

**Η ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΤΟΥ ΜΟΝΗΡΟΥΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ 2008 - 2010

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

Συγγραφείς

(Με αλφαβητική σειρά)

Α. Βασιιάς	Α. Μανατάκη	Ε. Σταθοχριστοπούλου
Κ. Βερίγος	Π. Μπούρα	Γ. Στάμου
Μ. Βεσλεμές	Μ. Παλαύρα	Ε. Σωτηροπούλου
Α. Βλάχου	Χ. Παπαγόρας	Β. Τσαγκάρη
Φ. Εμμανουήλ	Ν. Παπανικολάου	Π. Τσαγκούλη
Ε. Ζαχαριάδης	Β. Πάτρης	Π. Τσίπας
Λ. Θάνος	Ν. Πιάνου	Π. Φιλιπούσης
Μ. Κελογρηγόρης	Α. Ράπη	Α. Χαρπίδου
Ο. Κωνσταντινόπουλος	Ν. Σαλβαράς	Σ. Χατζιωάννου
Μ. Κωνσταντίνου	Λ. Σιδέρη	Γ. Χρυσοχεράκης
Φ. Κωνσταντίνου	Κ. Σταθόπουλος	

Υπεύθυνοι έκδοσης:

Ν. Αναγνωστοπούλου: Διευθύντρια, 8^η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»,
Μ. Τουμπής: Διευθυντής, 6^η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»,
Μ. Βεσλεμές: Αναπληρωτής Καθηγητής, Α' Πνευμονολογική Πανεπιστημιακή Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»,
Α. Χαρπίδου: Επιστημονική Συνεργάτης Πανεπιστημίου Αθηνών, Ογκολογική Μονάδα Γ.Π.Π.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η διαφορική διάγνωση του μονήρους πνευμονικού όζου αποτελεί πραγματική πρόκληση για κάθε πνευμονολόγο. Εξαιτίας της ευρείας χρήσης της αξονικής τομογραφίας θώρακος στην διερεύνηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, η τυχαία ανεύρεση μονήρων όζων του πνευμονικού παρεγχύματος έχει αυξηθεί στις μέρες μας. Οι αιτίες εμφάνισης τέτοιων αλλοιώσεων καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων, από τον πρωτοπαθή βρογχογενή καρκίνο και την μονήρη πνευμονική μετάσταση από εξωθωρακικούς όγκους έως τις φλεγμονώδεις και άλλες καλοήθειες καταστάσεις. Καθώς οι απεικονιστικές τεχνικές συνεχώς εξελίσσονται ο αριθμός των ανιχνεύσιμων πνευμονικών όζων θα αυξάνεται, επιβάλλοντας το καθορισμό ξεκάθαρης διαγνωστικής στρατηγικής ώστε να μην διαφύγει της διάγνωσης ένας πρώιμος και δυνητικά ιάσιμος πνευμονικός καρκίνος χωρίς όμως να εκθέσουμε τους ασθενείς σε άσκοπους κινδύνους ιατρικών συμβαμάτων κατά την προσπάθεια διάγνωσης.

Η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία και η Ομάδα Καρκίνου Πνεύμονα με την βοήθεια διακεκριμένων στον χώρο τους συγγραφέων, στοχεύουν στην καλύτερη κατανόηση των διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών που έχουμε στην διάθεσή μας για την αντιμετώπιση του μονήρους πνευμονικού όζου, ώστε να γίνει εφικτή η εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και του πνευμονικού όζου.

*Οι υπεύθυνοι της ομάδας εργασίας καρκίνου πνεύμονα
της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας*

Μαρίνος Βεσλεμές

Ανδριανή Γ. Χαρίδου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ	7
<i>Μαρία Παλαύρα, Αντώνιος Βασισιάς, Βασιλική Τσαγκάρη, Αγγελική Ράπτη</i>	
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ	11
<i>Παρασκευή Τσαγκούλη, Ευαγγελία Σωτηροπούλου, Μιχάλης Κελογρηγόρης, Γεωργία Στάμου, Λουκάς Θάνος</i>	
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ FDG PET ΣΤΗΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ	15
<i>Σοφία Χατζηγιάννου, Νικολέττα Γιάννου</i>	
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΜΕ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ ΣΤΗΝ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ	18
<i>Φίλιππος Εμμανουήλ, Μαρίνος Βεσλεμές</i>	
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥ ΜΙΚΡΗΣ ΔΙΑΜΕΤΡΟΥ (<8-10MM) ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΩΝ	23
<i>Παρασκευή Μπούρα, Ανδριανή Χαρπίδου</i>	

ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ

**Μαρία Παλαύρα¹, Αντώνιος Βασιιάς²,
Βασιλική Τσαγκάρη¹, Αγγελική Ράπτη³**

¹8^η Πνευμονολογική Κλινική ΓΝΝΘ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

²Ογκολογική Μονάδα ΓΠΠ, ΓΝΝΘ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

³2^η Πνευμονολογική Κλινική ΓΝΝΘ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα από τα συχνά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα που καλείται να επιλύσει ο κλινικός ιατρός είναι ο προσδιορισμός της φύσης μιας μονήρους οζώδους σκίασης που εντοπίζεται στο πνευμονικό παρέγχυμα, ειδικά εάν αποτελεί το μοναδικό παθολογικό εύρημα από τον απεικονιστικό έλεγχο του θώρακα και το μέγεθός της δεν υπερβαίνει τα 3 εκατοστά στη μέγιστη διάμετρό της. Το όριο των 3 εκατοστών είναι γενικά αποδεκτό ότι διαχωρίζει τους πνευμονικούς όζους από τις πνευμονικές μάζες και η ουσία της διερεύνησης σε κάθε μονήρη πνευμονικό όζο είναι ο αποκλεισμός της κακοήθειας.

Περίπου το 60% των μονήρων όζων αποτελούν καλοήθεις βλάβες, με συχνότερες τα φλεγμονώδους αιτιολογίας κοκκιδιώματα, τα αμαρτώματα και τις βρογχογενείς κύστεις. Από την άλλη πλευρά του νομίσματος ωστόσο ένας μονήρης όζος έχει 40% πιθανότητα να είναι κακοήθης, ποσοστό καθόλου αμελητέο για τη διαγνωστική μας στρατηγική. Από τους όζους που αποδεικνύονται κακοήθεις το 47% είναι αδenoκαρκινώματα, το 22% πλακώδη, το 4% μικροκυτταρικά, το 4% βρογχοκυψελιδικά ενώ ένα ποσοστό 7% ταξινομούνται ως «μη μικροκυτταρικά» καρκινώματα. Σε ποσοστό 8% οι μονήρεις όζοι είναι μεταστατικοί από άλλα όργανα στον πνεύμονα¹.

Με τις σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές όπως η αξονική τομογραφία υψηλής διακριτικότητας (HRCT) και η ποζιτρονική τομογραφία (PETscan) αφενός ο εντοπισμός μονήρων πνευμονικών όζων είναι συχνότερος αφετέρου καθίσταται αναγκαία η ανεύρεση επιμέρους στοιχείων που να υποβοηθούν τη διάκριση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας.

Κριτήρια διάκρισης μεταξύ καλοήθων και κακοήθων μονήρων όζων²

Κλινικά κριτήρια

Σε άτομα ηλικίας κάτω των 35 ετών ανευρίσκονται κυρίως καλοήθεις όζοι. Η απουσία ιστορικού καπνίσματος και η γνωστή έκθεση σε φυματίωση είναι παράγοντες υπέρ καλοήθειας. Αντιθέτως, αυξάνουν την πιθανότητα κακοήθειας ενός όζου, η ύπαρξη πρωτοπαθούς νεοπλα-

σματος σε άλλο όργανο ή και στους πνεύμονες, η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες και η καπνιστική συνήθεια.

Μέγεθος

Το μέγεθος αποτελεί μια σημαντική αρχική παράμετρο εκτίμησης της πιθανότητας κακοήθειας ενός μονήρους όζου. Σαν βασική αρχή, αναφέρουμε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η διάμετρος του όζου τόσο αυξάνει η πιθανότητα αυτός να είναι κακοήθης. Έχει εκτιμηθεί ότι για όζους μικρότερους από 1 εκατοστό η σχετική πιθανότητα (HR) κακοήθειας είναι 0,5%, για όζους από 1,1 ως 2 εκατοστά 0,75%, ενώ για όζους από 2,1 ως 3 εκατοστά η σχετική πιθανότητα αυξάνεται εντυπωσιακά στο 3,5%.

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρεται πάντως η σημαντική διακύμανση των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών σε σχέση με το μέγεθος ενός όζου και την πιθανότητα κακοήθειας. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα κακοήθειας ενός πολύ μικρού όζου, διαμέτρου κάτω από 5 χιλιοστά, ήταν 0-1%, αλλά για όζους 5-10 χιλιοστά κυμαινόταν από 6-28% και για όζους άνω των 20 χιλιοστών κυμαινόταν από 64-82%. Είναι προφανές ότι το μέγεθος και μόνο δεν αποτελεί ασφαλή παράγοντα πρόβλεψης της πιθανότητας κακοήθειας.

Αποτιτάνωση

Η αποτιτάνωση αποτελεί ένα σημαντικό ακτινολογικό χαρακτηριστικό διαχωρισμού μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας ενός μονήρους όζου. Θεωρείται σχεδόν παθognωμονικό σημείο καλοήθους βλάβης εάν είναι κεντρική, διάχυτη ή σε πολλαπλά στρώματα (δίκην φλοιού κρεμμυδιού). Σε κακοήθεις όζους είναι σπάνια η ύπαρξη αποτιτάνωσης ενώ αν υπάρχει συχνά είναι έκκεντρη και είναι δυνατό να αντιπροσωπεύει παλαιό εγκλωπωμένο (από τα κακοήθη κύτταρα) κοκκίωμα.

Εντόπιση

Οι κακοήθεις μονήρεις όζοι εντοπίζονται συχνότερα στους άνω πνευμονικούς λοβούς, με εξαίρεση τις μεταστάσεις από άλλα όργανα στον πνεύμονα. Αντίθετα οι καλοήθεις μονήρεις όζοι μπορεί να βρίσκονται σε οποιονδήποτε λοβό, με εξαίρεση όζους φυματιώδους αιτιολογίας που συχνότερα βρίσκονται στους άνω λοβούς.

Περίγραμμα

Η μορφολογία του περιγράμματος αποτελεί σημαντικό κριτήριο τής πιθανότητας κακοήθειας ενός όζου. Οι κακοήθεις όζοι έχουν συχνότερα ανώμαλο περίγραμμα ή με ακτινοειδείς προσεκβολές προς το παρακείμενο παρέγχυμα. Ομαλό περίγραμμα έχουν συχνότερα οι καλοήθεις όζοι.

Διαγνωστικές περιοχές εντός του όζου

Η ύπαρξη διαγνωστικών περιοχών εντός του όζου αλλά και η κοιλοποίηση αποτελούν στοιχεία υπέρ κακοήθειας.

Στοιχείο υπέρ κακοήθειας αποτελεί και το ακτινολογικό πρότυπο όζου δίκην θαμβής υάλου (ground glass).

Μεταβολές της απεικόνισης του μονήρους όζου μετά από έγχυση σκιαγραφικής ουσίας

Ενίσχυση της απεικόνισης ενός όζου πάνω από 25 μονάδες Housefield (HU) μετά από έγχυση σκιαγραφικού κατά την αξονική τομογραφία είναι στοιχείο υπέρ κακοήθειας. Τιμές ενίσχυσης από 15-25 HU είναι αμφίβολες. Τιμές ενίσχυσης κάτω από 15HU είναι συνήθως ενδεικτικές καλοήθους όζου.

Η σημασία του χρόνου διπλασιασμού του όγκου ενός όζου

Αν ο όγκος του όζου (και όχι η διάμετρός του) διπλασιαστεί σε λιγότερες από 400 ημέρες είναι πιθανό να πρόκειται για κακοήθεια. Αν ένας όζος διπλασιαστεί όμως σε λιγότερες από 20-30 ημέρες είναι απίθανο να πρόκειται για κακοήθεια. Άλλοι ερευνητές δίνουν ως ανώτατο όριο τις 490 ημέρες για να καλύψουν την περίπτωση βραδέως διπλασιαζόμενων κακοήθων όζων. Κατ' επέκταση, η σταθερότητα του όζου επί 2 έτη τουλάχιστον, σε δύο διαδοχικές εξετάσεις, είναι πολύ ισχυρό στοιχείο καλοήθειας και δε χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Για να υπολογίσουμε τον όγκο διπλασιασμού ενός όζου πρέπει να *πολλαπλασιάσουμε τη μέγιστη διάμετρό του με το 1,25. Ο αριθμός που θα βρούμε αντιστοιχεί στη διάμετρο που πρέπει να φθάσει ο όζος ώστε ο όγκος του να γίνει διπλάσιος.* (Προσοχή: Ο διπλασιασμός της διαμέτρου αντιστοιχεί σε οκταπλασιασμό του όγκου!).

Μαθηματική εκτίμηση της πιθανότητας κακοήθειας

Πέρα από τα προαναφερθέντα κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια βάσει των οποίων εκτιμάμε τη φύση ενός μονήρους όζου, έχουν αναπτυχθεί μαθηματικά μοντέλα άμεσου υπολογισμού της πιθανότητας κακοήθειας τα οποία συμπεριλαμβάνουν όλους τους σημαντικούς παράγοντες που υπεισέρχονται σ' αυτό.

Ένα από τα πιο γνωστά μαθηματικά μοντέλα είναι το παρακάτω⁴:

$$\text{Πιθανότητα κακοήθειας} = e^x / (1 + e^x)$$

Όπου $x = -0.68 + (0.031 \times \text{ηλικία}) + (0.79 \times \text{κάπνισμα}) + (1.33 \times \text{καρκίνος}) + (0.12 \times \text{διάμετρο}) + (1.04 \times \text{περίγραμμα}) + (0.32 \times \text{θέση})$.

Όπου:

Ηλικία = μετρημένη σε έτη

Κάπνισμα = αν υπάρχει ιστορικό καπνιστικής συνήθειας βάζουμε 1, αν όχι 0

Καρκίνος = αν υπάρχει ιστορικό κακοήθειας την τελευταία πενταετία βάζουμε 1 σε κάθε άλλη περίπτωση 0

Περίγραμμα = αν είναι ανώμαλο βάζουμε 1 αν όχι βάζουμε 0

Θέση = στους άνω λοβούς 1 σε κάθε άλλη θέση 0

Όζοι διαμέτρου κάτω από 1 εκατοστό (subcentimeter nodules)^{3,6}

Με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους παρατηρείται μια αύξηση στην ανίχνευση πολύ μικρών όζων, με διάμετρο κάτω από 1 εκατοστό, που η βιβλιογραφία ονομάζει "subcentimeter nodules". Τέτοιου μεγέθους αλλοιώσεις δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωστούν εύκολα με βάση ακτινολογικά κριτήρια ενώ και η λήψη βιοψτικού υλικού είναι πάρα πολύ δύσκολη. Εδώ το μέγεθος αποτελεί μεν έναν σχετικά ικανοποιητικό δείκτη καλοήθειας, ωστόσο τέτοιες αλλοιώσεις πρέπει να παρακολουθούνται απεικονιστικά και να συυπολογίζονται τα επιμέρους στοιχεία.

Σε κάθε αρχική εκτίμηση ενός όζου με διάμετρο κάτω από 1 εκατοστό πρέπει να υπολογίζουμε τη σχετική πιθανότητα κακοήθειας σε κάθε άτομο, με βάση τους συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου που έχουν αναφερθεί, την παρουσία/απουσία σποτιτανώσεων και το μέγεθος του όζου⁷.

Σε όζους πάνω από 4-5 χιλιοστά η σύσταση, τα όρια και το σχήμα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Τα επόμενα βήματα είναι η εκτίμηση της εντόπισης του όζου, ο αριθμός σε περίπτωση πολλαπλών όζων, η παρουσία/απουσία αύξησης του μεγέθους και ο χρόνος διπλασιασμού του όγκου ενός όζου¹².

Για όζους κάτω από 4 χιλιοστά και σε άτομα με υψηλό κίνδυνο κακοήθειας συνιστάται μια επαναληπτική αξονική τομογραφία σε 12 μήνες, ενώ καμία παρακολούθηση δε συνιστάται σε άτομα με χαμηλό κίνδυνο κακοήθειας. Αν δεν έχει αυξηθεί το μέγεθος στους 12 μήνες, σταματάμε την παρακολούθηση.

Για συμπαγείς, με ομαλά όρια, μη ασβεστοποιημένους όζους μεγέθους 5-10 χιλιοστών που εφάπτονται του θωρακικού τοιχώματος και πάλι συνιστάται νέα αξονική τομογραφία σε 12 μήνες. Σε όζους όμως 5-10 χιλιοστών που δεν εφάπτονται του θωρακικού τοιχώματος αλλά είναι εξολοκλήρου ενδοπαραγεγυματικοί πρέπει να γίνει νέα αξονική σε 3 μήνες για υπολογισμό του χρόνου διπλασιασμού.

Εάν ο όγκος του όζου (και όχι η διάμετρός του) διπλασιαστεί σε λιγότερες από 400 ημέρες (αλλά περισσότερες από 25-30) είναι πολύ πιθανό να πρόκειται για κακοήθεια (και αυτό όπως αναφέραμε ισχύει γενικά για τους μονήρεις όζους)⁵.

Γενικές αρχές διαχείρισης μονήρων πνευμονικών όζων

1. Απεικονιστικές τεχνικές

Απλή ακτινογραφία θώρακα

Η απλή ακτινογραφία θώρακος αποτελεί την πλέον κλασική μέθοδο ανίχνευσης μονήρων πνευμονικών σκιάσεων, αλλά πρέπει να τονιστεί ότι όζοι με διάμετρο κάτω από 1-1,5 εκατοστό εντοπίζονται πολύ δύσκολα ακόμη και από έμπειρους ιατρούς. Παράγοντες που δυσκολεύουν ακόμη περισσότερο την ανίχνευση μικρών όζων είναι η απουσία ασβεστοποίησης, η δομή δίκην θαμβής υάλου (ground glass) και η ανατομική τους εντόπιση σε λιγότερο διαυγαστικές περιοχές ή στο οπίσθιο μεσοθωράκιο.

Αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής διακριτικότητας (HRCT)

Η HRCT αποτελεί εξέταση εκλογής στη διερεύνηση μονήρων όζων αλλά και στην ανίχνευση όζων μη διακριτών στην απλή ακτινογραφία. Καθορίζει επίσης τα επιμέρους χαρακτηριστικά ενός όζου που όπως αναφέρθηκε αποτελούν δείκτες εκτίμησης της καλοήθους ή κακοήθους φύσης του¹⁴. Χρησιμοποιείται επίσης στην παρακολούθηση ενός όζου και στον καθορισμό της επεμβατικής τεχνικής που θα χρησιμοποιηθεί για τη λήψη βιοψίας, κυρίως της εξωτερικής βιοψίας δια βελόνης (FNA/FNB) υπό αξονικό τομογράφο και της θωρακοχειρουργικής βιοψίας και πολύ σπανιότερα της βρογχοσκόπησης (σε μεγαλύτερους όζους που βρίσκονται πλησίον μεγάλου βρόγχου)³.

Ποζιτρονική τομογραφία (PET scan)

Η σύγχρονη αυτή απεικονιστική μέθοδος παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα όχι τόσο στην ανίχνευση μονήρων όζων αλλά κυρίως στην αξιολόγηση των μεταβολικών χαρακτήρων τους. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 90-100% και η ειδικότητά της από 65-95%. Στο PETscan μετρώντας το βαθμό πρόσληψης της ραδιοσημασμένης ουσίας (18-FDG) από τον όζο εκτιμάμε και την πιθανότητα κακοήθειας. Τιμές SUV (standardized uptake value) πάνω από 2,5 αποτελούν πολύ ισχυρό δείκτη υπέρ της κακοήθους φύσης του όζου. Εξαίρεση στον κανόνα αυτό αποτελούν το καρκινοειδές και το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, τα οποία δεν παρουσιάζουν υψηλό μεταβολικό ρυθμό και επομένως μπορεί να δώσουν αρνητικό PETscan¹⁵. Ο συνδυασμός του PET με ταυτόχρονη αξονική τομογραφία (PET/CTscan) αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου και βοηθά επιπλέον στην παρακολούθηση του όζου σε βάθος χρόνου (αν αποφασιστεί να μη γίνει ιστολογική ταυτοποίησή του). Πρέπει τέλος να επισημάνουμε ότι το PETscan είναι μέθοδος ευαίσθητη και ειδική σε όζους διαμέτρου ≥ 10 χιλιοστών⁸.

2. Επεμβατικές τεχνικές

Διαθωρακική βιοψία δια βελόνης υπό αξονικό τομογράφο.

Ο όρος αυτός περιγράφεται πολύ πιο συνοπτικά ως FNA (fine needle aspiration) και αποτελεί πολύ σημαντικό όπλο στον καθορισμό της ιστολογικής φύσης ενός μονήρους όζου. Είναι μέθοδος που σε έμπειρα χέρια αποδεικνύεται ασφαλής και αποτελεσματική. Ωστόσο η ευαισθησία της μειώνεται σε μικρούς όζους, ενώ το αρνητικό της αποτέλεσμα δεν αποκλείει την κακοήθεια (με άλλα λόγια έχει μικρή αρνητική προγνωστική αξία). Κύρια επιπλοκή της μεθόδου είναι ο πνευμοθώρακας και σπανιότερα η αιμορραγία¹⁰.

Θωρακοσκόπηση

Η θωρακοσκόπηση έχει συγκεκριμένες ενδείξεις, για περιφερικούς όζους στους οποίους δεν έχει τεθεί διάγνωση με FNA και θέλουμε να αποφύγουμε το χειρουργείο ή ο ασθενής δεν το επιθυμεί. Κατά τη θωρακοσκόπηση μπορεί να ληφθούν και δείγματα από τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.

Βρογχοσκόπηση

Η αξία της βρογχοσκόπησης στη διερεύνηση μονήρων πνευμονικών όζων περιορίζεται σε όζους σχετικά μεγάλου μεγέθους με αεροβρογχόγραμμα ή ευρισκόμενους σε επαφή με μεγάλο βρόγχο οπότε σε εξειδικευμένα κέντρα που χρησιμοποιούν νεότερες τεχνικές (πχ ηλεκτρομαγνητική καθοδήγηση ή EBUS) μπορεί πιο εύκολα να ληφθεί βιοψτικό υλικό.

Χειρουργική εξαίρεση

Η επεμβατική αυτή μέθοδος που πρέπει να εφαρμόζεται σε όζους με υψηλή πιθανότητα κακοήθειας ή όταν υπάρχει αμφιβολία για τη φύση του όζου. Είναι γεγονός ότι με τη χειρουργική εξαίρεση τίθεται οριστική και αναμφισβήτητη διάγνωση. Εκτός από διαγνωστική είναι συχνά και θεραπευτική όταν ακολουθήσει στο ίδιο χειρουργείο σφηνοειδής εκτομή ή και λοβεκτομή. Δειγματοληψία από τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση.

3. Γενικές κατευθυντήριες οδηγίες

Όλες οι μέθοδοι διερεύνησης ενός μονήρους πνευμονικού όζου αποσκοπούν στην ταχύτερη, ακριβέστερη και ασφαλέστερη επίτευξη μιας οριστικής διάγνωσης και έχουν σκοπό τον αποκλεισμό της κακοήθειας. Αρχικό μας μέλημα είναι επομένως η εκτίμηση της πιθανότητας κακοήθειας ενός όζου με βάση τα όσα αναφέρθηκαν. Η πιθανότητα κακοήθειας θεωρείται υψηλή αν είναι πάνω από 60%, ενδιάμεση από 5-60% και χαμηλή κάτω από 5%.

Αν ένας όζος βρεθεί σε τυχαίο έλεγχο σε απλή ακτινογραφία θώρακα πρέπει να αναζητήσουμε παλαιότερες

ακτινογραφίες (ή αξονικές τομογραφίες) ώστε να δούμε αν είναι ορατός και αν ναι, ποιες είναι οι αλλαγές στις διαστάσεις του.

Σε οποιαδήποτε αύξηση του μεγέθους χρειάζεται να γίνει βιοψία εκτός αν ο όζος έχει διπλασιαστεί σε όγκο σε λιγότερες από 20-30 ημέρες οπότε απομακρύνεται πολύ η πιθανότητα κακοήθειας. Αν παραμένει σταθερός επί 2 έτη σταματάμε την παρακολούθηση εκτός από όζους με αμιγώς ground glass πρότυπο που χρειάζονται συνέχιση παρακολούθησης ανά έτος⁹.

Σε ασθενείς με όζο διαμέτρου τουλάχιστον 8-10 χιλιοστών και χαμηλής έως μεσης (5-60%) πιθανότητας κακοήθειας πρέπει να γίνεται PETscan. Δεν κάνουμε PETscan αν ο όζος είναι κάτω από 8-10 χιλιοστά και η πιθανότητα κακοήθειας υψηλή(>60%)¹¹.

Παρακολουθούμε τον όζο (8-10 χιλιοστών τουλάχιστον) με αξονικές τομογραφίες όταν η πιθανότητα κακοήθειας είναι πολύ χαμηλή(<5%), όταν είναι ενδιάμεση αλλά μέχρι 40% και ο όζος δεν παρουσιάζει ενίσχυση >15HU μετά την έγχυση σκιαγραφικού κατά την αξονική ή δεν έχει στοιχεία υπερμεταβολισμού στο PETscan (SUV<2,5), ή όταν ο ασθενής αν και ενήμερος της κατάστασής του δεν επιθυμεί επιθετικούς διαγνωστικούς χειρισμούς¹³.

Όταν η FNA είναι μη διαγνωστική αλλά ο όζος δεν έχει στοιχεία υπερμεταβολισμού στο PETscan μπορούμε επίσης να παρακολουθήσουμε τον όζο με αξονικές τομογραφίες.

Οι επαναληπτικές αξονικές πρέπει να γίνουν στους 3,6,12 και 24 μήνες.

Αν έχει αποφασιστεί θεραπευτική αντιμετώπιση του όζου πρέπει να γίνει FNA όταν υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ πιθανότητας κακοήθειας και αποτελέσματος PETscan ή όταν ο ασθενής θέλει να αποδειχθεί η κακοήθεια πριν οδηγηθεί στο χειρουργείο. Η FNA είναι εξέταση εκλογής σε περιφερικούς όζους εκτός αν είναι μη προσπελάσιμοι λόγω τοπογραφίας ή υπάρχει άλλη αντένδειξη.

Η απευθείας χειρουργική εξαίρεση προτιμάται σε όζους ≥ 10 χιλιοστά όταν η πιθανότητα κακοήθειας είναι υψηλή (>60%), όταν υπάρχει υπερμεταβολισμός στο PETscan, αλλά και όταν ο ασθενής επιθυμεί ριζική θεραπεία. Σε κάθε περίπτωση χειρουργικής προσπέλασης συνιστάται να γίνεται και δειγματοληψία από τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.

Αν ο όζος είναι κακοήθης αλλά ο ασθενής δεν μπορεί ή (αν και ενήμερος) δεν επιθυμεί να χειρουργηθεί, έχουν θέση η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (cyberknife) και η θερμοκαυτηρίαση μέσω ραδιοκυμάτων (RFA-radiofrequency ablation).

Αν ένας μονήρης όζος αποδειχθεί μικροκυτταρικός

πνευμονικός καρκίνος (SCLC) και δεν υπάρχουν τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις έχει ένδειξη η χειρουργική εξαίρεση του όζου αλλά πρέπει να ακολουθήσει πλήρης χημειοθεραπεία. Αν αποδειχθεί SCLC διεγχειρητικά, τότε πρέπει να γίνει εξαίρεση του όζου, δειγματοληψία από τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και στη συνέχεια πλήρης χημειοθεραπεία.

Τέλος σε πολλαπλούς όζους πρέπει ο καθένας να εκτιμάται ξεχωριστά και αναλόγως να πράττουμε.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132: 15-19S.
2. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):94S-107S.
3. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Resp Crit Care Med; 165:508-13, 2002.
4. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. Radiology; 186:405-413, 1993.
5. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, et al. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. Radiographics; 20:43-58, 2000.
6. Mac Mahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement for Fleischner Society. Radiology; 237:395-400, 2005.
7. Chen TM, Gould M. Evaluation of patients with small, subcentimeter nodules. Semin Respir Crit Care Med. 2008 Jun;29(3):241-7.
8. Fisher RE: PET for the evaluation of solitary pulmonary nodules. J Nucl Med.2009 Feb;50(2):326-7.
9. Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection, assessment and CAD. AJR Am J Roentgenol. 2008 Oct;191(4):1057-69
10. Krishna G, Gould MK. Minimally invasive techniques for the diagnosis of peripheral pulmonary nodules. Curr Opin Pulm Med. 2008 Jul;14(4):282-6
11. van't Westeinde SC, de Koning HJ, Xu DM, et al. How to deal with incidentally detected pulmonary nodules less than 10mm in size on CT in a healthy person. Lung Cancer. 2008 May;60(2):151-9.
12. Klein JS, Braff S. Imaging evaluation of the solitary pulmonary nodule. Clin Chest Med. 2008 Mar;29(1):15-38.
13. Tsushima Y, Tateishi U, Uno H, et al. Diagnostic performance of PET/CT in differentiation of malignant and benign non-solid solitary pulmonary nodules. Ann Nucl Med. 2008 Aug;22(7):571-7.
14. Satoh S, Kitazume Y, Ohdama S, et al. Can malignant and benign pulmonary nodules be differentiated with diffusion-weighted MRI? AJR Am J Roentgenol. 2008 Aug;191(2):464-70.
15. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, et al. Solitary pulmonary nodules and masses: a meta-analysis of the diagnostic utility of alternative imaging tests. Eur Radiol. 2008 Sep;18(9):1840-56.

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ

Παρασκευή Τσαγκούλη, Ευαγγελία Σωτηροπούλου, Μιχάλης Κελογγρόρης, Γεωργία Στάμου, Λουκάς Θάνος

Τμήμα Απεικόνισης και Επεμβατικής Ακτινολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία»

Ως μονήρους πνευμονικός όζος ορίζεται μια διακεκριμένη πνευμονική σκίαση που περιβάλλεται από πνευμονικό παρέγχυμα, δεν αγγίζει τις πύλες ή το μεσοθωράκιο, δε σχετίζεται με ατελεκτασία, πλευριτική συλλογή ή λεμφαδενοπάθεια και έχει διάμετρο μικρότερη από 3 εκατοστά. Αν οι διαστάσεις είναι μεγαλύτερες, τότε ορίζεται ως μάζα.

Η συχνότητα του πνευμονικού όζου στο γενικό πληθυσμό είναι αρκετά μεγάλη, καθώς, στις ΗΠΑ, 1-2/1000 ακτινογραφίες θώρακος αποκαλύπτουν πνευμονικό όζο. Επίσης στις ΗΠΑ εκτιμάται πως ανακαλύπτονται περίπου 150.000 πνευμονικοί όζοι το χρόνο. Η επίπτωση της κακοήθειας κυμαίνεται από 10-70%. Αυτή εξαρτάται από τον πληθυσμό της μελέτης καθώς η συχνότητα της κακοήθειας σχετίζεται με την ηλικία, το κάπνισμα, τη γεωγραφική θέση και την προϋπάρχουσα νόσο.

Η πρόγνωση εξαρτάται από το αν πρόκειται για καλοήθεια ή κακοήθεια και στη δεύτερη περίπτωση από το στάδιο στο οποίο αποκαλύπτεται. Η εξαίρεση μονήρους βρογχογενούς καρκινώματος, σταδίου IA (T1N0M0) ακολουθείται από 5ετή επιβίωση κατά το 61-75%. Δυστυχώς όμως το 50% των ασθενών έχουν και εξωθωρακική εντόπιση της νόσου τη στιγμή της διάγνωσης (5 ετής επιβίωση 10-15%)^{1,2}.

Η επίπτωση του μονήρους πνευμονικού όζου δε σχετίζεται με το φύλο, ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες. Ο κίνδυνος της κακοήθειας αυξάνεται με την ηλικία.

Σκοπός της διερεύνησης ενός πνευμονικού όζου είναι να εξακριβωθεί αν πρόκειται για καλοήθεια ή κακοήθεια το συντομότερο δυνατό, ώστε ένας κακοήθης όζος να επωφεληθεί μίας θεραπευτικής επέμβασης και ένας καλοήθης να αποφύγει τη βιοψία με βελόνα, την μη αναγκαία, υπερβολική έκθεση στην ακτινοβολία των άπειρων CT εξετάσεων ή τη χειρουργική αφαίρεση.

Σύμφωνα με τα Fleishner society criteria η διαγνωστική προσέγγιση του πνευμονικού όζου ορίζεται ανάλογα με το ιστορικό καπνίσματος του ασθενούς ή άλλους

προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη κακοήθειας, την υφή του όζου (ground glass ή όχι) και το μέγεθός του (Πίνακας 1).

Η πρώτη προσέγγιση του ασθενούς είναι η λήψη του ιατρικού ιστορικού. Υπάρχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που μας ενδιαφέρουν και αναφέρονται στον (Πίνακα 2)³.

Τα πνευμονικά οζίδια ταξινομούνται με απεικονιστικά κριτήρια ως:

- Καλοήθη
- Ύποπτα για κακοήθεια
- Απροσδιορίστου ταξινόμησης (70% των περιπτώσεων) ή ως:
 - ground-glass οζίδιο με διάμετρο ≤ 10 χιλ.
 - συμπαγές οζίδιο με διάμετρο ≤ 20 χιλ. με:
 - ✓ μη-spiculated περίγραμμα
 - ✓ χωρίς βρογχόγραμμα ή σπηλαιοποίηση
 - ✓ χωρίς κακοήθη ή καλοήθους τύπου αποτιτάνωση
 - ✓ χωρίς περιεχόμενο λίπους

Η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως η πρώτη εξέταση όπου περισσότεροι μονήρεις πνευμονικοί όζοι ανακαλύπτονται ως τυχαίο εύρημα. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες η χρήση της low dose CT θώρακος ως μέσο screening για τον καρκίνο του πνεύμονα θα μπορεί να αποκαλύψει πιο μικρούς όζους που απαιτούν διερεύνηση. Με την εξέλιξη των μελετών το PET (positron emission tomography) και SPECT (single-photon emission computed tomography) θα αποτελέσουν σημαντικά εργαλεία στην απεικόνιση και εκτίμηση του μονήρους πνευμονικού όζου⁴.

Η διαφορική διάγνωση γίνεται μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όζων. Η πλειοψηφία των πνευμονικών όζων οφείλεται σε καλοήθεις παθήσεις (Πίνακας 3,4).

Πίνακας 1. FLEISHNER SOCIETY ΚΡΙΤΗΡΙΑ:

ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: χωρίς ή με μικρής διάρκειας ιστορικό καπνίσματος

ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: με ιστορικό καπνίσματος ή άλλον παράγοντα υψηλής επικινδυνότητας

Τα μη συμπαγή (ground glass) ή τα εν μέρη συμπαγή οζίδια ίσως απαιτούν μεγαλύτερης διάρκειας παρακολούθησης για αποκλεισμό αδενοκαρκινώματος

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΖΟΙ

Βρογχογενής καρκίνος small cell, large cell, adenocarcinoma και πλακώδες καρκίνωμα

Καρκινοειδές

Μονήρεις μεταστάσεις

Πίνακας 2.

ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΖΙΔΙΟΥ (ΧΙΛ.)	ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
≤ 4	Δεν χρήζει παρακολούθησης	Σε 12 μήνες. Αν καμία μεταβολή, όχι περαιτέρω παρακολούθηση
>4-6	Σε 12 μήνες. Αν καμία μεταβολή, όχι περαιτέρω παρακολούθηση	Σε 6 -12 μήνες. Αν καμία μεταβολή σε 18-24 μήνες.
>6-8	Σε 6 -12 μήνες. Αν καμία μεταβολή σε 18-24 μήνες.	Σε 3-6 μήνες, μετά σε 9-12 και 24 μήνες αν δεν υπάρχει μεταβολή.
>8	Σε 3-9 και 24 μήνες και dynamic contrast- enhanced ct,pet και /ή βιοψία.	Σε 3-9 και 24 μήνες και dynamic contrast- enhanced ct,pet και /ή βιοψία.

Ακτινογραφικά ο μονήρης πνευμονικός όζος ανακαλύπτεται, συνήθως, τυχαία. Γίνεται ορατός στην ακτινογραφία θώρακος όταν είναι περίπου 8 χιλιοστά (μερικές φορές και 5 χιλιοστά). Οι πληροφορίες που παρέχονται από μια ακτινογραφία θώρακος είναι: μέγεθος, τοπογραφία, ρυθμός ανάπτυξης και παρουσία αποτιτανώσεων οι οποίες χρησιμεύουν για μια πρώτη εκτίμηση αν πρόκειται για κακοήγη ή καλοήγη όζο.

Ένας πνευμονικός όζος μεγαλύτερος από 1,5 εκατοστό, είναι πιο ύποπτος για κακοήθεια. Φυσικά αυτό το κριτήριο είναι περιορισμένης αξίας, καθώς, σε ιδιαίτερους ασθενείς, μικροί όζοι μπορεί να είναι κακοήθεις και μεγαλύτεροι όζοι μπορεί να είναι καλοήθεις⁵.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρυθμός ανάπτυξης του μονήρους όζου, ο οποίος εκτιμάται συγκριτικά με προηγούμενες ακτινογραφίες θώρακος. Ειδικότερα, αναζητείται το χρονικό διάστημα στο οποίο διπλασιάστηκε ο όγκος του όζου. Στην ακτινογραφία θώρακος παρέχονται δύο διαστάσεις ενός τρισδιάστατου μορφώματος. Ο όγκος της σφαίρας ισούται με $4/3 \pi r^3$, επομένως μια αύξηση 26% στη

διάμετρο του όζου, στην απλή ακτινογραφία, ισοδυναμεί με διπλασιασμό του όγκου (π.χ. αύξηση από 1εκ σε 1,3 εκ ισοδυναμεί με διπλασιασμό του όγκου και αύξηση από 1 σε 2 εκ με 8πλασιασμό του όγκου). Στην αξονική τομογραφία και με τη δυνατότητα ανασύνθεσης και τρισδιάστατης απεικόνισης που παρέχει, η ογκομετρία είναι αρκετά ευχερής και έτσι ενδείκνυται ως εξέταση για την παρακολούθηση της πορείας του πνευμονικού όζου⁶.

Τα βρογχογενή καρκινώματα διπλασιάζονται σε 20-400 ημέρες. Μικρότερος χρόνος διπλασιασμού από 20 με 30 ημέρες συναντάται συνήθως σε λοιμώξεις, έμφρακτα, λέμφωμα ή ταχέως εξελισσόμενες μεταστάσεις. Μεγαλύτερος χρόνος διπλασιασμού των 400 ημερών συνηγορεί υπέρ καλοήθειας ως επίσης και αμετάβλητος πνευμονικός όζος για διάστημα 2 ετών (το αμάρτωμα έχει χρόνο διπλασιασμού περισσότερο από 500 ημέρες). Εξαιρεση αποτελεί μόνο το χαμηλής κακοήθειας καρκινοειδές με χρόνο διπλασιασμού >400 ημέρες⁷.

Μορφολογικά ένας καλοήθης όζος είναι, ως επί το πλείστον, σαφώς περιγεγραμμένος με ομαλά όρια⁸. Οι

Πίνακας 3.

ΗΛΙΚΙΑ	Ο κίνδυνος της κακοήθειας αυξάνεται με την ηλικία	3% στην ηλικία 35-39 ετών 15% 40-49 ετών 43% 50-59 ετών >50% >60 ετών
ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΗΘΕΙΑΣ	Αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης κακοήθειας	
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ	Αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης νέας κακοήθειας	
ΤΑΞΙΔΙΑ	Αύξηση της πιθανότητας καλοήθειας	Περιοχές που ενδημούν ιστοπλάσμωση, κοκκιδιομύκωση, βλαστομύκωση, ή όπου υπάρχει υψηλό ποσοστό TBC
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	Αύξηση της πιθανότητας καλοήθειας- επαγγελματικά νοσήματα	Έκθεση σε αμιάντο, ραδόνιο, νικέλιο, χρώμιο, χλωριούχο βινύλιο και πολυκυκλικούς υδατάνθρακες
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ Η ΜΥΚΗΤΙΑΣΗΣ	Αύξηση της πιθανότητας καλοήθειας	

Πίνακας 4.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΖΟΙ	
Καλοήγη νεοπλάσματα	αμάρτωμα, λίπωμα, ινώδης όζος
Αγγειακή δυσπλασία	αρτηριοφλεβική δυσπλασία, ανευρύσματα πνευμονικής αρτηρίας (behcets disease)
Κοκκιώματα	φυματίωση, προσβολή από μη τυπικά μυκοβακτηρίδια, ιστοπλάσωση, κοκκιδιομύκωση, βλαστομύκωση
Λοιμώξεις	ασπεργίλλωση, ascaris, διροφιλαρίωση, εχινόκοκκος κύστη, βακτηριακό απόστημα
Σαρκοείδωση	
Βρογχογενής κύστη	
Αιμάτωμα	
ΒΟΟΡ	
Πνευμονικό έμφρακτο	
Αμυλοείδωση	
Στρογγύλη ατελεκτασία	
Ενσφήνωση βλέννης	
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	
Κοκκιωμάτωση Wegener	

κακοήθεις όζοι είναι συνήθως ανώμαλοι, λοβωτοί ή με παρασχιδωτή-ακτινωτή παρυφή. Η ακτινωτή παρυφή θεωρείται ενδεικτικό σημείο κακοήθειας αν και δεν είναι σπάνιο για έναν καλοήγη όζο να έχει ομαλό περίγραμμα⁹.

Επασβεστώσεις ή αποτιτανώσεις υπάρχουν συχνότερα σε καλοήθεις όζους, ωστόσο ένα 10% των κακοήθων όζων εμφανίζουν αποτιτανώσεις. Υπάρχουν 4 πρότυπα καλοήθων αποτιτανώσεων:

- διάχυτες,
- ομόκεντρες (θεραπευθείσα ιστοπλάσωση)
- κεντρικές (bull's eye) (ιστοπλάσωμα, φυμάτωμα) και
- δίκην pop corn (αμάρτωμα).

Το στικτό και έκκεντρο πρότυπο περιγράφεται πιο συχνά στις κακοήθειες.

Φυσικά, πιο λεπτομερής μελέτη του προτύπου των αποτιτανώσεων γίνεται με την αξονική τομογραφία^{9,10}.

Η αξονική τομογραφία (CT) πλεονεκτεί σαφέστατα συγκριτικά με την ακτινογραφία θώρακος. Αναδεικνύει λεπτομερώς ανατομικές περιοχές, όπως οι πύλες, οι πνευμονικές κορυφές και οι πλευροδιαφραγματικές γωνίες. Επιτρέπει καλύτερη και λεπτομερέστερη εκτίμηση των πνευμονικών όζων οι οποίοι γίνονται ορατοί με διάμετρο από 3-4 χιλιοστά και πάνω. Αναδεικνύονται δε καλύτερα τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους: παρασχιδωτά όρια

(84-90% κακοήθεια), ground glass περίβλημα (πιθανότητα αδενόσα), λοβωτή παρυφή, παρουσία αεροβρογχογράμματος (ενδείξεις κακοήθειας), κοιλοποίηση¹⁰. Η κοιλοποίηση του πνευμονικού όζου είναι ένα άλλο στοιχείο που συνηγορεί υπέρ κακοήθειας (νεκρωτικές περιοχές) αν και συναντάται και σε φλεγμονώδεις εξεργασίες. Χρήσιμη, σε αυτή την περίπτωση, είναι η μελέτη του πάχους του τοιχώματος της κοιλότητας. Κοιλότητες με μέγιστο πάχος τοιχώματος μικρότερο των 5 χιλιοστών είναι σχεδόν πάντα καλοήθεις, ενώ μεγαλύτερο των 15 χιλιοστών είναι κατά 95% κακοήθεις¹¹.

Η δυνατότητα μέτρησης της πυκνότητας των δομών στην CT διευκολύνει την ανεύρεση λίπους ή αποτιτανώσεων στους πνευμονικούς όζους, χαρακτηριστικά που συγκλίνουν, συνήθως, υπέρ καλοήθειας (αμάρτωμα, πρότυπο καλοήθων αποτιτανώσεων). Μετράται σε μονάδες Hounsfield (HU)¹².

Δυστυχώς η μορφολογική εκτίμηση του όζου είναι συχνά αναξιόπιστη στη διάκριση καλοήθειας-κακοήθειας. Το 25-39% των κακοήθων όζων ταξινομούνται λανθασμένα ως καλοήθεις¹².

Η αγγείωση των κακοήθων πνευμονικών όζων τείνει να είναι μεγαλύτερη στους κακοήθεις απ'ότι στους καλοήθεις όζους. Έτσι με τη χρήση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου στη CT μελετάται ο εμπλουτισμός του όζου: Ενίσχυση μικρότερη των 15 HU συνηγορεί υπέρ καλοήθειας και μεγαλύτερη των 20 HU σχετίζεται περισσότερο με κακοήθεια. (ευαισθησία 95-100%, ειδικότητα 70-93%)^{12,13}.

Η ανάπτυξη του όγκου του όζου, όπως προαναφέρθηκε, είναι ενδεικτική για την καλοήθεια ή την κακοήθειά του. Χονδρικά, αμετάβλητος, επί διετία, όζος θεωρείται μη ύποπτος για κακοήθεια. Ως χρόνος παρακολούθησης προτιμάται η παρακολούθηση του μεγέθους με CT κάθε τρεις μήνες για τον πρώτο χρόνο και κάθε έξι για το δεύτερο¹⁴.

Με τη χρήση της CT μπορεί να γίνει σταδιοποίηση της νόσου, σε περίπτωση κακοήθειας, ενώ βοηθά και στη λήψη, διαδερμικά, βιοψιών (fine needle aspiration biopsy).

Η βρογχοσκόπηση είναι ενδοσκοπική διαγνωστική μέθοδος, χρήσιμη κυρίως σε όζους άνω των δύο εκατοστών. Η διαγνωστική της αξία ποικίλει στη βιβλιογραφία από 20 έως 80% καθώς εξαρτάται από το μέγεθος του όζου, την τοπογραφία του (εγγύς του βρογχικού δένδρου) και την κατάσταση του ασθενούς.

Η διαγνωστική απόδοση κυμαίνεται γύρω στο 10% σε όζους μικρότερους του 1,5 εκατοστού και γύρω στο 40-60% σε όζους άνω των 2-3 εκατοστών. Όταν η CT αποκαλύπτει βρόγχο που οδηγεί στην αλλοίωση-θετικό

σημείο του βρόγχου- η απόδοση φτάνει το 70%. Γενικά πρόκειται για σχετικά χαμηλής επικινδυνότητας μέθοδο με ποσοστό επιπλοκών 5% (3% πνευμοθώρακας, 1% αιμορραγία, 0,24% θάνατος).

Οι PET και SPECT αποτελούν απεικονιστικές μεθόδους που βοηθούν στη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου. Πρόκειται για υψηλού κόστους εξετάσεις καθώς απαιτούν κυκλοτρόνιο σε ανάλογη απόσταση και ειδικά διαμορφωμένο χώρο που συνδυάζει και αξονικό τομογράφο¹⁵.

Όσον αφορά στη διαγνωστική προσπέλαση του μονήρους πνευμονικού όζου, στο Fluorine-18-FDG PET χρησιμοποιείται το ραδιοφάρμακο ¹⁸F-FDG ως δείκτης της μεταβολικής δραστηριότητας της αλλοίωσης στην οποία συγκεντρώνεται. Προσλαμβάνεται από τα κύτταρα στη φάση της γλυκόλυσης και καθλώνεται σε αυτά καθώς δεν μπορεί να μπει στο γλυκολυτικό κύκλο. Οι περισσότεροι όγκοι, λόγω της αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας, παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου. Γίνεται εκτίμηση του SUV (standardized uptake value), όπου, αν είναι μεγαλύτερο από 2,5, καταδεικνύει τον όζο ως κακοήγη, με σχετικά μεγάλη ειδικότητα (92-96%) και ευαισθησία (77-90%).

Η CT με ενδοφλέβια. έγχυση σκιαγραφικού μέσου είναι τεχνική με ευαισθησία 98% και 96% αρνητική προγνωστική αξία, αρκετά χαμηλό οικονομικό κόστος και μεγάλη διαθεσιμότητα γεγονός που την καθιστά πιο προτιμητέα στην καθ'ημέρα πράξη. Παρόλα αυτά, η φτωχή προληπτική αξία της ειδικότητας (29%) μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό κόστος για τον ασθενή και μεγαλύτερη νοσηρότητα λόγω μη αναγκαίων βιοψιών και άλλων επεμβατικών μεθόδων^{12,16}.

Συμπερασματικά, η διαχείριση του πνευμονικού όζου είναι ένα ζήτημα στο οποίο πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πολλές παράμετροι. Κάθε περίπτωση πρέπει να εξετασθεί και να λαμβάνεται υπόψη και η διαθεσιμότητα των διαγνωστικών μέσων. Η απόφαση για την διαγνωστική προσέγγιση καθώς και την αντιμετώπισή τους πρέπει να λαμβάνεται μετά από συζήτηση κάθε περιστατικού, από τον ακτινοδιαγνώστη και τον κλινικό γιατρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A O Soubani. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule Postgrad. Med. J., September 1, 2008; 84(995): 459 - 466.
2. Jared A. Christensen, Mark A. Nathan, Brian P. Mullan, Thomas E. Hartman, Stephen J. Swensen and Val J. Lowe: Characterization of the Solitary Pulmonary Nodule: 18F-FDG PET Versus Nodule-Enhancement CT. *AJR* 2006; 187:1361-1367.
3. Bonetti A, Aubert JD. The solitary pulmonary nodule. *Rev Med Suisse*. Nov 19 2008;4(180):2506-10.
4. Stamatelopoulos A, Kadjianis F. Patient management with a solitary pulmonary nodule. *J BUON*. Oct-Dec 2008;13(4):479-85.
5. Stoller JK, Ahmad M, Rice TW. Solitary pulmonary nodules. *Cleve Clin J Med* 1988;55: 68-71.
6. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, Viggiano RW, Pairolero PC, Trastek VF. An integrated approach to the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990;65: 173-186.
7. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1986;134(3):449-52.
8. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA, Fishman EK, Siegelman SS. The solitary pulmonary nodule: assessment, diagnosis, and management. *Chest* 1987; 91:128 -133.
9. Awai K, Murao K, Ozawa A, et al. Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer aided diagnosis on radiologists' detection performance. *Radiology*. Feb 2004;230(2):347-52.
10. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003;348: 2535-2542.
11. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. *AJR* 1980;135: 1-13
12. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226:756-761.
13. C. M. Park, J. M. Goo, H. J. Lee, M. A Kim, C. H. Lee, and M.-J. Kang Tumors in the Tracheobronchial Tree: CT and FDG PET Features *RadioGraphics*, January 1, 2009; 29(1): 55 - 71.
14. Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med*. 1993;14:111-119.
15. Ung MD, Yee C. PET Lung Cancer Clinical Trials in Ontario: Translating Evidence Based Medicine to Impact Clinical Care- Dept of Radiation Oncology, Sunnybrook Odette Cancer Centre. University of Toronto DRO Rounds, March 4, 2009.
16. Christensen et al. Characterization of the Solitary Pulmonary Nodule 18F-FDG PET Versus Nodule-Enhancement CT. 187 (5) 1361 -- *American Journal of Roentgenology*. *AJR* 2006; 187:1361-1367

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ FDG PET ΣΤΗΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ

Σοφία Χατζηγιάννου¹, Νικολέττα Πιάνου²

¹Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρική Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Υπεύθυνη Μονάδος PET/CT του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών
της Ακαδημίας Αθηνών

²Πυρηνική Ιατρός, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών

Εισαγωγικά στοιχεία για την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με 18-φθόριο-δεοξυγλυκόζη (F-18 FDG), βασίζεται στον αυξημένο μεταβολισμό της γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τα υγιή. Η 18F-FDG μεταφέρεται στο εσωτερικό των κυττάρων μέσω μεταφορέων γλυκόζης. Στη συνέχεια, φωσφορυλιώνεται από ένα ένζυμο (εξωκινάση) σε FDG-6P. Ακολούθως και σε αντίθεση με τη γλυκόζη, μεταβολίζεται σε μικρότερο βαθμό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση της στο κύτταρο.

Στα καρκινικά κύτταρα έχουμε αυξημένο μεταβολισμό γλυκόζης για τους εξής λόγους: 1) υπερέκφραση των μεταφορέων γλυκόζης, 2) αύξηση της φωσφορυλίωσης λόγω αύξησης των εξοκινασών, 3) μείωση της αποφωσφορυλίωσης και 4) αλλαγή στην ισορροπία που υπάρχει στις πιο πάνω διαδικασίες¹.

Η πρώτη έγκριση για την PET δόθηκε από το Health Care Financing Administration, που είναι τώρα το Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) το 1998. Οι δύο πρώτες ενδείξεις ήταν η εκτίμηση του απροσδιορίστου μονήρους πνευμονικού όζου και η αρχική σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα. Οι ενδείξεις ακολούθως σταδιακά επεκτάθηκαν στην διάγνωση, σταδιοποίηση, επανασταδιοποίηση και άλλα σε ότι αφορά στον καρκίνο του πνεύμονα και άλλες νεοπλασίες².

Μονήρης όζος πνεύμονα (Solitary Pulmonary Nodule, SPN)

Ορισμός: ορίζεται ακτινολογικά ως μονήρης πνευμονικός όζος, σφαιρική, ενδοπνευμονική βλάβη διαμέτρου 3cm ή λιγότερο, που περιβάλλεται από φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα και δεν σχετίζεται με ατελεκτασία ή διόγκωση της πύλης³.

Βλάβες μεγαλύτερες των 3cm χαρακτηρίζονται ως πνευμονικές μάζες και έχουν αυξημένες πιθανότητες να είναι κακοήθεις⁴.

Σε ποσοστό 20-30% ο καρκίνος του πνεύμονα εμφα-

νίζεται ως μονήρης πνευμονικός όζος. Σε ποσοστό 88% οι όζοι αυτοί είναι εξαιρεσιμοί με 5ετή επιβίωση περίπου 50%⁵. Υπολογίζονται 130.000 νέες περιπτώσεις μονήρους πνευμονικού όζου τον χρόνο. Ο απώτερος σκοπός της διαγνωστικής προσέγγισης των μονήρων πνευμονικών όζων είναι η εξαίρεση δυνητικά χειρουργήσιμων καρκινωματωδών βλαβών και η αποφυγή εκτομής καλοήθων όζων⁶.

Όζοι που εντοπίζονται κεντρικά έχουν δυνατότητα βρογχοσκοπικής προσπέλασης, ενώ αντίθετα όζοι περιφερικοί αποτελούν διαγνωστική «πρόκληση».

Μία σειρά μελετών τα τελευταία 40 χρόνια έδειξε ότι το 40-80% των εξαιρεθέντων όζων είναι καλοήθεις.

Η διαφορική διάγνωση του μονήρους πνευμονικού όζου περιλαμβάνει⁷:

Καλοήγη αίτια

Αμάρτωμα

Φλεγμονώδες κοκκίωμα

Κοκκιωμάτωση Wegener

Σαρκοείδωση

Ρευματοειδής όζος

Πνευμονικό έμφρακτο

Πνευμονικό αρτηριοφλεβικό ανεύρυσμα

Αθηρωματικός όζος

Κακοήγη αίτια

Βρογχογενές καρκίνωμα

Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα

Καρκινοειδής όγκος

Μετάσταση

Κλινικά οι μονήρεις όζοι μπορούν να ταξινομηθούν στις τρεις παρακάτω κατηγορίες: καλοήθεις, κακοήθεις ή ακαθόριστοι⁴.

Η δυσκολία στην προσέγγιση του μονήρους όζου έγκειται στη δυσκολία αναγνώρισης των ακαθόριστων όζων και στην αντιμετώπισή τους. Οι ακαθόριστοι κινδύνου όζοι πρέπει να εκτιμώνται με συμπληρωματικές απεικονιστικές μεθόδους ή βιοψία, διότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% μπορεί να είναι κακοήθεις.

Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) στον Μονήρη Πνευμονικό Όζο

Στην αξιολόγηση του μονήρους πνευμονικού όζου εμπλέκονται πολλές διαγνωστικές μέθοδοι όπως η απλή ακτινογραφία θώρακος, η αξονική τομογραφία και η απεικόνιση υποδοχέων σωματοστατίνης. Όμως, τα τελευταία χρόνια η ποζιτρονική τομογραφία έχει εισέλθει δυναμικά στην αξιολόγηση του μονήρους πνευμονικού όζου.

Το FDG που είναι ανάλογο της γλυκόζης, είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ραδιοϊσότοπο για την διαχείριση του μονήρους πνευμονικού όζου.

Ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης στους όγκους, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη, παγίδευση και διαχείριση της FDG, επιτρέποντας την διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων.

Η PET έρχεται να βοηθήσει κυρίως στην περίπτωση των ακαθορίστων όζων, όπου τόσο ο κλινικός ιατρός όσο και ο ασθενής είναι διστακτικοί σε μία πιο επεμβατική μέθοδο για τον προσδιορισμό της φύσεως του όζου, λόγω των δυνητικών επιπλοκών.

Γενικά, όζοι με αυξημένη πρόσληψη FDG θεωρούνται κακοήθεις, και το αντίστροφο. Ως μέσο ημιποσοτικού προσδιορισμού της πρόσληψης της FDG θεωρείται η μέτρηση του SUV, με κριτικό όριο τα 2.5, όπου όζοι με SUV >2.5 θεωρούνται αυξημένης πιθανότητας να είναι κακοήθεις².

Σε μία μεταανάλυση της βιβλιογραφίας, που περιλαμβάνει 1474 μονήρεις πνευμονικούς όζους, η PET βρέθηκε να έχει ευαισθησία 97% και ειδικότητα 78% για κακοήθεια².

Με βάση το κριτήριο του SUV, σε μία άλλη μελέτη, η ειδικότητα για καλοήγη βλάβη ήταν 100% και η ευαισθησία επίσης για καλοήγη βλάβη 89%.

Μία προτενόμενη προσέγγιση του μονήρους πνευμονικού όζου είναι η ακόλουθη:

- Μελέτη PET αρνητική και μέγεθος όζου >1.5cm: προτείνεται επανέλεγχος σε 1 χρόνο.
- Μελέτη PET αρνητική και μέγεθος όζου < 1.5cm: προτείνεται αυξημένη παρακολούθηση, λόγω της περιορισμένης χωρικής διακριτικής ικανότητας της PET για όζους μικρούς σε μέγεθος.
- Μελέτη PET θετική: συνιστάται επεμβατική διερεύνηση της φύσεως του όζου.

Παρόλα αυτά, σαν γενικότερη γνώση θεωρείται ότι τα αποτελέσματα της μελέτης FDG PET δεν πρέπει να ερμηνεύονται μόνο με βάση το SUV, αλλά και ποιοτικά. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι η πρόσληψη της FDG από έναν μονήρη πνευμονικό όζο αποτελεί αξιόπιστο δείκτη κακοήθειας, και μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητη ακόμη και από τον ημιποσοτικό προσδιορισμό με βάση το SUV. Συγκεκριμένα, αν υπάρχει πρόσληψη FDG, ακόμα κι αν αυτή είναι μικρότερη συγκρινόμενη με εκείνη στο μεσοθωράκιο, τότε η πιθανότητα κακοήθειας πρέπει να διερευνάται με προσοχή, καθότι μπορεί να αναδείξει και δεύτερη πρωτοπαθή νόσο. Η απουσία πρόσληψης

FDG αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη καλοήθειας απότι η πολύ χαμηλή πρόσληψη αυτής.(14) Γι' αυτό και θεωρείται πιο σωστό τα αποτελέσματα της μελέτης PET να εκφράζονται περισσότερο ως πιθανότητα για κακοήθεια, και όχι τόσο ως θετικά ή αρνητικά, αφήνοντας περιθώριο να εκτιμηθούν περαιτέρω¹⁵.

Ψευδώς θετικά ευρήματα μπορούν να προκύψουν με την μελέτη PET στις ακόλουθες περιπτώσεις: κοκκιώματα, σαρκοείδωση, ρευματοειδής όζος, φυματίωση, μυκητιασικές φλεγμονές και γενικότερα κάθε είδους φλεγμονή.

Ωστόσο, μία βλάβη με αυξημένη πρόσληψη της FDG-PET πρέπει να θεωρείται ύποπτη για κακοήθεια έως ότου αποδειχθεί το αντίθετο. Έτσι, η θετική προγνωστική αξία της PET είναι περιορισμένη και επιβάλλει την περαιτέρω διερεύνηση.

Ψευδώς αρνητικά ευρήματα μπορούν να προκύψουν στις ακόλουθες περιπτώσεις: καλά διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα, βρογχιολιοκυψελιδικό καρκίνωμα, καρκινοειδές, πολύ μικροί όζοι (<1cm) και σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας¹⁶.

Ωστόσο, μία βλάβη χωρίς αυξημένη πρόσληψη FDG συνήθως είναι καλοήγη και έτσι η αρνητική προγνωστική αξία της FDG-PET είναι εξαιρετική, όπως αναφέρεται και σε πολύ πρόσφατη μελέτη, με ποσοστό αρνητικής προγνωστικής αξίας 92,9%¹⁷. **Όμως, πρέπει να τονιστεί ότι ένας αρνητικός για κακοήθεια μονήρης πνευμονικός όζος στην εξέταση PET/CT πρέπει να παρακολουθείται με αξονική τομογραφία.**

Περιορισμοί στην εκτίμηση SPN μπορεί επίσης να προκύψουν ανάλογα με την εντόπιση του όζου (αν είναι κοντά στο διάφραγμα ή στην καρδιά) και τον σωματότυπο του ασθενούς (παχύσαρκοι).

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της μελέτης FDG-PET με την CT, διαπιστώθηκε ότι η PET αποτελεί πιο αξιόπιστη και ακριβή μέθοδο από την CT στην αξιολόγηση των μονήρων πνευμονικών όζων, οδηγώντας σε περισσότερο σαφή αποτελέσματα. Σε μία μελέτη 344 ασθενών με μονήρη πνευμονικό όζο, διαπιστωμένου στην απλή ακτινογραφία θώρακος, η PET έδωσε καλύτερα αποτελέσματα από την CT. Πιθανά ή σίγουρα καλοήγη αποτελέσματα στις μελέτες PET και CT, έχουν ισχυρή πιθανότητα να αποδειχθούν καλοήγη, ενώ είναι τρεις φορές πιο συχνά με το PET. Σίγουρα κακοήγη αποτελέσματα στην PET έχουν πολύ πιο ισχυρή πιθανότητα να αποδειχθούν κακοήγη σε σχέση με την CT¹⁸.

Σε πολύ πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, εξετάζεται το ενδεχόμενο βελτίωσης της διαγνωστικής ακρίβειας στην διαφορική διάγνωση των μονήρων πνευμονικών όζων, χρησιμοποιώντας διπλό ισότοπο στις μελέτες PET/CT, ήτοι 18F-FLT (φλουοροθυμιδίνη) και 18F-FDG. Το ραδιοφάρμακο 18F-FLT, αποτελεί ανάλογο της θυμιδίνης και η

αυξημένη πρόσληψη του αντανακλά τον κυτταρικό πολυπλασιασμό. Έτσι, αυξημένη πρόσληψη FLT απαντάται σε καρκινικούς όγκους. Με αυτή την προοπτική, τα δύο αυτά ραδιοφάρμακα, χρησιμοποιώντας διαφορετικούς βιολογικούς δρόμους, σε συνδυασμό μεταξύ τους και όχι ξεχωριστά, δύνανται να αυξήσουν την διαγνωστική ακρίβεια της μελέτης PET στους μονήριους πνευμονικούς όζους. Αυτή όμως παραμένει μία προοπτική που ακόμη μελετάται και είναι υπό διερεύνηση¹⁹.

Συμπέρασμα

Η αυξημένη πρόσληψη της FDG σε μονήρη πνευμονικό όζο, θέτει την υπόνοια κακοήθειας, ενώ η απουσία πρόσληψης FDG συνηγορεί υπέρ καλοήθειας.

Το μέγεθος του όζου αποτελεί σημαντικό κριτήριο για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης FDG PET, καθώς όζοι <1cm, μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα²⁰.

Σε ασθενείς με μειωμένο ή ενδιάμεσο κίνδυνο για κακοήθεια, η αρνητική μελέτη έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία.

Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια, ο ρόλος της PET είναι περιορισμένος.

Σε ασθενείς που είναι οριακά υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση, η αρνητική μελέτη PET απαιτεί συνεχή παρακολούθηση με αξονική τομογραφία⁹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. John Vansteenkiste, Barbara M Fischer, Christophe Doooms et al. Positron Emission Tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncology* 2004; 5: 531-40.
2. Eric M. Rohren, MD, PhD, Timothy G. Turkington PhD and R. Edward Coleman, MD. Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology* 2004; 231:305-332.
3. David Ost and Alan Fein. Evaluation and management of the solitary Pulmonary Nodule. *American J of Resp. and Crit Care Med.* Vol. 162. pp 782-787, 2000.
4. Liesbet Schrevels, Natalie Lorent, Christophe Doooms et al. The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non small cell lung cancer. *The Oncologist* 2004;9:633-643.
5. N. Hollings, P. Shaw. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2002;19:722-742
6. Richard Albert, Stephen Spiro and James Jett. Κλινική πνευμονολογία.
7. Kathryn Sullivan Hanley and Jeffrey B. Rubins. Classifying solitary pulmonary nodules. *Postgraduate Medicine, Vol 114/No 2/ August 2003.*
8. Jeremy J. Erasmus, MD, H. Page McAdams, MD, John E. Conolly, MD. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000; 20:59-66.
9. Michael K. Gould, MD, Gillian D. Sanders, PhD, Paul G. Barnett, PhD et al. Cost effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Annals of internal medicine*, 2003; vol.138 No 9.
10. Blum J, Handmaker H, Lister-James J et al. A multicenter trial with a somatostatin analog 99mTc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117 (5): 1232-8.
11. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung Nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214 (1): 73-80.
12. Soubani AO. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Postgrad Med J.* 2008 Sep;84(995):459-66
13. R. P. Baum, D. Hellwing and M. Mezzetti. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J NUCL MED MOL IMAGING* 2004;48:119-42.
14. Bar-Shalom R, Kagna O, Israel O, et al. Non invasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose avidity on positron emission tomography/computed tomography. *Cancer* 2008 Dec 1;113(11):3213-21
15. Kim SC, Machac J, Krynycky BR, Knesaurek K et al. Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography for evaluation of indeterminate lung nodules: assigning a probability of malignancy may be preferable to binary readings. *Ann Nucl Med.* 2008 Apr;22(3): 165-70
16. IA Ho Shon, MN Maisey. The role of FDG-PET in the management of non-small cell Lung Carcinoma. *Annals Academy of Medicine.* 2004; 33: 166-74.
17. Martins Rde, Almeida SA, Siciliano AA et al. Value of 18F-FDG-PET/ct as a predictor of cancer in solitary pulmonary nodule. *J Bras Pneumol* 2008 Jul;34(7):473-80
18. Fletcher W J, Kymes M S, Gould M et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2008;49:179-185
19. Jiahe Tian, Xiaofeng Yang, Lijuan Yu et al. A multicenter clinical trial on the diagnostic value of dual-tracer PET/CT in pulmonary lesions using 3-Deoxy-3-18F-Fluorothymidine and 18F-FDG. *J Nucl Med* 2008;49:186-194
20. T.D. Poeppel, B.J. Krause, T.A. Heusner et al. PET/CT for the staging and follow up of patients with malignancies. *European Journal of Radiology.* 2009, doi:10.1016/j.ejrad.2009.03.051.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΜΕ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ ΣΤΗΝ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Φίλιππος Εμμανουήλ¹, Μαρίνος Βεσλεμές²

¹ Πνευμονολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής,

² Αναπληρωτής Καθηγητής, Α' Πνευμονολογική Πανεπιστημιακή Κλινική

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΟΖΩΝ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ (GGO)

Η εικόνα θολερότητας δίκην «θολής υάλου» (Ground glass opacity, GGO) στην αξονική τομογραφία πνεύμονα ορίζεται ως η αύξηση της πυκνότητας του πνευμονικού παρεγχύματος με διατήρηση των ορίων των αεραγωγών και των αγγείων. Ακόμα και οι μικροί αεραγωγοί μπορούν να είναι ορατοί λόγω αυτής της διαφοράς πυκνότητας. Η εικόνα GGO μπορεί να είναι το αποτέλεσμα: (α) μείωσης του αέρα στους αεραγωγούς η οποία μπορεί να οφείλεται στη μείωση του όγκου του αεραγωγού ή την αντικατάσταση του αέρα από κύτταρα ή υγρό και (β) την αύξηση σε μέγεθος ή όγκο των μαλακών ιστών είτε από αύξηση του όγκου του αίματος ή την αύξηση του διαμέσου ιστού.

Η GGO μπορεί να παρουσιάζει διάχυτη κατανομή και να καταλαμβάνει ολόκληρο τον πνεύμονα, κατανομή κατά περιοχές, ή οζώδης κατανομή.

Η διαφορική διάγνωση της θολής υάλου περιλαμβάνει πολλαπλά αίτια οξείας έναρξης, όπως πνευμονικές λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς, pneumocystis, μυκόπλασμα), πνευμονικό οίδημα, πνευμονική αιμορραγία, ARDS, οξεία διάμεση πνευμονία, οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία, οξεία μετακτινική πνευμονίτιδα, καθώς και αίτια υποξείας ή χρόνιας προόδου, όπως πνευμονίτιδα εξ'υπερευαισθησίας, διάμεσες πνευμονοπάθειες (RB-ILD, LIP, DIP, UIP, NSIP), κυψελιδική πρωτείνωση, αγγειίτιδες, χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία, σαρκοείδωση κ.α.

Ως μονήρης πνευμονικός όζος (Solitary Pulmonary Nodule, SPN) ορίζεται μία καλά διαγεγραμμένη στρογγυλή ή ωοειδής σκίαση μικρότερη από 3 cm σε διάμετρο η οποία περιβάλλεται από φυσιολογικό παρέγχυμα και δεν συνδέεται με διόγκωση λεμφαδένων, ατελεκτασία ή πνευμονία. Σκίαση μεγαλύτερη από 3 cm ορίζεται ως πνευμονική μάζα και διαχωρίζεται από τον όζο καθώς έχει σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα κακοήθειας.

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας MDCT (multi-detector row CT) έχει οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της ανίχνευσης πνευμονικών όζων. Μία πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε προληπτική ανίχνευση με low dose CT σε 1520 άσθενείς υψηλού κινδύνου για νεοπλασματική νόσο κατέληξε ότι 74% των ασθενών είχαν έναν ή περισσότερους όζους μετά από 5 ετήσιες εξετάσεις. Για αυτό το λόγο, η διαγνωστική προσέγγιση αυτών των όζων και ο αποκλεισμός νεοπλασίας αποτελεί προτεραιότητα και απαιτεί διαγνωστικούς αλγορίθμους³.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥΣ ΟΖΟΥΣ ΔΙΚΗΝ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ

Εννέα μελέτες προσπάθησαν να βρουν την ιστολογική προέλευση όζων με κυρίαρχο ή μικτό χαρακτήρα δίκην «θολής υάλου» (GGO). Το βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα (BAC) ήταν ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος (ποσοστό 70-100%) στους όζους με μεγαλύτερο ποσοστό εκείνου με απεικόνιση θολής υάλου (moderate-mostly GGO). Στις περιπτώσεις μικτών όζων με υπολειπόμενο χαρακτήρα δίκην «θολής υάλου» (minimal GGO) ο ιστολογικός τύπος ήταν κατά 60% BAC και 30-40% αδενοκαρκίνωμα (Adenocarcinoma, AD) και σε μικρότερα ποσοστά άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία (Atypical Adenomatous Hyperplasia, AAH). Η μελέτη ELCAP¹ που σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την επαναλαμβανόμενη εξέταση με χαμηλής ακτινοβολίας αξονική τομογραφία απόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα ανέφερε ότι μεταξύ 233 μη αβεστοποιημένων πνευμονικών όζων οι 189 ήταν συμπαγείς, 16 ήμισυμπαγείς και 28 αποκλειστικά είχαν εικόνα θολής υάλου (GGO). Μόνο το 7% των συμπαγών όζων ήταν κακοήθεις σε αντίθεση με το 63% των ημι-συμπαγών και 18% των αποκλειστικά GGO. Η AAH, λεμφοειδής υπερπλασία και η εστιακή διάμεση ίνωση ανευρέθησαν σε μικρά ποσοστά. Με βάση τα αποτελέσματα των τελευταίων μελετών, όζοι με μορφολογία δίκην «θολής υάλου» συνδέονται με την εμφάνιση νεοπλασματικής βλάβης (σε ποσοστό 34-43%) και ειδικά βρογχιολοκυψελιδικού τύπου ή αδενοκαρκινώματος με βρογχιολοκυψελιδικού τύπου ανάπτυξη¹⁻³.

Το βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα (Bronchioloalveolar carcinoma, BAC) αποτελεί υποκατηγορία του αδενοκαρκινώματος που έχει καλή κυτταρική διαφοροποίηση και παρουσιάζει ανάπτυξη κατά μήκος ακέραιων κυψελιδικών διαφραγμάτων (λεπιδοειδής ανάπτυξη) χωρίς ενδείξεις διήθησης του στρώματος ή των αγγείων. Στην τελευταία κατάταξη του WHO (1999 και 2004) το BAC θεωρείται ότι είναι in situ βλάβη η οποία αναπτύσσεται κατά μήκος των κυψελιδικών χώρων χωρίς διήθηση του στρώματος^{2,5}.

Η άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία αποτελεί μία διακριτή παρεγχυματική βλάβη η οποία ξεκινάει στην κε-

ντρολοβιδιακή περιοχή-κοντά στο αναπνευστικό βρογχιόλιο και μικροσκοπικά αποτελείται από ομάδα κυψελίδων επενδυμένη από κυλινδρικά ή κυβοειδή κύτταρα. Μερικές φορές συνοδεύεται από αύξηση του κολλαγόνου και/ή λεμφοκυτταρική διήθηση. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η ΑΑΗ συσχετίζεται στενά με το αδενοκαρκίνωμα και το βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα (ΒΑC). Όμως, παρά τη συσσώρευση δεδομένων τα οποία προτείνουν την πρόοδο της ΑΑΗ προς νεοπλασματική βλάβη δεν υπάρχουν μελέτες που να στηρίζουν αυτή τη σύνδεση².

ΜΕΓΕΘΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΔΙΚΗΝ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ

Έχει στοιχειοθετηθεί από τις μελέτες ότι η αύξηση της διαμέτρου ενός πνευμονικού όζου συσχετίζεται με παράλληλη αύξηση του κινδύνου για νεοπλασία. Βλάβες μεγαλύτερες από 3 cm έχουν πιθανότητα μεγαλύτερη από 90% να αφορούν σε νεοπλασία. Όμως, το μικρό μέγεθος βλάβης δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη καλοήθειας. Όζοι μικρότεροι από 5 mm αποδείχθηκαν στις περισσότερες μελέτες καλοήθεις (0-1% κακοήθειας), άλλα τα ποσοστά νεοπλασίας ήταν υψηλότερα στους όζους μεγέθους 5-10 mm (6-28%) και άνω των 2 cm (64-82%). Όσον αφορά άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά, το συμμετρικό στρογγυλό σχήμα σε αμιγώς GGO όζους συνδέθηκε σε μία μελέτη με 67% πιθανότητα κακοήθειας σε όζους κάτω των 2 cm².

Οι περισσότεροι ασθενείς και ιδιαίτερα όσοι έχουν όζους GGO διαμέτρου <1 cm θα χρειαστούν παρακολούθηση με αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας. Η αύξηση μεγέθους, αλλαγή της υφής ή αλλαγή των χαρακτηριστικών των ορίων του όζου (δηλαδή η ανάπτυξη συμπαγούς εστίας μέσα στον GGO όζο ή ανάπτυξη ακανθωτών ορίων) απαιτεί άμεση βιοψία του όζου για ιστολογική ταυτοποίηση. Η σταθερότητα του μεγέθους του μονήρους όζου για 2 κατ'ελάχιστο έτη είναι αποδεκτή ως ένας αξιόπιστος δείκτης καλοήθειας. Πρέπει ωστόσο να λαμβάνεται υπόψιν ότι ο χρόνος διπλασιασμού στους ημισυμπαγείς ή αμιγώς GGO όζους διαφέρει από τους συμπαγείς όγκους. Ο Hasegawa και συνεργάτες αναφέρουν ότι ο χρόνος διπλασιασμού για τους συμπαγείς όζους αναδρομικά ήταν 149 ημέρες ενώ για τους ημισυμπαγείς 457 ημέρες και 813 για τους GGO όζους⁴. Αυτό επιτάσσει νέες μελέτες για την ασφάλεια των 2 ετών.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ FDG-PET-CT ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΔΙΚΗΝ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ

Το FDG-PET-CT χρησιμοποιείται στην εκτίμηση εστιακών πνευμονικών βλαβών συμπεριλαμβανομένων των μονήρων πνευμονικών όζων. Η πρόσληψη φθόρο-2 δεοξυ-D-γλυκόζης υπολογίζεται ημιποσοτικά με ένα σταθμισμένο ρυθμό πρόσληψης. Στην καθημερινή πρακτική

το FDG-PET CT έχει ευαισθησία 97% και ειδικότητα 78% στο χαρακτηρισμό κακοήθων μονήρων όζων με διάμετρο μεγαλύτερη από 10 mm. Η χαμηλή πιθανότητα ψευδώς αρνητικών κάνει το PET CT χρήσιμο συμπλήρωμα της HRCT στον αποκλεισμό κακοήθειας και επιτρέπει την κλινική παρακολούθηση πιθανώς καλοήθων βλαβών. Όμως, στην περίπτωση του καλά διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος και ιδιαίτερα του βρογχιολοκυψελιδικού τύπου η σχετικά χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα οδηγεί σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων. Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη με FDG-PET σε 22 μη-μικροκυτταρικά νεοπλάσματα σε μελέτη ανίχνευσης σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, 7 από τις 22 βλάβες (32%) ήταν αρνητικές στο PET, με 6 από τις 7 να αντανακλούν σε βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα ή αδενοκαρκίνωμα³.

Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα στις μελέτες μπορεί να αντανακλούν κοκκιωμάτα με ενεργό φλεγμονή, εστιακές περιοχές με οργανούμενη πνευμονία ή λυόμενη πνευμονία και περιστασιακά αμαρτώματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η βιοψία δια βελόνης είναι συχνά απαραίτητη για την τελική διάγνωση³.

Σε όζους κάτω από 1 cm η χρήση του PET είναι περιορισμένη, αλλά αν είναι θετικό, πρέπει σίγουρα να οδηγήσει σε εκτομή ή βιοψία του όζου.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΔΙΚΗΝ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ (GGO)

Σίγουρα, η πιο κατάλληλη παρέμβαση για τους περισσότερους όζους μικρού μεγέθους είναι η συγκριτική παρακολούθηση με την αξονική τομογραφία. Η μελέτη ELCAP πρότεινε να δωθούν σε όλους τους συμμετέχοντες με εύρημα όζου αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και ακολούθως να γίνει απεικονιστικός έλεγχος με High Resolution CT μετά από 1 μήνα. Οι όζοι που ήταν διαμέτρου ≤ 5 mm προτάθηκε να ελεγχθούν με HRCT στους 3,6,12, και 24 μήνες. Οι όζοι διαμέτρου 6-10 mm αντιμετωπίστηκαν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους είτε με βιοψία ή παρακολούθηση και οι όζοι διαμέτρου 11 mm προτάθηκε να διερευνηθούν όλοι με βιοψία^{1,6}.

Στη μελέτη Mayo όπου εκτιμήθηκαν 2244 πνευμονικοί όζοι σε 1000 ασθενείς με 20 πακέτα έτη ή περισσότερα, οι όζοι ≤ 3 mm προτάθηκαν για έλεγχο με HRCT στους 6 μήνες και κατόπιν σε 12-24 μήνες για σταθερούς όζους. Οι όζοι 4-7 mm προτάθηκαν για έλεγχο με HRCT στους 3 και 6 μήνες με επιπρόσθετη παρακολούθηση στους 12 και 24 μήνες. Οι όζοι με μέγεθος 8-20 mm προτάθηκαν για HRCT με ενίσχυση σκιαγραφικού (contrast enhancement CT) και/ή PET. Οι ύποπτοι για κακοήθεια όζοι προτάθηκαν για εξαίρεση. Στους όζους άνω των 20 mm εδόθησαν οδηγίες για εξαίρεση².

Η Fleischner society προτείνει παρακολούθηση για μικρούς πνευμονικούς όζους διαμέτρου ≤ 8 mm μία προσέγγιση σε άτομα 35 ετών και άνω^{3,7} (Πίνακας 1): Λόγω της μικρότερης από 1% πιθανότητας για καρκίνωμα, στους όζους κάτω από 4 mm σε άτομα χαμηλού κινδύνου, δεν προτείνεται επανεξέταση. Οι όζοι διαμέτρου 5-8 mm πρέπει να παρακολουθούνται για 24 μήνες. Οι όζοι διαμέτρου 7-8 mm και υψηλού κινδύνου κακοήθειας, δηλαδή καπνιστικό ιστορικό ή ιστορικό κακοήθειας με πιθανότητα μετάστασης στον πνεύμονα, πρέπει να παρακολουθηθούν με CT 3-6 μήνες από την αρχική εξέταση, και εάν δεν υπάρχει αλλαγή κατά την παρακολούθηση στους 9-12 μήνες, με τελική εξέταση στους 24 μήνες.

Όσον αφορά την κυτταρολογική προσέγγιση του όζου, λόγω της ανάπτυξης του ΒΑC συνήθως περιφερικά, η ανίχνευση στα πτύελα σε πρώιμη φάση είναι σπάνια. Η βασική κυτταρολογική επιβεβαίωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με αναρόφηση διά βελόνης υπό CT, όπου το υλικό θα περιέχει επιθηλιακά καρκινικά κύτταρα σε ομάδες σε σφαιροειδή κατανομή, θηλώδη κατανομή ή πτυχώσεις από κύτταρα με στρογγυλό, μετρίως χρωσθέντα πυρήνα. Σε όζους κάτω από 7 mm η αναρόφηση δια βελόνης υπό αξονικό τομογράφο μπορεί να είναι τεχνικά ιδιαίτερα δύσκολη, και επιφέρει κίνδυνο για πνευμοθώρακα.

Μία νέα διαγνωστική προσέγγιση είναι η χρήση εύκαμπτου βρογχοσκοπίου με καθοδήγηση ενδοσκοπικού υπερήχου (rEBUS) για τη λήψη βιοψιών από περιφερικό πνευμονικό όζο. Το διαγνωστικό εύρος αυτής της μεθόδου είναι χαμηλότερο για μικρότερες βλάβες, με αποτελέσματα από 58%-79% για όζους ≤ 3 cm και 18-73% για όζους ≤ 2 cm⁸.

Τέλος, η νεότερη εξέλιξη στην προσέγγιση πνευμονικού όζου αποτελεί η χρήση εύκαμπτου βρογχοσκοπίου σε συνδυασμό με ηλεκτρομαγνητικό σύστημα καθοδήγησης (Electromagnetic navigation bronchoscopy) το οποίο καθοδηγεί ένα μικρό καθετήρα με ανιχνευτή στην άκρη στον περιφερικό όζο. Η μέθοδος αυτή μπορεί να συνδυάσει την απεικόνιση των βρόγχων με εικονική CT βρογχοσκόπηση (Virtual bronchoscopy) ως οδηγό. Μελέτες που έχουν γίνει με το σύστημα αυτό είχαν γενικά διαγνωστικό εύρος μεταξύ 59% και 77%, ενώ σε όζους μεγέθους ≤ 3 cm, το εύρος ήταν 54-75%⁸.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΔΙΚΗΝ ΘΟΛΗΣ ΥΑΛΟΥ (GGO)

Η απόφαση σχετικά με λοβεκτομή ή σφηνοειδή εκτομή του περιφερικού πνευμονικού όζου GGO πρέπει να μη λαμβάνει υπόψιν μόνο το μέγεθος, αλλά και την κατάταξη σε μη συμπαγή ή ημισυμπαγή υφή. Επίσης, ο αμιγώς GGO όζος αντιμετωπίζεται ως κακοήθης όταν αποτυγχάνει να υποστραφεί μετά από αντιβίωση και επαναλαμβανόμενες εξετάσεις με CT ή αν ταυτοποιηθεί ιστολογικά με βιοψία δια βελόνης (Fine needle biopsy) όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Έτσι, ο χειρουργός θώρακος αντιμετωπίζει ένα νέο αλγόριθμο επιλογής μεταξύ περιορισμένης εκτομής ή λοβεκτομής. Ο εντοπισμός της βλάβης και η εκτομή της με σαφή επαρκή όρια μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη καθώς ο χειρουργός πρέπει να αισθάνεται απτικά τη βλάβη για να προχωρήσει στην εκτομή. Μία αμιγώς GGO βλάβη μπορεί να έχει λίγα εξωτερικά απτικά χαρακτηριστικά για την σαφή επιλογή ορίων. Σε αυτό το πρόβλημα μπορεί να βοηθήσει ο επεμβατικός ακτινολόγος τοποθετώντας ένα σύρμα (hook wire) ύπο CT καθοδήγηση κοντά στην αλλοίωση την ημέρα της επέμβασης. Αυτή η τεχνική είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην θωρακοσκοπική προσέγγιση. Άλλες τεχνικές περιλαμβάνουν το χρωματισμό από τον ακτινολόγο με πράσινο του ινδοκυανίου (indocyanine green) ή την έγχυση ημιστερεών ουσιών όπως άγαρ υπό CT καθοδήγηση. Ο Higashiyama και συνεργάτες περιγράφουν μία μέθοδο για την επιβεβαίωση ασφαλών ορίων κατά την επέμβαση με Cytospin (Intraoperative lavage-lesion soaking technique)⁹.

Υπάρχουν στοιχεία από ασιατικές μελέτες (Πίνακας 2) που υποστηρίζουν πως η περιορισμένη εκτομή οζομορφης αλλοίωσης με χαρακτήρα δίκην «θολής υάλου» (wedge resection) είναι εφικτή υπό προϋποθέσεις (βλάβη μικρότερη από 15 mm)¹⁴. Όμως, δεν υπάρχουν ακόμα μελέτες φάσης III οι οποίες να επιβεβαιώνουν ότι αυτή η εκτομή μπορεί να είναι καλύτερη στην αντιμετώπιση του πρώιμου καρκίνου του πνεύμονα.

Η εξέλιξη των βλαβών GGO δεν έχει ακόμα πλήρως ερευνηθεί, αλλά είναι κοινά αποδεκτό ότι αν αυτές τις βλάβες αφορούν βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα (BAC) και εκταμούν πλήρως, η πιθανότητα ίασης φτάνει το 100%. Για GGO βλάβες μεγαλύτερες από 15 mm είναι αναγκαίο

Πίνακας 1. Προτεινόμενη παρακολούθηση για μικρούς πνευμονικούς όζους ≤ 8 mm που ανακαλύπτονται από CT

Μέγεθος	Χαμηλού κινδύνου ασθενής	Υψηλού κινδύνου ασθενής
≤ 4 mm	Όχι παρακολούθηση	CT στους 12 μήνες
>4-6 mm	CT στους 12 μήνες	CT στους 6-12 μήνες, 18-24
> 6-8 mm	CT στους 6-12 μήνες, 18-24	CT στους 3-6-12 και 24 μήνες

Τροποποιημένο από Fleischner Society (McMahon et al Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans; Radiology 2005;237:395-400)

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία προσφάτων μελετών για πρώιμο καρκίνο πνεύμονα με μη συμπαγείς και ημισυμπαγείς βλάβες GGO

	Έτος	Μέγεθος και GGO κατηγοριοποίηση	Τύπος εκτομής	Λεμφαδενική προσβολή	Μικρομεταστάσεις	Επιβίωση
Yamato et al	2001	42 <2 cm	wedge	0%		>30 μήνες χωρίς υποτροπή
Matsuguma et al	2002	96 < 3 cm I- 0% II 1-25% III 26-50% IV 51-75% V 76-100%	Lobe 79 Segment 11 Άλλο 5	GGO 50% Όχι λεμφαδένες, όχι διήθηση ή υποτροπή	GGO 26-50% -22% GGO 1-25%-18% GGO 0%- 31%	
Kodama et al	2002	19 αμιγώς GGO 4-18 mm (παρακολούθηση για >2 έτη) 39 GGO χωρίς αναμονή 34 BAC (13,3 mm) 4 μικτοί (27 mm μέσος όρος)	9 παρακολούθηση 10 περιορισμένη εκτομή (1 BAC 1 αδενοκαρκίνωμα 1 AAD 1 ίνωση)			Όλοι ζωντανοί Χωρίς υποτροπή
Suzuki et al	2002	69 GGO 6-41 mm	Λοβεκτομή 43 Wedge 16			>35 μήνες παρακολούθηση χωρίς θάνατο ή υποτροπή
Watanabe et al	2002	17 <1,5 cm	Όλοι wedge χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό			Όχι θάνατοι, όχι υποτροπή σε παρακολούθηση 32 μηνών
Asamura et al	2003	19 αμιγώς GGO <1 cm 9 ημι-συμπαγείς <1 cm 20 συμπαγείς <1 cm	Περιορισμένη εκτομή αν είναι στο εξωτερικό τριτημόριο και ψηλαφητό	28 αμιγώς GGO χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό 2 με αγγειακή/λεμφική διήθηση 18% πολυκεντρική	20 συμπαγείς 16 αδενοκαρκίνωμα 2 πλακώδες 1 μικροκυτταρικό 1 καρκινοειδές 15% λεμφαδενική προσβολή 10% αγγειακή προσβολή	Αμιγώς GGO 100% 5ετής επιβίωση Συμπαγής 94% 5ετής επιβίωση
Nakata et al	2003	57 <1 cm (93% BAC ή AAD)	33 wedge αν <1 cm			Μέση παρακολούθηση 18 μήνες- όχι θάνατοι ή υποτροπές

να γίνουν νέες μελέτες αλλά γενικά είναι αποδεκτή η ευρεία εκτομή ή λοβεκτομή με πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al, Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105.
- Midthun D, Swensen J, Jett J Diagnostic work-up of screen-detected lesions IASLC Textbook of Prevention & detection of Early Lung Cancer 2006; 223-243, 254-256, 292-302
- Klein J, Braf S Imaging Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule; *Clinics in Chest Medicine* 29 (2008)15-38
- Wahidi M, Govert J et al; Evidence for the treatment of patients with Pulmonary Nodules: When is it Lung Cancer? ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition) *Chest* 2007;132:945-1075
- Franklin W. The pathology & pathogenesis of Peripheral Lung Adenocarcinoma including Bronchioloalveolar carcinoma Lung Cancer 2008 edited by Roth J, Cox J. Chapter 8 p 124-126
- Henschke CI Yankelevitz DF et al for the ELCAP group, Screening for lung cancer: the early lung cancer approach *Lung cancer* 35 (2002) 143-148
- MacMahon et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner society, *Radiology* 2005;237:395-400
- Tremblay A., Hergott C. Role of Bronchoscopy in the Evaluation of Solitary Pulmonary Nodules; *Clinics in Chest Medicine* 29 Clin Chest Med 31 (2010) 49-63
- Higashiyama M, Kodama K, Takami K, et al, Intraoperative

- lavage cytologic analysis of surgical margins in patients undergoing limited surgery for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:101–7.
10. Nakata M, Sawada S, Saeki H, et al, Prospective study of thoracoscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1601–5.
 11. Nakata M, Saeki H, Takata I, et al, Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT. *Chest* 2002; 121:1464–7
 12. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al, Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:386–92.
 13. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R, 'Early' peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1635–9.
 14. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, et al, Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2003, 4:1071–5.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥ ΜΙΚΡΗΣ ΔΙΑΜΕΤΡΟΥ (<8-10mm) ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΩΝ

Παρασκευή Μπούρα¹, Ανδριανή Χαρπίδου¹

¹ Πνευμονολόγος Επικουρική Επιμελήτρια, Ογκολογική Μονάδα, Γ'ΠΠ

² Πνευμονολόγος Επιστημονική Συνεργάτης Πανεπιστημίου Αθηνών, Ογκολογική Μονάδα, Γ'ΠΠ

Οι πνευμονικοί όζοι είναι μικρές, εστιακές σκιάσεις που ανιχνεύονται κατά τον απεικονιστικό έλεγχο του πνεύμονα και μπορεί να παρουσιάζονται ως μονήρεις ή πολλαπλοί. Η αυξανόμενη χρήση της αξονικής τομογραφίας (CTscan) στην διερεύνηση του αναπνευστικού συστήματος καθώς και η συνεχής τεχνολογική βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων και δυνατοτήτων με την εξέλιξη των παλαιότερων (αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας) και την εισαγωγή νέων τεχνικών (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, FDG-PET), έχουν σημαντικά αυξήσει τον αριθμό των ασθενών που ανιχνεύονται με πνευμονικούς όζους. Το κύριο ερώτημα που τίθεται στους επαγγελματίες υγείας, μετά την ανίχνευση μίας τέτοιας αλλοίωσης, είναι το αν αφορά καλοήγη ή κακοήγη βλάβη και ποιος είναι ο καλύτερος και ασφαλέστερος, για τον ασθενή, τρόπος διαγνωστικής προσπέλασης.

Ορισμός

Ως μονήρης πνευμονικός όζος (ΜΠΟ) ορίζεται μία σφαιρική σαφώς αφοριζόμενη σκίαση που έχει διάμετρο μικρότερη ή ίση με 3 εκατοστά και περιβάλλεται από φυσιολογικό παρέγχυμα, χωρίς να συνυπάρχει συνοδός ατελεκτασία, πυλαία λεμφαδενοπάθεια, ή πλευριτική συλλογή. Συνήθως οι ασθενείς δεν εμφανίζουν συμπτώματα.

Διαχωρισμός πρέπει να γίνεται και μεταξύ των πολύ μικρών, με διάμετρο μικρότερη των 8-10 mm, και των κλασικών μονήρων πνευμονικών όζων γιατί διαφέρουν τόσο ως προς την φυσική τους εξέλιξη όσο και ως προς την αντιμετώπισή τους. Όζοι μικρότεροι του 1 εκατοστού (sub-centimeter) σπάνια είναι κακοήθεις, δύσκολα τα χαρακτηριστικά τους καθορίζονται ακόμα και με εξελιγμένες μεθόδους απεικόνισης ενώ η διαγνωστική προσπέλαση με διαδερμική βιοψία με βελόνη είναι συχνά ανεπιτυχής.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά των πολύ μικρών πνευμονικών όζων

Ο Noguchi και οι συνεργάτες του ταξινόμησαν τους όζους με βάση το κυτταρικό τους υπόστρωμα σε διάφορους τύπους (A-F). Οι τύποι A-C αντιπροσωπεύουν το

βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, έναν υπότυπο αδενοκαρκινώματος με καλή πρόγνωση. Οι τύποι D (αδιαφοροποίητο αδενοκαρκίνωμα), E (σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα) και F (θηλώδες αδενοκαρκίνωμα) συνδέονται με φτωχότερη πρόγνωση. Οι όζοι που αφορούν σε αδενοκαρκινώματα και ανιχνεύονται στην αξονική τομογραφία θώρακος στις περιφερικές περιοχές των πνευμόνων, συχνά διακρίνονται από τους άλλους ιστολογικούς τύπους. Έχουν συμπαγή, μη συμπαγή ή μερικώς συμπαγή μορφή. Οι μη συμπαγείς όζοι (αυτοί που περιέχουν αέρα) συνήθως αντιπροσωπεύουν βρογχοκυψελιδικό μη βλεννοπαραγωγό καρκίνωμα ή και μη διηθητικό αδενοκαρκίνωμα με βρογχοκυψελιδικούς χαρακτήρες. Οι συμπαγείς όζοι φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα διηθητικοί ενώ οι μερικώς συμπαγείς όζοι αφορούν στο διηθητικό αδενοκαρκίνωμα με έντονη την παρουσία του βρογχοκυψελιδικού στοιχείου. Οι δύο τελευταίες μορφές όζων μπορεί να αντιπροσωπεύουν και πλακώδες ή ακόμη και μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

Στη μελέτη ELCAP, η συχνότητα κακοήθειας ήταν 23% για τους μη συμπαγείς και τους μερικώς συμπαγείς όζους και μόλις 4.5% για τους συμπαγείς.

Προγνωστικοί παράγοντες κακοήθειας

Τα παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος χαμηλής δόσης κατά τη διαλογή ασθενών ήταν πιο συχνά σε καπνιστές. Η πιθανότητα κακοήθειας, για όζους ίδιου μεγέθους, είναι υψηλότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος κακοήθειας αυξάνει ανάλογα με την ηλικία (>65 έτη). Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη διάμετρο του όζου και την πιθανότητα κακοήθειας η οποία είναι ιδιαίτερα χαμηλή (<1%) σε όζους με διάμετρο <5mm. Όσον αφορά στους όζους με 5 mm <διάμετρο> 9 mm η επίπτωση της κακοήθειας είναι 2.3-6%. Η πιθανότητα κακοήθειας είναι πολύ μεγαλύτερη στους μερικώς συμπαγείς όζους σε σχέση με τους συμπαγείς.

Διαγνωστική προσέγγιση πολύ μικρών πνευμονικών όζων

Η πλειονότητα των ακτινολόγων δεν επιχειρούν διαδερμική βιοψία των πολύ μικρών πνευμονικών όζων διότι το πεδίο είναι πολύ μικρό, οι τεχνικές δυσκολίες τεράστιες και ο χρόνος της διαδικασίας πολύ μεγάλος. Η βιοψία του όζου με VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery) σε συνδυασμό με καινούριες εντοπισμένες τεχνικές αποτελεί μια νέα διαγνωστική προσέγγιση.

Είναι ιδιαίτερα δύσκολο να δημιουργηθεί ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση των πολύ μικρών πνευμονικών όζων επειδή αυτό εξαρτάται από πολλές μη ποσοτικές παραμέτρους. Η ηλικία >50 έτη, το ιστορικό καπνιστικής συνήθειας >20 πακετοετή, το οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας, η βιολογική κατάσταση του ασθενούς και η έκθεση σε αμίαντο είναι κάποιοι από

τους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της θωρακοχειρουργικής προσέγγισης. Για παράδειγμα, εάν ένας ηλικιωμένος ασθενής με σημαντική συνοσηρότητα έχει έναν όζο σε μια περιοχή του πνεύμονα που απαιτεί ανοιχτή θωρακοτομή για να γίνει βιοψία, τότε η πιο σωστή προσέγγιση είναι η παρακολούθηση με αξονική τομογραφία θώρακος ανά τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι την αύξηση του μεγέθους του όζου. Από την άλλη μεριά, μια ομάδα έμπειρων θωρακοχειρουργών και ακτινολόγων θα μπορούσαν να εφαρμόσουν μια από τις εντοπισμένες τεχνικές όπως είναι η ψηφιακή ψηλάφηση των όζων με τη βοήθεια ενδοθωρακικής συσκευής. Αυτή η τεχνική εφαρμόζεται σε περιορισμένες περιοχές του πνεύμονα μόνο. Οι σπειροειδείς τεχνικές μπορούν να εφαρμοστούν σε μεγαλύτερες περιοχές αλλά υπάρχουν πολλές δυσκολίες όσον αφορά στους όζους που βρίσκονται στις μεσολοβίους, στις κορυφές και στο διάφραγμα. Το διαθωρακικό ενδοϋπερηχογράφημα μπορεί να ξεπεράσει τις παραπάνω δυσκολίες αλλά δεν μπορεί να εκτιμήσει όζους που βρίσκονται σε εμψυσηματικές περιοχές. Οι βιοψίες των μικρών όζων και οι περιορισμένες εκτομές μπορεί να γίνονται και με καινούριες τεχνικές όπως το Nd-YAG laser 1318-nm και argon plasma ενώ αναμένονται πολλά από τη βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων και των τεχνικών διαδερμικών βιοψιών στο μέλλον.

Τα χαρακτηριστικά των πολύ μικρών πνευμονικών όζων στην αξονική τομογραφία θώρακος

Η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας αποκαλύπτει τους πολύ μικρούς πνευμονικούς όζους με διάμετρο <1 cm. Πρακτικά αυτοί ταξινομούνται σε τρεις τύπους με βάση τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά τους: τύπος G (pure GGO-όζος με απεικόνιση αμιγούς θαμβής υάλου χωρίς κεντρικό σχηματισμό), τύπος GS (GGO-όζος με απεικόνιση θαμβής υάλου και συμπαγή κεντρικό σχηματισμό) και τύπος S (solid-συμπαγής όζος). Φαίνεται ότι το εστιακό βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα που απεικονίζεται με τη μορφή του τύπου G αντιπροσωπεύει περιφερικό αδενοκαρκίνωμα in situ με πολύ υψηλό ποσοστό ίασης. Όσο περισσότερο συμπαγής απεικονίζεται ο όζος στην αξονική τομογραφία τόσο μεγαλύτερος είναι και ο ρυθμός αύξησής του. Μερικά από τα κλασικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά που προσδιορίζουν τους μεγάλους πνευμονικούς όζους, έχουν χρησιμοποιηθεί και για τη μελέτη των πολύ μικρών πνευμονικών όζων. Τα ασαφώς περιγεγραμμένα όρια, οι ακτινοειδείς προσεκβολές, η διήθηση βρόγχων και αγγείων καθώς και η αύξηση του μεγέθους αποτελούν ενδείξεις κακοήθειας ακόμη και για όζους <1 cm. Οι παράμετροι για την ποιοτική εκτίμηση των όζων είναι η παρουσία ή η απουσία λοβίων, οι ακτινοειδείς προσεκβολές, το αεροβρογχόγραμμα, η κοιλότητα, οι δορυφόροι όζοι, το κοίλο περίγραμμα, το πολυγωνικό σχήμα και η περιφερική υποϋπεζωκοτική

εντόπιση. Οι παράμετροι για την ποσοτική εκτίμηση είναι η παρουσία και το μέγεθος της περιοχής θαμβής υάλου. Το πολυγωνικό σχήμα, η περιφερική υποϋπεζωκοτική εντόπιση και η συμπαγής μορφή αφορούν κυρίως καλοήθεις όζους. Η συμπαγής μορφή είναι περισσότερο ενδεικτική καλοήθους βλάβης παρά της άτυπης αδενωματώδους υπερπλασίας ενώ η υποϋπεζωκοτική εντόπιση αφορά κυρίως στην άτυπη αδενωματώδη υπερπλασία παρά κακοήθη βλάβη. Σύμφωνα με μια μελέτη των Nakata και συνεργατών η άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία και το αδενοκαρκίνωμα τύπου A απεικονίζονται κυρίως ως όζοι GGO ενώ τα αδενοκαρκινώματα τύπου B-F καθώς επίσης και το πλακώδες καρκίνωμα, πολύ συχνά απεικονίζονται με ενδεικτικά σημεία κακοήθειας όπως η συμμετοχή βρόγχων και περιφερικών αγγείων. Διήθηση αγγείων και λεμφαδένων παρατηρείται στα αδενοκαρκινώματα τύπου D και F καθώς και στα πλακώδη καρκινώματα.

Ο ρόλος του PET-scan στη διάγνωση των πολύ μικρών πνευμονικών όζων

Παρόλο που το PET έχει χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της κακοήθειας ή όχι στην περίπτωση των μονήρων πνευμονικών όζων, ακόμη και για όζους με διάμετρο > 1 cm, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη εάν μπορεί να θέσει την οριστική διάγνωση. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου δεν είναι ικανές να διαγνώσουν ή να αποκλείσουν την κακοήθεια. Όταν το PET χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των μονήρων πνευμονικών όζων, φαίνεται ότι οδηγεί σε μείωση των άσκοπων χειρουργικών επεμβάσεων καθώς και του συνολικού κόστους νοσηλείας. Όσον αφορά στην περίπτωση των πολύ μικρών πνευμονικών όζων δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Σύμφωνα με τη μελέτη ELCAP, η οποία αναφέρεται στο ρόλο του PET για τους όζους <5 mm (οι τομές των περισσότερων PET scanners είναι 5-6 mm), η μέθοδος έθεσε τη διάγνωση του μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα μόνο στην περίπτωση ενός σε σύνολο 400 πολύ μικρών πνευμονικών όζων. Όλες οι βλάβες που είναι θετικές στην απεικόνιση του PET, ανεξάρτητα από το πολύ μικρό μεγέθος τους, θα πρέπει να θεωρούνται ιδιαίτερα ύποπτες. Αντίθετα, αν ένας πολύ μικρός πνευμονικός όζος δεν απεικονίζεται στο PET, δεν αποκλείεται η διάγνωση της κακοήθειας διότι είναι αυξημένο το ποσοστό του ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος εξαιτίας του πολύ μικρού μεγέθους. Πάντως, μπορεί κανείς να πει με ασφάλεια ότι στην περίπτωση του αρνητικού αποτελέσματος είναι σχεδόν απίθανο να υπάρξει μεγάλος κίνδυνος για τον ασθενή αν τεθεί σε παρακολούθηση ανά σύντομα χρονικά διαστήματα με αξονική τομογραφία θώρακος. Για τους όζους < 5 mm, η χρησιμότητα του PET αμφισβητείται.

Θεραπεία των πολύ μικρών πνευμονικών όζων

Μολονότι έχει προταθεί η ογκεκτομή ως θεραπεία για τους μικρούς όζους, θα πρέπει να τονιστεί ότι ακόμη και

οι μικροί όζοι μπορεί να δώσουν μεταστάσεις. Γι'αυτό το λόγο όταν επιχειρείται ογκεκτομή για έναν πολύ μικρό όζο θα πρέπει αυτή να συνοδεύεται και από δειγματοληπτικό έλεγχο λεμφαδενικών σταθμών N1 και N2. Φαίνεται ότι παίζει ρόλο και ο τύπος της ογκεκτομής: η τμηματεκτομή είναι προτιμότερη από τη σφηνοειδή εκτομή. Σε ασθενείς με ηλικία >75 έτη προτιμάται η ογκεκτομή ενώ σε νεότερους ασθενείς η λοβεκτομή θεωρείται καλύτερη. Βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων, τα ασφαλή όρια εκτομής θα πρέπει να είναι μεγαλύτερα από τη μέγιστη διάμετρο του όζου.

Σύμφωνα με μια μελέτη της Ομάδας Καρκίνου και Λευχαιμίας, η επικουρική εξωτερική ακτινοθεραπεία φαίνεται ότι μειώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής μετά από σφηνοειδή εκτομή. Εναλλακτικά, μπορεί να βοηθήσει και η χρήση της διεγχειρητικής βραχυθεραπείας. Στο μέλλον αναμένονται περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες που θα προσδιορίσουν ποιες ομάδες ασθενών ωφελούνται από τις περιορισμένες εκτομές.

Η θερμοκαυτηρίαση (RFA) πλεονεκτεί της χειρουργικής επέμβασης διότι είναι λιγότερο επεμβατική μέθοδος και επιτρέπει να γίνεται διάγνωση και θεραπεία ταυτόχρονα. Η τεχνική αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική

επέμβαση και δεν εμφανίζουν μεταστατική νόσο στους λεμφαδένες.

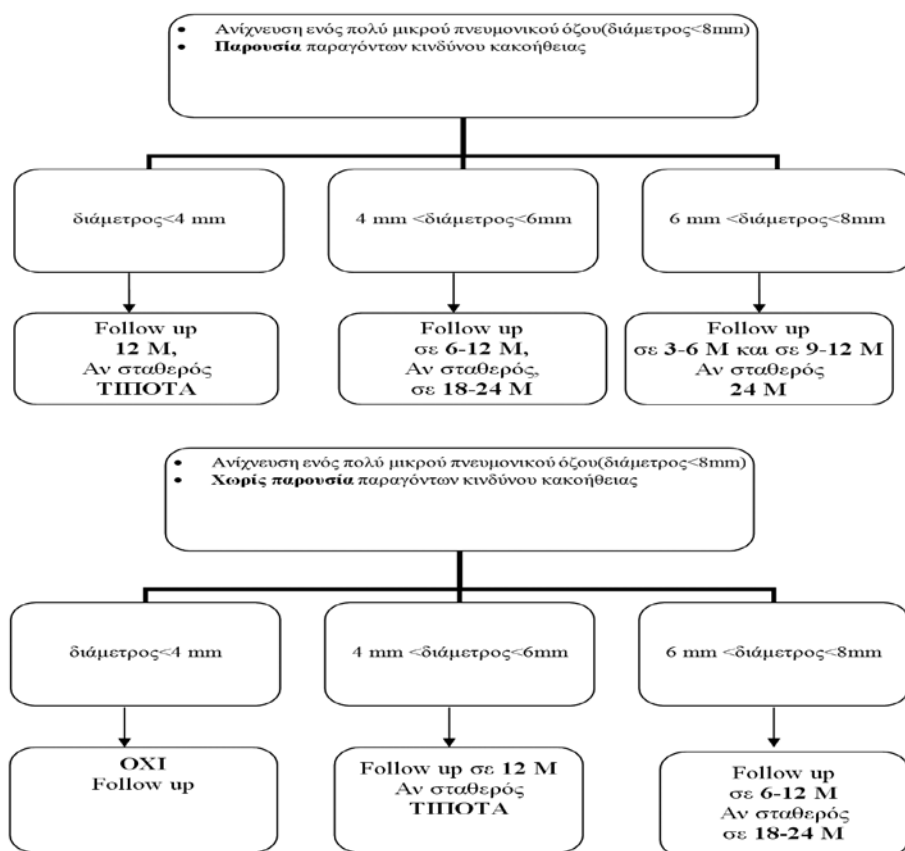
Πάντως, δε φαίνεται με βάση αποτελέσματα μελετών, ότι υπερτερεί η χειρουργική εξαίρεση ενός πολύ μικρού πνευμονικού όζου σε σχέση με την απλή παρακολούθησή του, όσον αφορά στη συνολική επιβίωση.

Συστάσεις του ACCP (American College of Chest Physicians)

Για ασθενείς με πολύ μικρούς πνευμονικούς όζους και χωρίς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα:

- Οι όζοι με διάμετρο έως 4 mm δεν θα πρέπει να παρακολουθούνται αλλά ο ασθενής θα πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένος,
- Οι όζοι με 4mm <διάμετρο>6mm θα πρέπει να επανεκτιμώνται σε 12 μήνες και εφόσον παραμένουν σταθεροί να μην επανελεγχθούν και
- Οι όζοι με 6mm<διάμετρο>8mm θα εκτιμηθούν μεταξύ 6 και 12 μηνών και εφόσον είναι σταθεροί θα επανελεγχθούν σε διάστημα μεταξύ 18 και 24 μηνών.

Για ασθενείς με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου



Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με πολύ μικρούς πνευμονικούς όζους (προσαρμοσμένος με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP).

- Οι όζοι με διάμετρο έως 4 mm θα επανεκτιμηθούν μετά από 12 μήνες χωρίς επιπρόσθετο έλεγχο εάν παραμείνουν σταθεροί
- Οι όζοι με 4mm<διάμετρο>6mm θα ελεγχθούν ξανά μεταξύ 6 και 12
- μηνών και εφόσον είναι σταθεροί θα επανελεγχθούν σε διάστημα μεταξύ 18 και 24 μηνών.
- Οι όζοι με 6mm<διάμετρο>8mm θα παρακολουθούνται αρχικά μεταξύ 3 και 6 μηνών και κατόπιν μεταξύ 9 και 12 μηνών και τέλος μετά από 24 μήνες

Για ασθενείς με ασαφή αύξηση της διαμέτρου του όζου

- Οριστική διάγνωση με χειρουργική εξαίρεση, διαθωρακική βιοψία ή βρογχοσκόπηση

Για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία

- Παρακολούθηση σε 12 μήνες ή επανέλεγχος όταν γίνουν συμπτωματικοί (σχήμα 1).

Επίλογος

Η ανίχνευση πολύ μικρών <1 cm όζων έχει αυξηθεί την τελευταία δεκαετία και η βιολογική τους συμπεριφορά δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Στο μέλλον, καθώς οι τεχνικές απεικόνισης και άλλες διαγνωστικές τεχνικές θα εξελίσσονται, η πιθανότητα ανίχνευσης πνευμονικών όζων αναμένεται να αυξηθεί όπως άλλωστε και η ικανότητα των κλινικών ιατρών να διακρίνουν με ακρίβεια αν πρόκειται για καλοήθεις ή κακοήθεις βλάβες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348:2535–2542
- Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123(suppl):895–965
- Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007; 132:945–1075
- Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; 128:2490–2496
- Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:319–329
- Bach PB, Silvestri GA, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007; 132:695–775
- Pinto PS. The CT halo sign. *Radiology* 2004; 230:109–110
- Zerhouni EA, Boukadoum M, Siddiky MA, et al. A standard phantom for quantitative CT analysis of pulmonary nodules. *Radiology* 1983; 149:767–773
- Gaerte SC, Meyer CA, WinerMuram HT, et al. Fat-containing lesions of the chest. *Radiographics* 2002; 22:S61–S78
- Yi CA, Lee KS, Kim EA, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; 233:191–199
- Mayo JR, Aldrich J, Muller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003; 228:15–21
- Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Dynamic MR imaging: value of differentiating subtypes of peripheral small adenocarcinoma of the lung. *Eur J Radiol* 2004; 52:144–150
- Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1231–1236
- Fletcher JW. PET scanning and the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14:268–274
- Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138:724–735
- Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:1129–1132
- Wright G, Manser RL, Byrnes G, et al. Surgery for nonsmall cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2006; 61:597–603
- Eichfeld U, Dietrich A, Ott R, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodules after computed tomography-guided marking with a spiral wire. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:313–316; discussion 316–317
- Mattioli S, D'Ovidio F, Daddi N, et al. Transthoracic endosonography for the intraoperative localization of lung nodules. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:443–449
- Sortini D, Feo CV, Carcoforo P, et al. Thoracoscopic localization techniques for patients with solitary pulmonary nodule and history of malignancy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:258–262; discussion 262
- Benjamin MS, Drucker EA, McLoud TC, et al. Small pulmonary nodules: detection at chest CT and outcome. *Radiology* 2003; 226:489–493
- Piyavisetpat N, Aquino SL, Hahn PF, et al. Small incidental pulmonary nodules: how useful is short-term interval CT follow-up? *J Thorac Imaging* 2005; 20:5–9
- Chen TM, Gould M. Evaluation of patients with small, subcentimeter nodules. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Jun;29(3):241–7.
- Howington JA. The role of VATS for staging and diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Fall;19(3):212–6.
- Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, Ost DE; American College of Chest Physicians. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):1085–1305.
- Miller DL. Management of the subcentimeter pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jul;14(3):281–5.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. Daxas 500 μικρογραμμάρια επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** Κάθε δισκίο περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης. Έκδοχο: Αυτό το προϊόν περιέχει 199 mg λακτόζης μονοϋδρικής ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις.** Το Daxas ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) [ταχώς εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού μικρότερος από το 50% του προβλεπόμενου] που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συχνών παροξύνσεων επιπρόσθετα προς τη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικό. **4.3 Αντενδείξεις.** Υπερευαίσθηση στη ροφλουμιλάστη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1). Μέτρια ή σοβαρή ήπια δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους του Daxas και τις προφυλάξεις για ασφαλή χρήση και πρέπει να δίνεται στους ασθενείς καρτέλα ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας με το Daxas. **Φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης:** Η ροφλουμιλάστη είναι αντιφλεγμονώδης ουσία που ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σοβαρής ΧΑΠ που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συχνών παροξύνσεων επιπρόσθετα προς τη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικό. Δεν ενδείκνυται ως φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης για την ανακούφιση από επεισόδια οξείας βρογχόσπασμου. **Μείωση σωματικού βάρους:** Σε μελέτες διάρκειας 1 έτους (M2-124, M2-125), μείωση σωματικού βάρους εμφανίστηκε πιο συχνά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Daxas σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Μετά τη διακοπή του Daxas, η πλειονότητα των ασθενών είχε ανακτήσει το σωματικό βάρος μετά από 3 μήνες. Το σωματικό βάρος λιποβαρών ασθενών πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη. Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ελέγχουν το σωματικό βάρος τους σε τακτική βάση. Στην περίπτωση ανεξήγητης και κλινικώς ανησυχητικής μείωσης σωματικού βάρους, η λήψη του Daxas πρέπει να διακόπτεται και το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω. **Ειδικές κλινικές καταστάσεις:** Λόγω έλλειψης σχετικής εμπειρίας, η θεραπεία με Daxas δεν πρέπει να αρχίσει ή η υπάρχουσα θεραπεία με Daxas πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με σοβαρές ανοσολογικές παθήσεις (π.χ. λοίμωξη από HIV, κατά πλάκας σκλήρυνση, ερυθηματώδη λύκο, προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια), σοβαρές οξείες λοιμώδεις νόσους, καρκίνους (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ.: μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, ινφλιζιμάμπη, ετανεροστένη ή από του στόματος κορτικοστεροειδή για μακροχρόνια λήψη, εκτός από συστηματικά κορτικοστεροειδή για βραχυχρόνια λήψη). Η εμπειρία σε ασθενείς με λανθάνουσες λοιμώξεις όπως φυμπίωση, ιογενή ηπατίτιδα, λοίμωξη από ιό του έρπητα και έρπητα ζωστήρα είναι περιορισμένη. Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίες 3 και 4 κατά NYHA) δεν έχουν μελετηθεί και συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών δεν συνιστάται. **Ψυχιατρικές διαταραχές:** Το Daxas σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών όπως αϋπνία, άγχος, νευρική κατάσταση και κατάθλιψη. Σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας, συμπεριλαμβανομένης της «επιτυχούς» αυτοκτονίας, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, οι κίνδυνοι και τα οφέλη της έναρξης ή συνέχισης της θεραπείας με Daxas πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά εάν οι ασθενείς αναφέρουν προηγούμενα ή υπάρχοντα ψυχιατρικά συμπτώματα ή εάν πρόκειται να υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι πιθανό να προκαλέσουν ψυχιατρικές διαταραχές. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό τους για οποιοδήποτε αλλαγή στη συμπεριφορά ή στη διάθεση και για οποιοδήποτε ιδεασμό αυτοκτονίας. Επιπλέον, το Daxas δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης σχετιζόμενης με ιδεασμό ή συμπεριφορά αυτοκτονίας. **Επιμέρους δυσανεξία:** Παρόλο που ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος και κεφαλαλγία εμφανίζονται κυρίως μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας, η θεραπεία με το Daxas πρέπει να επαναξιολογηθεί σε περίπτωση επιμέρους δυσανεξίας. Αυτό μπορεί να συμβεί σε ειδικούς πληθυσμούς που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη έκθεση, όπως σε έγχρωμες γυναίκες, μη καπνίστριες (βλ. παράγραφο 5.2) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με τον αναστολέα CYP1A2 φλουβοζαμίνη ή τους διπλούς αναστολείς CYP3A4/1A2 ενοξασίνη και σιμετιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). **Θεοφυλλίνη:** Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη για θεραπεία συντήρησης. Επομένως, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη. **Λακτόζη:** Τα δισκία Daxas περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.** Μελέτες αλληλε-

πιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Βασικό στάδιο στο μεταβολισμό της ροφλουμιλάστης είναι η N-οξειδωση της ροφλουμιλάστης στο N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης από το CYP3A4 και το CYP1A2. Και η ροφλουμιλάστη και το N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης έχουν εγγενή ανασταλτική δράση στη φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4). Για το λόγο αυτό, μετά τη χορήγηση της ροφλουμιλάστης, η συνολική αναστολή της PDE4 θεωρείται η συνδυασμένη δράση και της ροφλουμιλάστης και του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης. Κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με τους αναστολείς CYP 3A4 ερυθρομυκίνη και κετοκοναζόλη έδειξαν αυξήσεις της τάξης του 9% της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 (δηλ. της συνολικής έκθεσης στη ροφλουμιλάστη και στο N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης). Μελέτες αλληλεπιδράσεων με τον αναστολέα CYP1A2 φλουβοζαμίνη και τους διπλούς αναστολείς CYP3A4/1A2 ενοξασίνη και σιμετιδίνη είχαν ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 κατά περίπου 59%, 25% και 47%, αντίστοιχα. Συνδυασμός του Daxas με αυτές τις δραστικές ουσίες μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης και επιμέρους δυσανεξία. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με το Daxas πρέπει να επαναξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Η χορήγηση του επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 κατά περίπου 60%. Συνεπώς, η χρήση ισχυρών επαγωγών του κυτοχρώματος P450 (π.χ. φαινοβαρβιτάλης, καρβαμαζεπίνης, φαινοϊνής) μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ροφλουμιλάστης. Η συγχρόνηση με θεοφυλλίνη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της τάξης του 8% της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μελέτη αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικό που περιείχε γεστοδένη και αιθυνυλοιστραδιόλη, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αυξήθηκε κατά 17%. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις με εισπνεόμενη σαλβουταμόλη, φορμοτερόλη, βουδεσονίδη και από του στόματος μοντελουκάστη, διγοξίνη, βαρφαρίνη, σιλденаφίλη και μιδαζολάμη. Η συγχρόνηση με αντιόξινο (συνδυασμό υδροξειδίου του αργιλίου και υδροξειδίου του μαγνησίου) δεν άλλαξε την απορρόφηση ή τη φαρμακοκινητική της ροφλουμιλάστης ή του N-οξειδίου της. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες.** Σε κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ, περίπου το 16% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες με τη ροφλουμιλάστη (σε σύγκριση με το 5% με το εικονικό φάρμακο). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (5,9%), σωματικό βάρος μειωμένο (3,4%), ναυτία (2,9%), κοιλιακό άλγος (1,9%) και κεφαλαλγία (1,7%). Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες ή μέτριες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως εμφανίσθηκαν μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχώρησαν με τη συνέχιση της θεραπείας. Στον παρακάτω πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά MedDRA, ως: Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας (συμπεριλαμβανομένης της «επιτυχούς» αυτοκτονίας). Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό τους για οποιοδήποτε ιδεασμό αυτοκτονίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** Nycomed GmbH, Byk-Gulden-Straße 2, D-78467 Konstanz, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** EU/1/10/636/001-003. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ.** 5 Ιουλίου 2010. Λεπτομερής πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες με ροφλουμιλάστη σε κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ

Κατηγορία Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαίσθηση	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Γυναίκομαστία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σωματικό βάρος μειωμένο/μειωμένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Άγχος	Κατάθλιψη, νευρική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Τρόμος, ίλιγγος, ζάλη	Δυσουεσία
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου				Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (εκτός από Πνευμονία)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Διάρροια Νευτία Κοιλιακό άλγος	Γαστρίτιδα, έμετος, γαστροοσοφραγική παλινδρομηση, δυσπεψία	Αιματοχυσία Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Γάμμα-GT αυξημένη, ασπάρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα	Κίνδυνος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκό πσασμοί και αδυναμία, μυαλγία, οσφυαλγία	Κρατινοφωσφοκινάση (CPK) αίματος αυξημένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Αίσθημα κακουχίας, εξασθένιση, κόπωση	

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες, παρακαλούμε να απευθύνεστε στην εταιρεία Nycomed.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
 Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
 Αναφέρατε:
 • Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα Φάρμακα
 • Τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά Φάρμακα

Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΑΠ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ ΤΗΝ ΕΙΔΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

*Το Daxas® είναι η πρώτη από
του στόματος φαρμακευτική
αγωγή που στοχεύει την
υποκείμενη χρόνια φλεγμονή
της ΧΑΠ*

04X-003-10-2010

**ΠΡΩΤΟΣ ΕΚΠΡΟΣΩΠΟΣ ΜΙΑΣ
ΝΕΑΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ**

**1 δισκίο
ημερησίως**

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισός 196, Χαϊόνδρι, 152 31 Αθήνα
Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 70 228
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νικη
Τηλ.: 2310 87 04 80, Fax: 2310 87 04 79.
www.nycomed.gr
www.daxas.com

NEO
Daxas[®]
roflumilast

GO DEEP. DO MORE.