά η εμφύσηση της τάλκης με επιτυχία >90%.

6) Πλεύρο-περιτοναϊκή επικοινωνία

Η πλεύρο-περιτοναϊκή επικοινωνία γίνεται θωρακοσκοπικά ή με μίνι-θωρακοτομή και είναι γενικά καλά ανεκτή. Αποτελεί μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση σε ασθενείς σε σχετικά καλή κατάσταση με παγιδευμένο πνεύμονα και αποτυχημένη πλευρόδεση όταν έχουν μεγάλες και υποτροπιάζουσες συλλογές. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, όταν το πλευριτικό υγρό είναι χυλός (χυλοθώρακας) για διατήρηση του θρεπτικού ισοζυγίου του ασθενούς. Η ύπαρξη ασκιτικής συλλογής αποτελεί αντένδειξη. Η συνήθης επιπλοκή είναι η απόφραξη της επικοινωνίας που συμβαίνει σε ποσοστό 12% και επιβάλει αντικατάστασή της[2]. Η δυσκολία τοποθέτησης της και λιγότερο ο φόβος των λοιμώξεων και ο εν πολλοίς ατεκμηρίωτος φόβος της καρκινικής διασποράς στην περιτοναϊκή κοιλότητα περιορίζουν κατά πολύ τη χρήση της μεθόδου.

7) Βιολογικές-Γονιδιακές θεραπείες

Σε μια πρόσφατη μελέτη[21] σε ασθενείς με NSCLC σταδίου IIIb έγινε ενδοϋπεζωκοτική έγχυση υπεραντιγόνου του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου (SSAg) που είναι ένας ισχυρός διεγέρτης των Τ-λεμφοκυττάρων. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της μέσης επιβίωσης στους 7,9 μήνες σε σχέση με τους 2,5 μήνες της ομάδας που υπεβλήθη σε εμφύσηση τάλκης καθώς και 100% έλεγχος της συλλογής στο μικρό δείγμα ασθενών που δοκιμάσθηκε. Η μελέτη καταλήγει με το συμπέρασμα ότι το SSAg είναι μια ελκυστική εναλλακτική λύση σε ασθενείς με NSCLC σταδίου IIIb και άνω που βρίσκονται σε τόσο κακή γενική κατάσταση που δεν μπορούν να ανεχτούν συστηματική χημειοθεραπεία. Σε παλαιότερες κλινικές μελέτες έχουν χορηγηθεί ενδοϋπεζωκοτικά τόσο η IL-2 όσο και η ιντερφερόνη-β με σχετικά ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς τον έλεγχο της συλλογής[22,23].

Όσον αφορά τη γονιδιακή θεραπεία, έχουν γίνει αρκετές μελέτες σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα. Το μεσοθηλίωμα είναι ιδιαίτερα ελκυστικό για γονιδιακή θεραπεία, λόγω της ευχερούς πρόσβασης για διαμόλυνση του όγκου. Έχουν δοκιμαστεί διάφοροι φορείς (αδενοϊοί, vaccinia ιοί και ακτινοβολημένα καρκινικά κύτταρα) και γονίδια (thymidine kinase του ιού του απλού έρπη (HSV tk) σε συνδυασμό με ganciclovir, IL-2, IFN-β). Αν και μικρές σε μέγεθος, αυτές οι μελέτες κρατούν μια υπόσχεση μελλοντικής θεραπευτικής επιτυχίας, όσο συνεχίζεται η προσπάθεια ανάπτυξης καλύτερων φορέων, τεχνικών διαμόλυνσης και επιλογής των κατάλληλων γονιδίων.

8) Χημειοθεραπεία-Ακτινοθεραπεία

Οι προσπάθειες τοπικού ελέγχου της συλλογής δεν θα πρέπει να καθυστερούν την ενδεικνυόμενη συστηματική αγωγή η οποία θα πρέπει να γίνεται παράλληλα αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Ειδικότερα, για τους χημειοευαίσθητους όγκους, όπως τον καρκίνο του μαστού, το μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και το λέμφωμα συνήθως αρκεί η εκκενωτική παρακέντηση, ακολουθούμενη από την κατάλληλη χημειοθεραπεία. Πλευρόδεση θα πρέπει να γίνεται μόνο στους ασθενείς που εμφανίζουν μη ελεγχόμενη συμπτωματική υποτροπή.

Όταν υπάρχει εκτεταμένη προσβολή των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου η ακτινοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο της συλλογής. Γενικά πάντως θα πρέπει να αποφεύγεται η παραμονή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, γιατί τα αντινεοπλασματικά φάρμακα μπορεί να συσσωρευθούν στην υπεζωκοτική συλλογή και να επηρεαστεί η φαρμακοκινητική τους προκαλώντας καθυστερημένη τοξικότητα. Επίσης, κατά την ουδετεροπενική φάση της χημειοθεραπείας η πλευριτική συλλογή μπορεί να αποτελέσει εστία λοίμωξης.

Η ανάπτυξη υπεζωκοτικής συλλογής σε ένα ασθενή με γνωστή κακοήθεια σηματοδοτεί σχεδόν πάντα πτωχή πρόγνωση, ενώ και σε ένα μεγάλο ποσοστό αποτελεί το βασικό του πρόβλημα που διαμορφώνει την ποιότητα της περιορισμένης του ζωής. Όταν η πλέον αποδεκτή και διεθνώς χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η έγχυση αποστειρωμένου "χώματος" στην υπεζωκοτική κοιλότητα και όταν βασική διαμάχη είναι αν αυτό είναι καλύτερο να εγχύεται διαλυμένο ή σε μορφή σκόνης και μέσω μεγάλου ή μικρού σωλήνα, γίνεται κατανοητό ότι βρισκόμαστε ακόμα μακριά από την ιδανική αντιμετώπιση και ότι υπάρχουν και πρέπει να γίνουν σημαντικά βήματα προς αυτή την κατεύθυνση. Μέχρι τότε πρωταρχικό μέλημα του θεράποντος ιατρού θα πρέπει να είναι η ανακούφιση του ασθενούς με όλα τα δυνατά μέσα που εκτός των άλλων που αναφέρθηκαν, περιλαμβάνουν την οξυγονοθεραπεία και τα οπιοειδή, τα οποία όταν χρησιμοποιηθούν σωστά μπορούν να βοηθήσουν στον έλεγχο της δύσπνοιας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Perpina M, Benlloch E, Marco V, Abad F, Nauffal D. Effects of thoracentesis on pulmonary gas exchange. Thorax 1983;38:747-750.
2. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P,

Hott J, Rodriguez Panadero F, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001; 18: 402–419
3. Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. Cancer Metastasis Rev 1987;6:23-40.
4. Clementsen P, Evald T, Grode G, Hansen M, Krag Jacobsen, G, Faurschou P. Treatment of malignant pleural effusion: pleurodesis using a small percutaneous catheter. A prospective randomized study. Respir Med 1998; 92:593–6.
5. Morrison MC, Mueller PR, Lee MJ et al. Sclerotherapy of malignant pleural effusion through sonographically placed small-bore catheters. AJR Am J Roentgenol 1992;158:41-3.
6. Patz EF Jr,, McAdams HP, Erasmus JJ et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. Chest 1998;113:1305–11.
7. Antunes G, Neville E. Management of malignant pleural effusions. Thorax 2000;55:981–983
8. Akopov AL, Egorov VI, Varlamov VV, Levashev YN, Artioukh DY. Thoracoscopic collagen pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;28:750-3.
9. Lee YC, Lane KB, Parker RE, Ayo DS, Rogers JT, Diters RW, Thompson PJ, Light RW. Transforming growth factor beta^2 (TGF beta^2) produces effective pleurodesis in sheep with no systemic complications. Thorax 2000;55:1058-62.
10. Bennett R, Maskell N. Management of malignant pleural effusions. Curr Opin Pulm Med 2005;11:296—300.
11. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. Chest 1994;106:1215–1222.
12. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, Loddenkemper R, Herth FJ, Gasparini S, Marquette CH, Becke B, Froudarakis ME, Driesen P, Bolliger CT, Tschopp JM. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. Lancet 2007;369:1535-9.
13. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer 2006;54:1-9.
14. Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, Topcu F, Balci AE, Satici O. Comparison of the effectiveness of some pleural sclerosing agents used for control of effusions in malignant pleural mesothelioma: a review of 117 cases. Respiration 2000;67:623-9.
15. Paschoalini Mda S, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, Light RW. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. Chest 2005;128:684-9.
16. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, Leon-Gastelum C, Reyes-Escamilla A, Light RW. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. Chest 2002;122:581-3.
17. Agarwal R. Iodopovidone: an inexpensive and effective agent for chemical pleurodesis. Lung Cancer 2007;55:253-4.
18. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003;58: ii29–ii38.
19. Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. Respirol 2004;9:148-156.
20. Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP, Carleo F, Martelli M. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. Ann Oncol 2006;17:ii11–ii12.
21. Ren S, Terman DS, Bohach G, et al. Intrapleural staphylococcal superantigen induces resolution of malignant pleural effusions and a survival benefit in non-small cell lung cancer. Chest 2004;126:1529-39.
22. Lissoni P, Mandala M, Curigliano G, et al. Progress report on the palliative therapy of 100 patients with neoplastic effusions by intracavitary low-dose interleukin-2. Oncology 2001;60:308-12.
23. Rosso R, Rimoldi R, Salvati F, et al. Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions. Oncology 1988;45:253-6.

Δ. ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Γιάννης Ψαλλίδας, Παναγιώτα Θεοδωροπούλου
Κλινική Εντατικής θεραπείας και Πνευμονολογίας και Ε' Παθολογική Κλινική,, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα είναι ένα επιθετικό νεόπλασμα που προέρχεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα κυρίως του υπεζωκότα (> 80% των περιπτώσεων), αλλά και του περιτοναίου, του περικαρδίου και του ελυτροειδή χιτώνα των όρχεων[1,2]. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με χρόνια έκθεση σε αμίαντο. Η επίπτωση του κακοήθους μεσοθηλιώματος αυξάνει παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια λόγω της μεγάλης λανθάνουσας περιόδου μεταξύ της έκθεσης στον αμίαντο και της εμφάνισης της νόσου, αλλά και της καθυστέρησης απαγόρευσης της χρήσης αμιάντου[3]. Η ανταπόκριση στις κλασσικές μορφές θεραπείας – χειρουργική, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία – είναι φτωχή και ο χρόνος επιβίωσης μετά τη διάγνωση είναι συνήθως λιγότερο από 18 μήνες. Ωστόσο, νέες θεραπευτικές στρατηγικές βρίσκονται υπό μελέτη και περισσότερες κλινικές πολυκεντρικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Έτσι, στο εγγύς μέλλον, αναμένεται θεαματική πρόοδος στη θεραπευτική προσέγγιση του κακοήθους μεσοθηλιώματος[1,3-5].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα αναγνωρίσθηκε για πρώτη φορά το 1870[7] , ενώ η πρώτη συσχέτιση με τον αμίαντο αναφέρθηκε το 1960 από το Wagner στη Ν. Αφρική[6]. Σε ποσοστό 70% των περιπτώσεων υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με την έκθεση σε αμίαντο, ενώ υπολογίζεται ότι περίπου 5% των εργαζομένων με αμίαντο θα αναπτύξουν τη νόσο[1,5]. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης της επαγγελματικής έκθεσης σε αμίαντο με την ανάπτυξη μεσοθηλιώματος, το μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο εμφανίζουν οι εργαζόμενοι με μονώσεις (ΣΚ:46), ακολούθως οι εργαζόμενοι στις βιομηχανίες αμιάντου (ΣΚ:6,1), σε συστήματα θέρμανσης (ΣΚ:4,4), σε ναυπηγεία (ΣΚ:2,8) και οι κατασκευαστές (ΣΚ:2)[8]. Η έκθεση στον αμίαντο επηρεάζει επίσης τις οικογένειες των εργαζομένων (πιθανώς σχετίζεται με τη μεταφορά σκόνης στο σπίτι με τα ρούχα και τα μαλλιά των εργαζομένων), τους χρήστες προϊόντων αμιάντου και το ευρύ κοινό, καθώς ο αμίαντος χρησιμοποιείται σε υλικά κτιρίων, σε συστήματα θέρμανσης και αερισμού[9].

Η επίπτωση είναι μεγαλύτερη στους άνδρες ($1/10^6$ – $40/10^6$) συγκριτικά με τις γυναίκες (αναλογία 2.5/1) και στις βιομηχανοποιημένες χώρες[5,13]. Η λανθάνουσα περίοδος ανάμεσα στην έκθεση και την ανάπτυξη του όγκου κυμαίνεται από 5-72 έτη με το μέγιστο της επίπτωσης περίπου 35-45 χρόνια μετά την έκθεση[1]. Η διάγνωση τίθεται συνήθως ανάμεσα στην $5^η$ και $7^η$ δεκαετία της ζωής[4]. Στην Ευρώπη σημειώνονται 5000 θάνατοι ετησίως και προβλέπεται ν' αυξηθούν σε 9000 το 2020. Στις ΗΠΑ υπολογίζονται 2200 θάνατοι και 2500 νέες περιπτώσεις ετησίως[1,3,4,6]. Η επίπτωση αυξάνει και σε άλλα μέρη (π.χ. Αυστραλία, Ν. Ζηλανδία) οδηγώντας σε μια παγκόσμια επιδημία[3] και αναμένεται να κορυφωθεί το 2020[6].

Στην Ελλάδα παρατηρείται αυξημένη επίπτωση μεσοθηλιώματος και ενδημικής υπεζωκοτικής αποτιτάνωσης στους κατοίκους του Μετσόβου λόγω της έκθεσής τους, κατά την παιδική ηλικία, σε ένα υλικό που ονομάζεται 'λούτο', περιέχει τρεμολίτη και χρησιμοποιούνταν ευρέως μέχρι το 1960 για τη λεύκανση των τοίχων. Η επίπτωση του μεσοθηλιώματος στον πληθυσμό αυτό μεταξύ 1981-1985 ήταν 300 φορές μεγαλύτερη της αναμενόμενης σε πληθυσμό μη εκτεθειμένο σε αμίαντο. Ακολούθησε σταδιακή μείωσή της μετά το 1994, λόγω του περιορισμού και τελικά της κατάργησης της χρήσης του 'λούτου' μετά το 1985. Το 'επιδημικό μεσοθηλίωμα του Μετσόβου' αναμένεται να εξαλειφθεί μεταξύ 2020-2030[10,11].

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Έκθεση σε αμίαντο

Η έκθεση σε αμίαντο (κυρίως επαγγελματική) αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη κακοήθους μεσοθηλιώματος. Ο κίνδυνος σχετίζεται με τη διάρκεια, την ένταση της έκθεσης και τον τύπο του αμιάντου. Ο αμίαντος είναι η εμπορική ονομασία για ορυκτά ένυδρα άλατα μαγνησίου με τη μορφή ινών. Πρόκειται για ένα φθηνό και ανθεκτικό υλικό με ευρεία χρήση στις μονώσεις, σε κατασκευές κτιρίων και πλοίων και στη βιομηχανία (π.χ. φρένα αυτοκινήτων). Διακρίνουμε δυο κύριους τύπους:

Ι) *Σερπαντίνες (serpentines)*: Χρυσοτίλης (λευκός αμίαντος). Πρόκειται για σπειροειδείς και ελαστικές ίνες που απομακρύνονται πιο γρήγορα από τον πνεύμονα λόγω της υψηλής διαλυτότητάς τους και της διάσπασής τους. Όταν εισπνέονται παρουσιάζουν ένα μοντέλο μεικτής ροής και εναποτίθενται συνήθως στους διχασμούς των αεραγωγών. Αντιπροσωπεύουν >90% της παγκόσμιας κατανάλωσης σε αμίαντο στις μέρες μας. Σχετίζεται (με δοσοεξαρτώμενο τρόπο) με την ανάπτυξη μεσοθηλιώματος, σε μικρότερο όμως ποσοστό συγκριτικά με τους αμφίβολους[1,3,4,14].

ΙΙ) *Αμφίβολοι (amphiboles)*: Κροκιδολίτης (μπλε αμίαντος), αμοσίτης (καφέ αμίαντος), ανθοφυλλίτης, τρεμολίτης, ακτινολίτης. Πρόκειται για μακριές, ευθείες, βελονοειδείς ίνες, που απομακρύνονται αργά από τους πνεύμονες (χρόνος ημίσειας ζωής >7 χρόνια). Όταν εισπνέονται διατάσσονται παράλληλα προς τον άξονα της ροής και εναποτίθενται βαθειά, στο επίπεδο των κυψελιδικών πόρων.

Οι φυσικές ιδιότητες των ινών καθορίζουν την πρόκληση καρκινογένεσης. Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη μεσοθηλιώματος σχετίζεται με τη συγκέντρωση των αμφιβόλων ινών. Εκείνες που έχουν μήκος >5mm και διάμετρο <0,30mm είναι οι περισσότερο καρκινογόνες[1,5]. Η μεγαλύτερη καρκινογόνος ισχύς των αμφιβόλων μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη μεγαλύτερη βιοανθεκτικότητά τους και στο περιεχόμενο σιδήρου που μπορεί να καταλύσει την πρόκληση δραστικών ριζών οξυγόνου (H2O2 και OH^-)[15].

Άλλες αιτίες.

Ορισμένες περιπτώσεις μεσοθηλιώματος έχουν συσχετισθεί με την έκθεση σε *εριονίτη*, σπάνια με ενδοϋπεζωκοτική έγχυση της ουσίας *Thorotrast*, με *ακτινοθεραπεία* (όπως για τη θεραπεία της νόσου Hodgkin) και με *χρόνια φλεγμονή του υπεζωκότα* (π.χ. *ΤΒC*). Διάφορα *οργανικά χημικά* π.χ. πολυουρεθάνη, πολυσιλικόνη, οξείδιο του αιθυλενίου, διαιθυλστιλβεστρόλη και *μεταλλικά άλατα* φαίνεται να προκαλούν μεσοθηλίωμα σε τρωκτικά. Επίσης το μεσοθηλίωμα έχει συσχετισθεί αιτιολογικά με την παρουσία του ιού *SV40* και με *γενετικούς παράγοντες*. Το *κάπνισμα* δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου[1,3,5,15].

Γενετικοί Παράγοντες

Μοριακές μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους προτείνουν την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης στην ανάπτυξη μεσοθηλιώματος. Σύμφωνα με κλασσικές κυτταρογενετικές αναλύσεις τα περισσότερα μεσοθηλιώματα έχουν ανώμαλους καρυότυπους, συχνά με εκτεταμένη ανευπλοειδία και δομικές αναδιατάξεις. Η απώλεια του χρωμοσώματος 22 είναι η πιο κοινή μακροσκοπική αλλαγή, ενώ παρατηρούνται συχνά και δομικές αναδιατάξεις των χρωμοσωμάτων 1p, 3p, 9p και 6q (εξάλλειψη χρωμοσωμικών τμημάτων). Η παρουσία του γονιδίου της νευροϊνωμάτωσης τύπου 2 (NF2) στην περιοχή 22q12 και η απώλεια της ετεροζυγωτίας έχει αναφερθεί στο 100% των κυτταρικών σειρών μεσοθηλιώματος. Γενικά, οι πιο συνηθισμένες ανωμαλίες που παρατηρούνται είναι οι ελλείψεις: $P16^{INK4A}$, $P14^{ARF}$ και NF2 CDKN2Aτόπο του χρωμοσώματος 9p21, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη μεσοθηλιώματος[4,12]. Η γενετική προδιάθεση μπορεί επίσης να συμβάλλει στην αιτιολογία του κακοήθους μεσοθηλιώματος. Αυτό υποδεικνύει η διαφορά της επίπτωσης του μεσοθηλιώματος που προκύπτει από μελέτες δυο γειτονικών χωριών της Τουρκίας, όπου η περιβαλλοντική έκθεση σε εριονίτη ήταν η ίδια. Επιπλέον, μελέτες σε οικογενείς περιπτώσεις μεσοθηλιώματος προτείνουν έναν αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας με ατελή διείσδυση[3,4].

Ιός SV40

Ο SV40 θεωρείται ότι εμπλέκεται ως συμπαράγοντας στην πρόκληση κακοήθους μεσοθηλιώματος. Πρόκειται για έναν μικρό, κυκλικό DNA ιό του πολυώματος ο οποίος μπλοκάρει τη δράση ογκοκατασταλτικών γονιδίων (p53 και Rb) μέσω σύνδεσης με το Tag αντιγόνο. Αλληλουχίες DNA του SV40 έχουν βρεθεί περίπου στο 60% των μεσοθηλιωμάτων σε ανθρώπους και σε άλλες κακοήθειες, όπως του εγκεφάλου, των οστών, σε λεμφώματα και σε άτυπες μεσοθηλιακές υπερπλασίες. Κατά τη δεκαετία 1950-1960 παρατηρήθηκε ευρεία διασπορά του SV40 παγκοσμίως, λόγω της χρήσης επιμολυσμένων εμβολίων Salk κατά της πολυομυελίτιδας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδεικτικές μαρτυρίες που να συσχετίζουν την προερχόμενη από εμβολιασμό μόλυνση με SV40 με την ανάπτυξη κακοήθους μεσοθηλιώματος[1,3,4,12,15]. Τελευταία, δεδομένα προερχόμενα από δυο καλά σχεδιασμένες μελέτες έδειξαν ότι η ανίχνευση SV40 σε ιστούς κακοήθους μεσοθηλιώματος είναι αποτέλεσμα εργαστηριακής επιμόλυνσης που οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Έτσι, αμφισβητείται ο ρόλος του SV40 στην αιτιοπαθογένεια του κακοήθους μεσοθηλιώματος[16,17].

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου ο αμίαντος προκαλεί καρκινογένεση δεν έχει διευκρινισθεί. Στην παθογένεια του μεσοθηλιώματος εμπλέκεται ένας συνδυασμός μηχανικών, βιοχημικών και γενετικών παραγόντων. Μια πιθανή εξήγηση αποτελεί ο μηχανικός ερεθισμός του υπεζωκότα από τις ίνες αμιάντου οι οποίες φθάνουν εκεί μέσω της εισπνοής, της λεμφικής οδού και της συστηματικής κυκλοφορίας. Αποτέλεσμα της παραμονής τους εκεί είναι η παραγωγή τοξικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και αζώτου (RNS) – από τα μεσοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα που φαγοκυτταρώνουν τις ίνες – και η επακόλουθη πρόκληση οξειδωτικών βλαβών στο DNA που επάγει την απόπτωση. Η μηχανική βλάβη και η επακόλουθη μεσοθηλιακή φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα την έκλυση αυξητικών παραγόντων από τα μεσοθηλιακά κύτταρα (π.χ. IGF I, IGF II, PDGF-A και B, b-FGF, TGF-β_1, β_2, β_3 οι οποίοι αποτελούν ερέθισμα για τον πολλαπλασιασμό των μεσοθηλιακών κυττάρων και την αγγειογένεση, εμπλεκόμενοι, έτσι, στην παθογένεια του μεσοθηλιώματος. Επιπλέον, οι ίνες αμιάντου διεισδύουν στη μιτωτική άτρακτο, διακόπτουν τη μίτωση και οδηγούν

σε ανευπλοειδίες και άλλες χρωμοσωμικές βλάβες που χαρακτηρίζουν το μεσοθηλίωμα. Η ενεργοποίηση πρωτοογκογονιδίων (c-fos, c-jun, ap1) – μέσω της επαγόμενης από τις ίνες αμιάντου φωσφορυλίωσης των MAP, ERK1και 2 κινασών – και η αναστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων (π.χ. p53) στα μεσοθηλιακά κύτταρα φαίνεται, επίσης, να ενέχεται στην παθογένεια του μεσοθηλιώματος[5,12,15].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

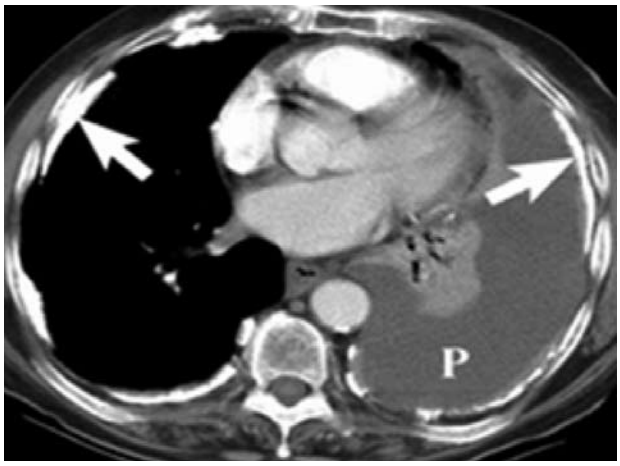
Τα συμπτώματα του μεσοθηλιώματος συχνά είναι ύπουλα και μη ειδικά με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στην εμφάνισή τους και τη διάγνωση. Ο μέσος χρόνος ανάμεσα στην έναρξη των συμπτωμάτων και τη διάγνωση είναι 2-3 μήνες. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι δύσπνοια, κυρίως στην προσπάθεια (60%) και μη πλευριτικός θωρακικός πόνος (60%). Μπορεί, επίσης, να εμφανίζεται ξηρός βήχας (10%) και γενικά συμπτώματα, όπως πυρετός, απώλεια βάρους (30%), εύκολη κόπωση, νυχτερινοί ιδρώτες (συνηθέστερα στα τελικά στάδια της νόσου). Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και η νόσος αποτελεί τυχαίο εύρημα σε ακτινογραφία θώρακος.

Τα κλινικά σημεία είναι τα τυπικά μιας πλευριτικής συλλογής η οποία είναι ετερόπλευρη (95%) και συνήθως δεξιά (60%). Η πληκτροδακτυλία είναι σπάνια (1%). Τοπική επέκταση της νόσου στο θωρακικό τοίχωμα και τις ενδοθωρακικές δομές μπορεί να προκαλέσει έντονο πόνο, δυσφαγία, σύνδρομο Horner, ΣΑΚΦ, περικαρδιακή συλλογή – επιπωματισμό, αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή, υποδόρια διήθηση. Η ανωτέρω κλινική εικόνα και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι σπάνιες στην έναρξη της νόσου. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι περίπου ένας χρόνος, ανάλογα με το αρχικό στάδιο και διάφορους προγνωστικούς παράγοντες. Ο θάνατος οφείλεται συνήθως σε λοίμωξη ή αναπνευστική ανεπάρκεια[3-6,12].

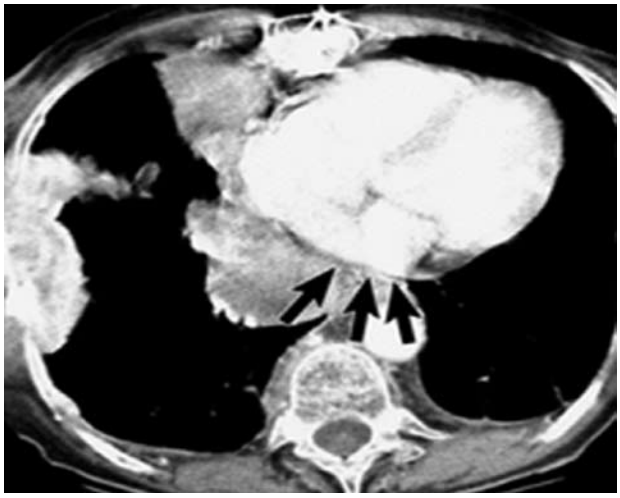
ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η αρχική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη και συνήθως καθυστερεί. Τα πιο συχνά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος είναι η υπεζωκοτική συλλογή υγρού, η οζώδης πάχυνση του υπεζωκότα και η ανώμαλη πάχυνση μίας μεσολόβιας σχισμής. Επίσης, είναι πιθανόν να απεικονίζονται αποτιτανωμένες πλάκες[4,6]. Στα αρχικά στάδια της νόσου ανιχνεύεται υπεζωκοτική συλλογή στο 80-95% των ασθενών. Καθώς η νόσος εξελίσσεται η διάχυτη πάχυνση του υπεζωκότα μπορεί να περιορίσει τον όγκο του προσβεβλημένου ημιθωρακίου.

Η αξονική τομογραφία (CT) αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη απεικονιστική τεχνική για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της νόσου. Δίνει πληροφορίες για ένα αξιόλογο αριθμό ανατομικών δομών, υπεζωκοτική συλλογή (74%), πάχυνση μεσολόβιων σχισμών (86%), πάχυνση υπεζωκότα (80%), υπεζωκοτική μάζα (92%) και συμμετοχή των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (Εικόνες Δ1, Δ2). Η μαγνητική τομογραφία (MRI) καθώς και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά σε αδιάγνωστες περιπτώσεις καθώς και όταν υπάρχει το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης στον ασθενή. Με τη μαγνητική τομογραφία (MRI) εκτιμάται η διήθηση του διαφράγματος, του θωρακικού τοιχώματος, της σπονδυλικής στήλης και επίσης μελετάται η σχέση του όγκου με τα μεγάλα αγγεία. Η τομογραφία



Εικόνα Δ1. Αξονική τομογραφία σε ασθενή με κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα. Εμφανής υπεζωκοτική συλλογή και υπεζωκοτικές πλάκες (βέλη).

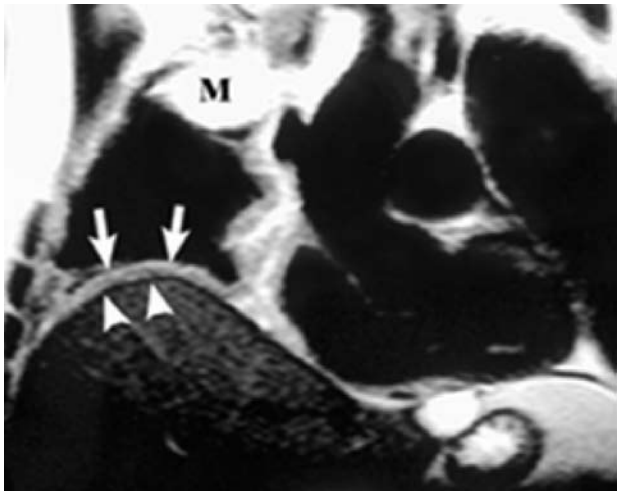


Εικόνα Δ2. Κακόηθες μεσοθηλίωμα με επέκταση στο μεσοθωράκιο. Δημιουργία μάζα πίσω από την τραχεία, οισοφάγο και αριστερό κόλπο. Στάδιο Τ4.

εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι χρήσιμη στην ανίχνευση εξωθωρακικών μεταστάσεων και της συμμετοχής των λεμφαδένων (Εικόνα Δ3)[15,16].

Σε ακτινολογική υποψία της νόσου η ιστολογική διάγνωση απαιτείται για το κακόηθες μεσοθηλίωμα. Η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού ή η βιοψία δια βελόνης μιας πλευριτικής μάζας δεν είναι διαγνωστικές. Αυτό οφείλεται στο ότι είναι δύσκολος ο διαχωρισμός μεταξύ αντιδραστικών μεσοθηλιακών κυττάρων, κυττάρων μεσοθηλιώματος και κυττάρων μεταστατικού αδενοκαρκινώματος. Σε αντίθεση η βιοψία υπεζωκότα φαίνεται πως βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια. Ειδικότερα, η διαδερμική ή η κλειστή βιοψία δια βελόνης του υπεζωκότα έχει ευαισθησία στη διάγνωση της τάξης του 40%. Η βιοψία υπό υπερηχογραφική ή υπό αξονική (CT) καθοδήγηση μπορεί συχνά να οδηγήσει σε ασφαλή διάγνωση με ευαισθησία της τάξεως του 84%. Τέλος η βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική βιοψία υπεζωκότα έχει ευαισθησία 98% στη διάγνωση της νόσου. Η χρήση προφυλακτικής ακτινοθεραπείας τοπικά κατά την εφαρμογή της παραπάνω τεχνικής ελαχιστοποιεί τον κίνδυνος ανάπτυξης του όγκου κατά μήκος της διόδου της βελόνας[6].

Οι ιστολογικοί τύποι στο κακόηθες μεσοθηλίωμα είναι ο επιθηλιακός (60%), σαρκωματώδης (10%) και ο μικτός (30%)[4,6,19]. Ο επιθηλιακός ιστολογικός τύπος μπορεί να προκαλέσει διαγνωστικά προβλήματα στη διάκριση του από το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα ή από μεταστατικούς καρκίνους. Επιπρόσθετα από την ιστολογική μελέτη ειδικοί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες εδραιώνουν τη διάγνωση καθώς υπάρχουν ιστομορφολογικές ομοιότητες



Εικόνα Δ3. Μαγνητική τομογραφία κακοήθους μεσοθηλιώματος όπου απεικονίζεται μάζα (M) με επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα και προς το διάφραγμα (βέλη).

του μεσοθηλιώματος με το αδενοκαρκίνωμα. Οι δείκτες καλρετίνη και κερατίνη 5/6 είναι θετικοί στο κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα αντιθέτως οι δείκτες Ber-EP4, CEA και Leu 1 είναι αρνητικοί. Επιπλέον η παρατήρηση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι δυνατόν να διαχωρίσει το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα από μεταστατικό καρκίνωμα ή καλοήθη πάχυνση του υπεζωκότα.

Πρόσφατα παρατηρήθηκε πως τα επίπεδα μεσοθηλίνης (SMRP- soluble mesothelin-related protein) του ορού βρίσκονται αυξημένα σε ποοστό 84% των ασθενών με κακόηθες μεσοθηλίωμα. Η μεσοθηλίνη του ορού μπορεί να αποτελέσει μία χρήσιμη διαγνωστική μέθοδο για την ανίχνευση της νόσου καθώς και για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η μεσοθηλίνη είναι αυξημένη στο 2% των ασθενών με άλλα νοσήματα του υπεζωκότα. Επίσης η οστεοποντίνη, μια κυτταροκίνη που παράγεται από πλήθος κυττάρων είναι ένας ακόμη παράγοντας που βρέθηκε αυξημένος στον ορό ασθενών με κακόηθες μεσοθηλίωμα οι οποίοι είχαν ιστορικό έκθεσης σε αμίαντο[20].

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Όπως ισχύει με όλα τα κακοήθη νοσήματα η σταδιοποίηση της νόσου συντελεί στον κατάλληλο θεραπευτικό σχεδιασμό. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης είναι το TNM (Πίνακας Δ1)[2,4,16].

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ένας πλήθος παραγόντων επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου και δύο προγνωστικά συστήματα έχουν αναπτυχθεί για τη νόσο από την EORTC (European Organizationfor Research and Treatment of Cancer) και την CALGB (Cancer and Leukaemia Group B). Αυτά τα δύο συστήματα δημιουργήθηκαν με τη στατιστική ανάλυση μεγάλων σειρών ασθενών που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Η σταδιοποίηση της νόσου, η ηλικία του ασθενούς καθώς επίσης οι ιστολογικοί και βιολογικοί χαρακτήρες του όγκου αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Η μέση επιβίωση κυμαίνεται από 7 έως 14 μήνες και λιγότεροι από το 20% των ασθενών ζουν πάνω από 2 χρόνια[6]. Ακολούθως η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται στο 6%. Θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη νόσο αποτελούν:

- Ηλικία μικρότερη από 55 έτη
- Γυναικείο φύλο
- Επιθηλιακός ιστολογικός τύπος
- Νόσος περιορισμένη στην υπεζωκοτική κοιλότητα
- pH <7,32
- Αρνητική κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού
- Νόσος σταδίου I

Πίνακας Δ1. Σταδιοποίηση κακοήθους μεσοθηλιώματος κατά TNM..

	Νέο διεθνές σύστημα σταδιοποιήσεως του κακοήθους υπεζωκοτικού μεσοθηλιώματος (IMIG): Σταδιοποίηση κατά TNM.
T	Όγκος
T1 T1a	Ο όγκος είναι περιορισμένος στον τοιχωματικό υπεζωκότα, συμπεριλαμβανομένουτου μεσοθωρακικού και διαφραγματικού υπεζωκότος. Καμμία συμμετοχή του σπλαγχνικού υπεζωκότος.
T1b	Ο όγκος περιλαμβάνει τον τοιχωματικό υπεζωκότα, συμπεριλαμβανομένου του μεσοθωρακικού και διαφραγματικού υπεζωκότος. Επίσης, διεσπαρμένες εντοπίσεις του όγκου που περιλαμβάνουν το σπλαχνικό υπεζωκότα
T2	Ο Όγκος περιλαμβάνει κάθε μια από τις σύστοιχες επιφάνειες του υπεζωκότος (πλευρικό, μεσοθωρακικό, διαφραγματικό και σπλαχνικό υπεζωκότα)με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά γνωρίσματα: • Συμμετοχή του διαφράγματος • Επέκταση του όγκου στον σπλαχνικό υπεζωκότα (συμπεριλαμβανομένων των μεσολοβίων σχισμών) ή επέκταση του όγκου από το σπλαγχνικό υπεζωκότα στο παρακείμενο πνευμονικό παρέγχυμα.
T3	Περιγράφει τον τοπικά εξελισσόμενο αλλά ενδεχομένως αφαιρέσιμο όγκο.Ο Όγκος καταλαμβάνει όλες τις σύστοιχες επιφάνειες του υπεζωκότος (πλευρική, μεσοθωρακική, διαφραγματική και σπλαχνική)με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά γνωρίσματα: • Συμμετοχή της ενδοθωρακικής περιτονίας. • Επέκταση στο μεσοθωρακικό λίπος. • Μονήρης χειρουργικά αφαιρέσιμη εντόπιση του όγκουπου επεκτείνεται στα μαλακά μόρια του θωρακικού τοιχώματος. • Απουσία διατοιχωματικής διηθήσεως του περικαρδίου.
T4	Περιγράφει τον τοπικά εξελισσόμενο, μη χειρουργικά αφαιρέσιμο όγκο. Ο Όγκος περιλαμβάνει όλες τις σύστοιχες επιφάνειες του υπεζωκότος (πλευρική, μεσοθωρακική, διαφραγματική και σπλαχνική)με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά γνωρίσματα: • Διάχυτη επέκταση ή πολλές εντοπίσεις του όγκου στο θωρακικό τοίχωμα με ή χωρίς διήθηση πλευρών. • Άμεση επέκταση του όγκου στο περιτόναιο μέσω του διαφράγματος. • Άμεση επέκταση του όγκου στον ετερόπλευρο υπεζωκότα. • Άμεση επέκταση του όγκου σε ένα ή περισσότερα όργανα του μεσοθωρακίου • Άμεση επέκταση του όγκου στην σπονδυλική στήλη. • Όγκος που επεκτείνεται στο περικάρδιο με ή χωρίς περικαρδιακή συλλογή ή διήθηση του μυοκαρδίου.
N	**Λεμφαδένες**
NX	Δεν ανευρίσκονται διηθημένοι τοπικοί λεμφαδένες
N0	Δεν υπάρχει μετάσταση σε τοπικούς λεμφαδένες
N1	Μετάσταση στους συστοίχους βρογχοπνευμονικούς ή πυλαίους λεμφαδένες
N2	Μετάσταση στους υποτροπιδικούς ή τους συστοίχους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες συμπεριλαμβανομένων των συστοίχων έσω μαστικών λεμφαδένων
N3	Μετάσταση στους ετεροπλεύρους μεσοθωρακικούς, στους ετεροπλεύρους έσω μαστικούς, συστοίχους ή ετεροπλεύρους υπερκλειδίους λεμφαδένες.
M	**Μετάσταση**
MX	Δεν εντοπίζεται απομακρυσμένη μετάσταση.
M0	Καμμία απομακρυσμένη μετάσταση.
M1	Υπάρχει απομακρυσμένη μετάσταση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα δεν εφαρμόζεται μια κοινώς αποδεκτή θεραπεία. Επιπλέον, είναι γεγονός η έλλειψη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που να συγκρίνεται το αποτέλεσμα της συγκεκριμένης θεραπευτικής μεθόδου με την υποστηρικτική αγωγή[6,18,19]. Ένα σημαντικό πρόβλημα αξιολόγησης των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι πως στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί παρατηρούνται μεγάλες διακυμάνσεις στα θεραπευτικά πρωτόκολλα και μελετώνται ετερογενείς πληθυσμοί ως προς το στάδιο και τη βιολογική συμπεριφορά των όγκων. Οι τρόποι αντιμετώπισης της νόσου είναι:

- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία
- Υποστηρικτική θεραπεία (πλευρόδεση, οξυγονοθεραπεία αναλγητικά)
- Συνδυασμοί χειρουργικής θεραπείας, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας

Χειρουργική θεραπεία

Οι κυριότερες χειρουργικές επεμβάσεις που εκτελούνται για τη θεραπεία της νόσου είναι η επέμβαση αποφλοίωσης-εκτομής του υπεζωκότα (P/D) και η εξωϋ-

πεζωκοτική πνευμονεκτομή (EPP). Μελέτες παρουσίασαν πως οι χειρουργικές μέθοδοι δεν εμφάνισαν βελτίωση της επιβίωσης σε σύγκριση με τις άλλες θεραπευτικές μεθόδους ή και με την υποστηρικτική αγωγή. Είναι γεγονός πως και οι δύο μέθοδοι δεν διαφέρουν ως προς την αποτελεσματικότητά τους και πως η μέση επιβίωση κυμαίνεται από 9-21 μήνες. Η επιλογή των ασθενών που χειρουργούνται είναι αυστηρή ωστόσο σε ποσοστό 60% των ασθενών παρουσιάζονται σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές[4,6,16].

Ακτινοθεραπεία

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα θεωρείται ακτινοευαίσθητος όγκος[19]. Η ακτινοθεραπεία έχει θέση στην ανακούφιση της συμπτωματολογίας αλλά δεν επιδρά στην επιβίωση συγκρινόμενη με την υποστηρικτική αγωγή. Ο τρόπος ανάπτυξης του όγκου στο ημιθωράκιο δυσχεραίνει την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας εφόσον επεκτείνεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα περικλείοντας τους πνεύμονες. Η χορήγηση ακτινοβολίας σε ολόκληρο το ημιθωράκιο με το σύστοιχο τοιχωματικό υπεζωκότα του επιπέδου των 60 Gy που θεωρείται ικανοποιητικό για το νεόπλασμα. Πρόσφατες έρευνες παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα μετά τη χρήση της τεχνικής IMRT (intensity-modulated chemotherapy) για τη θεραπεία μη εγχειρήσιμων περιπτώσεων. Η τεχνική απαιτεί σχεδιασμό σε τρεις διαστάσεις έτσι ώστε να ακτινοβοληθεί ο όγκος και να προστατευθούν τα υποκείμενα υγιή όργανα[4]. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως για τη τοπική θεραπεία υποτροπών της νόσου που εμφανίζονται περιστασιακά μετά τον ενοφθαλμισμό καρκινικών κυττάρων στη πορεία της διαδρομής της βελόνας βιοψίας και των χειρουργικών τομών.

Χημειοθεραπεία

Είναι γεγονός πως το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα θεωρείται χημειοανθεκτικός όγκος. Η μονοθεραπεία δεν έχει αποδειχθεί πως επιδρά σημαντικά στην επιβίωση και η ανταπόκριση στη θεραπεία κυμαίνεται κάτω από 20% των περιπτώσεων. Τα φάρμακα που οδηγούν σε ανταπόκριση σε ποσοστό 10-20% των ασθενών περιλαμβάνουν:

- Δοξορουμπικίνη
- Επιρουμπικίνη
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Μιτομυκίνη
- Ιφοσφαμίδη
- Cis-πλατίνη
- Καρβοπλατίνη

Ο πιο συχνός συνδυασμός χημειοθεραπευτικών μέσων που έχει μελετηθεί είναι η ανθρακυκλίνη και η cis-πλατίνη με ανταπόκριση της τάξης του 20% ή λιγότερο και ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών 6-12 μήνες. Το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων ανέρχεται στο 44%. Η ενδοϋπεζωκοτική έγχυση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων έχει παρόμοια αποτελέσματα. Στον πίνακα Δ2 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανταπόκρισης ανάλογα με το είδος της συνδυασμένης χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται[15,17].

Υποστηρικτική θεραπεία

Η ανακούφιση των συμπτωμάτων του ασθενούς αποτελεί πρωταρχικό στόχο του ιατρού καθώς η πρόγνωση των ασθενών με κακόηθες μεσοθηλίωμα είναι φτωχή. Τα δύο κύρια συμπτώματα του ασθενούς στα οποία στοχεύει η υποστηρικτική θεραπεία είναι η δύσπνοια και ο πλευριτικός πόνος. Οι εκτεταμένες πλευριτικές συλλογές προκαλούν δύσπνοια η οποία αντιμετωπίζεται με πλευρόδεση ή με τοποθέτηση μόνιμου καθετήρα. Η διάβρωση των πλευρών είναι συχνό φαινόμενο και το θωρακικό άλγος αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα. Ο πόνος είναι συχνά διάχυτος και σπάνια ανταποκρίνεται στην τοπική ακτινοβολία. Επομένως η επαρκής αναλγησία είναι απαραίτητη.

Πολυπαραγοντική θεραπεία

Πλέον ο προσανατολισμός στρέφεται σε συνδυασμένες θεραπευτικές μεθόδους χειρουργικής επέμβασης και χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας[19]. Ο συνδυασμός εξωϋπεζωκοτικής πνευμονεκτομής (EPP) και χημειοθεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη/δοξορουμπικίνη είχε διετή επιβίωση επιπέδου 38% και πενταετή επιβίωση επιπέδου 15%. Αρκετοί συνδυασμοί χειρουργικής επέμβασης με τοπικής ακτινοβολίας ή χειρουργικής επέμβασης με συστηματικής χημειοθεραπείας έχουν δοκιμαστεί επιτυγχάνοντας αύξηση στη επιβίωση των ασθενών σε αντίστοιχα ποσοστά. Ωστόσο οι περισσότερες έρευνες είναι αναδρομικές και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα συμπεράσματα να μην μπορούν να αξιολογηθούν αντικειμενικά[6].

Τέλος υπάρχουν περιπτώσεις συνδυασμένης ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας μετά από χειρουργικής

Πίνακας Δ2. Ανταπόκριση κακοήθους μεσοθηλιώματος σε διάφορα χημειοθεραπευτικά.

Είδος χημειοθεραπευτικού	Ανταπόκριση (%)
Doxorubicin + cisplatin	25
Doxorubicin + cyclophosphamide	12
Gemcitabine + cisplatin	16-44
Oxaliplatin + raltixreted	30-35
Oxaliplatin +vinorelbine	23

επέμβαση (EPP). Ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν πως μετά τη χειρουργική εκτομή του όγκου η χρήση τοπικής ακτινοθεραπείας και συστηματικής χημειοθεραπείας έχουν παραπάνω πλεονεκτήματα από τη εφαρμογή μιας μόνο συμπληρωματικής θεραπείας[19].

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Νέες προσεγγίσεις εμφανίζονται στη θεραπεία του κακοήθους μεσοθηλιώματος και περιλαμβάνουν δίαφορους χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς καθώς και βιολογικές θεραπείες[4]. Οι νεότεροι ανταγωνιστές το φυλλικού οξέως όπως το φάρμακο πεμετρεξίδη (pemetrexed) εισήλθαν στη θεραπεία της νόσου. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της φάσης III όπου συγκρινόταν η χρήση περμετρεξάτης μαζί με cis-πλατίνη σε σχέση με της χρήσης μόνο cis-πλατίνη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12 συμπληρωματικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν περμετρεξίδη και cis-πλατίνη (12,1 μήνες) έναντι των ασθενών που θεραπεύτηκαν με cis-πλατίνης (9,3 μήνες). Παράλληλα, υπήρξε βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία, στη δύσπνοια και στον πόνο. Είναι γεγονός πως ο συνδυασμός των δύο αυτών παραγόντων αποτελεί μια νέα υποσχόμενη θεραπεία για το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα[4,6].

Αντίστοιχη μελέτη έχει δημοσιευθεί και με το συνδυασμό ραλτιτρεξίδης (raltitrexed) και cis-πλατίνης σε σύγκριση με τη θεραπεία με μόνο cis-πλατίνη στην οποία παρουσιάστηκε αύξηση της επιβίωσης με τον συνδυασμό των δυο φαρμάκων. Είναι γεγονός πως από τα δεδομένα που έχουν προκύψει από τις παραπάνω μελέτες διαπιστώνεται πως ο συνδυασμός της cis-πλατίνης με ένα ανταγωνιστή του φυλλικού οξέος (πεμετρεξίδη ή ραλτιτρεξίδη) είναι περισσότερο αποτελεσματικός από τη δράση μόνο της cis-πλατίνης[15].

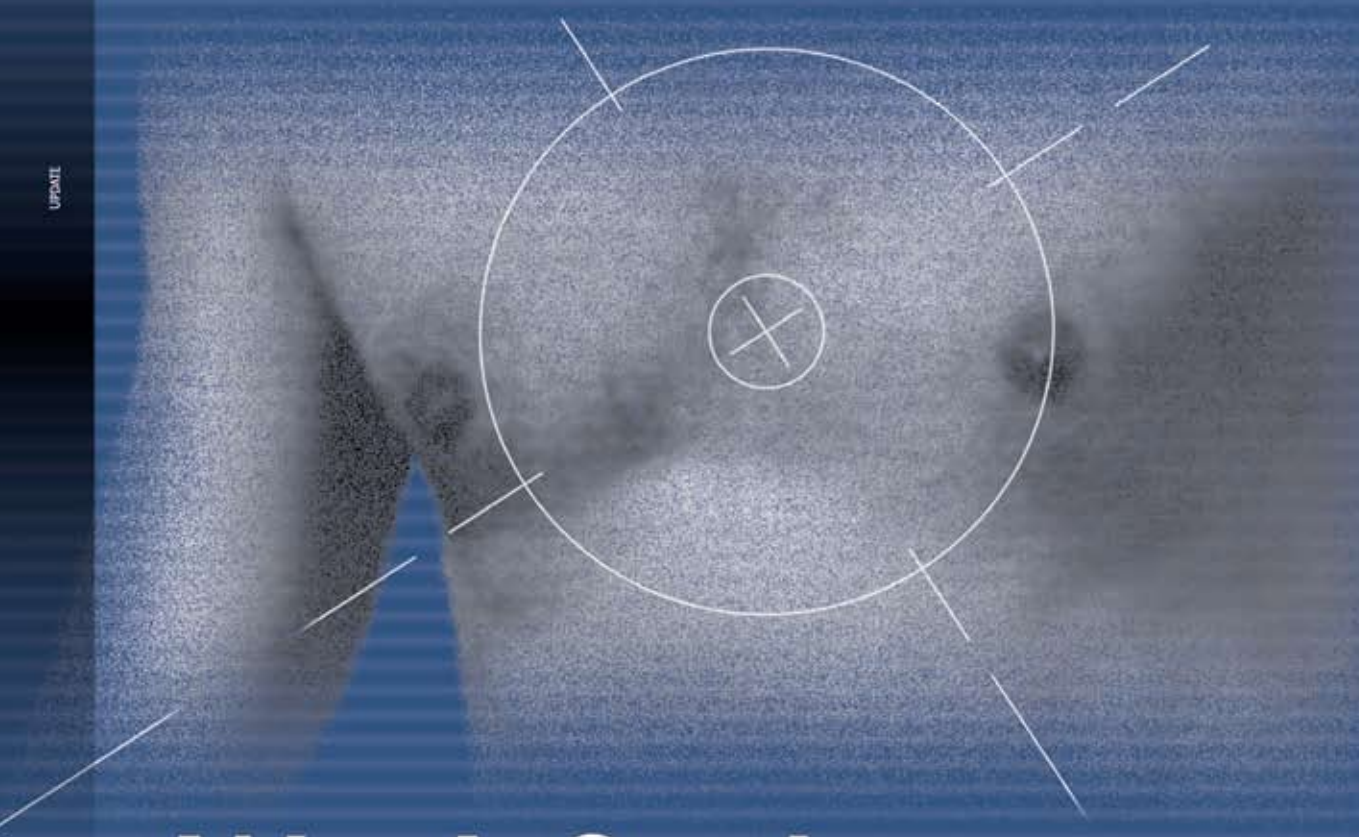
Οι νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία της νόσου περιλαμβάνουν τη χρήση διαφόρων βιολογικών θεραπειών. Μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην εφαρμογή της ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ιντερλευκίνης-2 (IL-2). Ωστόσο η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν μικρή και η τοξικότητα από τη χρήση μεγάλη. Επιπλέον ερευνήθηκε η χρήση ανταγωνιστή (gefitinib) του υποδοχέα του επιδερμιδικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και του ανταγωνιστή (imatinib) του υποδοχέα του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF) χωρίς όμως τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Οι μελλοντικές κατευθύνσεις αφορούν τη μελέτη δράσης ενός ανασυνδυασμένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του VEGF (bevacizumab) στη θεραπεία του κακόηθες μεσοθηλιώματος. Παράλληλα επιτελούνται προσπάθειες για την παραγωγή θεραπευτικού εμβολίου μέσω της μελέτης του ιού SV 40[17].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papiris SA, Roussos C, Puntoni R, Filiberti R. Epidemiology and Etiology of Mesothelioma, Molecular Epidemiology and Biology of Mesothelioma. Tumors of the chest: 473-491
2. Πολυζωγόπουλος Δ. Βλ. Πολυχρονόπουλος. Κακόηθες Μεσοθηλίωμα. Κλινική Πνευμονολογία: 1044-1055
3. Lee YCG, West SD. Management of Malignant Pleural Mesothelioma. Clin. Chest Med 2006;27:335-354
4. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant Pleural Mesothelioma Update, Current Management, and Newer Therapeutic Strategies. Chest 2004;126:1318-1329
5. Light RW, Lee YCG. Malignant mesothelioma. Textbook of Pleural Diseases: 435-444
6. Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC, Garrett CR, Bepler G, Simon GR. Malignant Pleural Mesothelioma: A Comprehensive Review. Cancer Control 2006;13:255-263
7. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med. 1960;17;260-271
8. MacDonald AD, MacDonald JG. Malignant mesothelioma in north america. Cancer 1980;46:1650
9. LaDou J. The asbestos cancer epidemic. Environ Health Perspect 2004;112:285
10. Constantopoulos SH, Malamou-Mitsi V, Goudevenos J, Papathanasioy MP, Pavlidis Na, Papadimitriou CS. High incidence of malignant pleura mesothelioma in neighbouring villages of north-west Greece. Respiration 1987;51:266
11. Sakellariou K, Malamou-Mitsi V, Haritou A, Koumpaniou C, Stachouli C, Dimoliatis ID, Constantopoulos SH. Malignant pleura mesothelioma from nonoccupational asbestos exposure in Metsovo (north-west Greece); slow end of an epidemic. Eur Respir J 1996;9:1206
12. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. Lancet 2005;366:397-408
13. de Klerk NH, Musk AW. Epidemiology of mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian AP, eds. Mesothelioma. London: Martin Dunitz, 2002:339-50
14. Μπάστας Α. Μεσοθηλίωμα υπεζωκότα. Επαγγελματικά και Περιβαλλοντικά Νοσήματα των Πνευμόνων. 2007:223-252
15. Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the Pleura. Chest 2004;125:1103-1117
16. Lopez-Rios F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. Lancet 2004;364: 1157-66
17. Manfredi JJ, Dong J, Liu WJ, et al. Evidence against a role for SV40 infection in human mesothelioma. Cancer Res 2005;65: 2602-9
18. Steele JPC, Klabatsa A Chemotherapy options and new advances in malignant pleural mesothelioma. European Society for Medical Oncology 2005;16:345-351.
19. Scagliotti GV, Novello S. State of the art in mesothelioma. European Society for Medical Oncology 2005;16:240-245.
20. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Am J Respir Crit Care Medicine 2006;173:1155-1160.

Octegra

Moxifloxacin



Νέα Δεδομένα

στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων του αναπνευστικού

Ολοκληρωμένη Αντιμικροβιακή Προστασία

ELPEN

ELPEN Α.Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ
Λεωφ. Μαραθώνος 95, Πικέρμι Αττικής 190 09, Τηλ.: 210 6039326-9

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
Σεβαστείας 11-115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7488711
Εθν. Αντιστάσεως 114-55134 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 459920-1

UPDATE

OCT 02/07

ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Formopen® Κόνις για εισπνοή σε ταινίες μιας δόσης (blister).
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ Κάθε ταινία μιας δόσης (blister) περιέχει 12mcg formoterol fumarate dihydrate (φουμαρική φορμοτερόλη διϋδρική).

ELPEN

ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, Πικέρμι Αττικής 190 09
Τηλ.: 210 60 39 326-9

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
• Σεβαστείας 11, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 74 88 711
• Εθνικής Αντιστάσεως 114, 551 34 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 459 920-1

flyingcolours

FOR/AD/02/0407