



**ΜΟΝΗΡΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ
ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ
ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

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

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ	7
<i>Χ. Παπαγόρας, Ν. Παπανικολάου, Γ. Χρυσοχεράκης, Ε. Ζαχαριάδης</i>	
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΥΠΟ ΣΤ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ	9
<i>Παρασκευή Τσαγκούλη, Ευαγγελία Σωτηροπούλου, Πέτρος Φιλιππούσης, Οδυσσέας Κωνσταντινόπουλος, Λουκάς Θάνος</i>	
ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ	13
<i>Παντελής Τσίπας, Βασίλειος Πάτρης, Φρόσω Κωνσταντίνου, Μάριος Κωνσταντίνου</i>	
ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΡΑΔΙΟΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ	16
<i>Ευαγγελία Σωτηροπούλου, Παρασκευή Τσαγκούλη, Κωνσταντίνος Σταθόπουλος, Αννίτα Μανατάκη, Λουκάς Θάνος</i>	
Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, CYBERKNIFE, ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ	20
<i>Κοσμάς Βερίγος, Ειρήνη Σταθοχριστοπούλου, Άννα Βλάχου, Λιάννα Σιδέρη, Νικόλαος Σαλβαράς</i>	

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ

**Χ. Παπαγόρας¹, Ν. Παπανικολάου¹,
Γ. Χρυσογεράκης¹, Ε. Ζαχαριάδης¹**

¹Πνευμονολόγοι, Ευρωκλινική Αθηνών

Με την ευρεία διάδοση και ευκολία χρήσης της CT θώρακος, ο πνευμονολόγος καλείται καθημερινά να αξιολογήσει και να διαγνώσει περιφερικές οζώδεις αλλοιώσεις εντός του πνευμονικού παρεγχύματος. Και ενώ με βάση τον κλασικό ορισμό η διάμετρος του μονήρους πνευμονικού όζου στην ακτινογραφία θώρακος είναι 2-3cm, με την CT θώρακος απεικονίζονται όζοι διαμέτρου, μικρότερης των 2cm.

Εδώ και τριάντα χρόνια η βρογχοσκόπηση είναι η πρώτη ελάχιστα επεμβατική εξέταση στη διάγνωση του μονήρους πνευμονικού όζου (ΜΠΟ). Είτε από ακτινοσκοπική καθοδήγηση είτε απλώς κατόπιν μελέτης της ακτινογραφίας θώρακος ο βρογχοσκόπος οδηγεί τα εργαλεία του (λαβίδα βιοψίας, ψήκτρα ή βελόνη TBNA)¹ διαμέσου του υποτμηματικού που θεωρητικά οδηγεί στην ύποπτη περιοχή. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου ποικίλλει (18-75%) και εξαρτάται από την εντόπιση και κυρίως το μέγεθος της βλάβης δεδομένου ότι όζοι μικρότεροι των 2cm δεν απεικονίζονται πολλές φορές με την ακτινοσκόπηση. Επιπλέον μειονεκτήματα της υπό ακτινοσκόπησης διαβρογχικής βιοψίας είναι η έκθεση σε ακτινοβολία και το ότι ο βρογχοσκόπος δεν είναι σίγουρος ότι βρίσκεται εντός της βλάβης. Εναλλακτικά η βρογχοσκόπηση δύναται να γίνει υπό CT καθοδήγηση σε πραγματικό χρόνο, η μέθοδος όμως δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλής λόγω και εδώ της έκθεσης σε ακτινοβολία τόσο του ασθενούς όσο και του βρογχοσκόπου.

Η ενδοβρογχική υπερηχογραφία (ΕΥ) και η ηλεκτρομαγνητική (ΗΜ) πλοήγηση μέσω βρογχοσκόπησης είναι δύο τεχνολογίες των τελευταίων χρόνων που χρησιμοποιούνται όλο και πιο πολύ στη διαγνωστική προσέγγιση των πνευμονικών όζων.

Η ενδοβρογχική υπερηχογραφία χρησιμοποιείται για τη μελέτη της δομής του βρογχικού τοιχώματος, την υποβλεννογόνο επέκταση ή όχι ενός όγκου και την μελέτη των παραβρογχικών δομών, ενώ η κύρια ένδει-

ξη της είναι ο εντοπισμός πυλαίων και μεσοθωρακικών λεμφαδένων².

Ο εξοπλισμός περιλαμβάνει ηχογραφική κάμερα, ειδικό ανιχνευτή υπερήχων με μορφή καθετήρα που περνάει μέσα από το βρογχοσκόπιο και video-monitor για λήψη ηχογραφικών εικόνων. Υπέρλεπτοι καθετήρες-ανιχνευτές διευρύναν το φάσμα των ενδείξεων της ΕΥ. Ο καθετήρας περιβαλλόμενος από ένα πλαστικό θηκάρι προωθείται τυφλά διαμέσου του αντίστοιχου υποτμηματικού στο βρογχοπνευμονικό τμήμα στο οποίο με βάση τη CT θώρακος βρίσκεται ο όζος και αρχίζει η εξέταση. Όταν ο καθετήρας ΕΥ βρεθεί μέσα στον όζο προκύπτει μία σαφώς οριοθετημένη σκοτεινή (υπόηχη) περιοχή εντός του παρεγχύματος, το οποίο αντιθέτως έχει ασπριδερή εμφάνιση. Ο καθετήρας απομακρύνεται, το πλαστικό θηκάρι παραμένει στη θέση του και μέσα από αυτό περνάμε λαβίδα βιοψίας ή ψήκτρα. Σε αντίθετη περίπτωση ακολουθούμε γειτονική διακλάδωση βρόγχου ενδεχομένως και με τη βοήθεια ειδικού μεταλλικού οδηγού και ξαναξεκινάμε την εξέταση. Εάν το βρογχοσκοπικό τμήμα διαθέτει μηχανήμα ακτινοσκόπησης (C-arm) μπορεί να το χρησιμοποιήσει κατά τη διάρκεια των δειγματοληψιών, παρόλο που έγκυρη βιβλιογραφία τονίζει ότι η μέθοδος χωρίς ακτινοσκόπηση είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική και με όχι μεγαλύτερη επίπτωση ιατρογενούς πνευμοθώρακα σε σύγκριση με τη χρήση ακτινοσκόπησης³. Με τη τεχνική αυτή της ΕΥ μπορούν να προσεγγίσουν και όζοι μικροτέρων διαστάσεων⁴ ενώ αποφεύγεται και η έκθεση σε ακτινοβολία. Δύσκολες θέσεις για εντοπισμό είναι ο LB1 και τα βασικά τμήματα των κάτω λοβαίων (η εικόνα μπορεί να επηρεάζεται από τις κινήσεις του διαφραγμάτος).

Εάν στη CT θώρακος φαίνεται ο οδηγός προς τη βλάβη βρόγχος η επιπρόσθετη χρονική διάρκεια της βρογχοσκόπησης δεν είναι υπερβολική, η δε επιτυχία των δειγματοληψιών είναι μεγαλύτερη αν ο καθετήρας βρίσκεται εντός της βλάβης και μικρότερη εάν είναι τοποθετημένος στην παρυφή της βλάβης⁵.

Σε κέντρα με εμπειρία και μεγάλο αριθμό περιστατικών οι επιτυχείς διαγνώσεις με αυτή τη τεχνική ΕΥ κυμαίνονται από 69 έως 80%. Το κόστος για τον επεξεργαστή ΕΥ είναι κατά προσέγγιση 30.000 euro, για τον ανιχνευτή-καθετήρα 6.300 euro και μπορεί να χρησιμοποιηθεί περίπου πενήντα φορές.

Η ηλεκτρομαγνητική πλοήγηση μέσω βρογχοσκόπησης στοχεύει αποκλειστικά στην προσέγγιση περιφερικών όζων και μαζών. Βασίζεται σε εικονική βρογχοσκόπηση και σε CT εικόνες τριών διαστάσεων σε πραγματικό χρόνο. Κύριο ρόλο κατέχει ένας πλήρως καθοδηγήσιμος καθετήρας με αισθητήρα στην άκρη του. Ο τρόπος λειτουργίας του καθετήρα επιτρέπει πιο αποτελεσματική

παράκαμψη των γωνιώσεων του βρογχικού δένδρου και σε συνδυασμό με το ότι γίνεται σε πραγματικό χρόνο – πιο εκλεπτυσμένη προσέγγιση της βλάβης. Η αποτελεσματικότητα (ο καθετήρας να είναι μέσα στη βλάβη και η βιοψία να είναι διαγνωστική) κυμαίνεται μεταξύ 59% και 80% για όζους διαμέτρου 28 ± 8 mm. Το κόστος του συστήματος (Super Dimension / Bronchus System) είναι κατά προσέγγιση 130.000 euro και για το μιας χρήσης εκτεταμένο κανάλι εργασίας μέσα από το οποίο διέρχεται ο καθετήρας 800 euro.

Ενδιαφέρον είναι, ότι ο συνδυασμός των δύο μεθόδων που περιγράφηκαν (προηγείται ο εντοπισμός του όζου – στόχου με ΗΜΠ και επιβεβαιώνεται το συμπαγές της βλάβης με ΕΥ) φαίνεται να ανεβάζει την αποτελεσματικότητα στο 90%⁶.

Και οι δύο τεχνικές μπορούν να γίνουν είτε με ήπια καταστολή είτε με γενική αναισθησία και διασωλήνωση. Ο συνδυασμός παρατείνει τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης και οι κυριότερες επιπλοκές είναι η αιμορραγία και ο πνευμοθώρακας, ο τελευταίος σε ποσοστό 8-10% για τη μία όσο και για την άλλη τεχνική.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ:

Η βρογχοσκοπική προσέγγιση του μονήρους πνευμονικού όζου με διαβρογχική βιοψία υπό ακτινοσκόπηση τείνει να καταργηθεί. Η πολύπλευρης χρησιμότητας ενδοβρογχική υπερηχογραφία με τους υπέρλεπτους καθετήρες ανιχνευτές είναι αξιόπιστη επιλογή, διότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανά πάσα στιγμή κατά τη βρογχοσκόπηση, δίνει πληροφορίες για το συμπαγές ή όχι της βλάβης και ο χειριστής είναι σίγουρος ότι βρίσκεται

εντός της βλάβης. Δεν είναι όμως ακόμη real time εξέταση όπως είναι η ηλεκτρομαγνητική πλοήγηση η οποία προς το παρόν γίνεται συγκριτικά σε λιγότερα κέντρα και στοιχίζει. Ο συνδυασμός ΕΥ/ΗΜΠ ωθεί τη διαγνωστική αξία της βρογχοσκόπησης πολύ κοντά στην ευαισθησία των βιοψιών μέσω διαθωρακικής FNA και των χειρουργικών βιοψιών αποτελώντας αξιόπιστη εναλλακτική επιλογή ειδικά σε ασθενείς με ύποπτους όζους που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική βιοψία ή στους οποίους ένας πνευμοθώρακας θα ήταν επικίνδυνος (εκτεταμένο πνευμονικό εμφύσημα).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. K.Katis, E. Iglesias, E. Zachariadis, A. Rasidakis. The role of TBNA in the diagnosis of peripheral lung masses or nodules. *Eur Respiratory J* 1995, 8,963-966.
2. Udaya B.S. Prakash Bronchoscopy, other bronchoscopic techniques. ACCP Pulmonary board review 2007, 570-571.
3. F.J.F. Herth, A. Ernst, H.D. Becker. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respiratory J* 2002, 20, 972-974.
4. F.J.F. Herth, R. Eberhardt, H.D. Becker and Armin Ernst. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules. *Chest* 2006, 129, 147-150.
5. Nordak Kurimoto, Ternomi Miyazawa, Seiji Okisama and Masak: Murayama. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004, 126, 959-965.
6. Ralf Eberhardt, Multimodality bronchoscopy diagnosis of peripheral lung lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176, 36-41.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ ΥΠΟ CT ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ

**Παρασκευή Τσαγκούλη, Ευαγγελία Σωτηροπούλου,
Πέτρος Φιλιπούσης, Οδυσσέας Κωνσταντινόπουλος,
Λουκάς Θάνος**

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

Η τεχνολογική εξέλιξη της αξονικής τομογραφίας κατέστησε την ανίχνευση ακαθορίστων και μικρών, σε μέγεθος, πνευμονικών όζων εύκολη και απλή διαδικασία.

Όμως υπάρχει σαφής έλλειψη ακρίβειας στη διαφορική διάγνωση του αν πρόκειται για καλοήγη ή κακοήγη πνευμονικό όζο και έτσι προκύπτει πολλές φορές η ανάγκη λήψης ιστολογικού δείγματος. Η υπό CT καθοδήγηση, δι-αδερμική βιοψία του πνευμονικού όζου είναι μια ακριβής, ελάχιστα επεμβατική μέθοδος που οδηγεί στην τελική διάγνωσή του.

Οι πιο συνήθεις ενδείξεις για βιοψία πνευμονικού όζου υπό καθοδήγηση αξονικού τομογράφου είναι η διευκρίνιση αν πρόκειται για πρωτοπαθές καρκίνωμα, για μεταστατικό όζο ή για λοίμωξη αγνώστου αιτιολογίας.

Αρχικά τίθεται η υπόνοια καρκινώματος με βάση την ηλικία του ασθενούς, τους παράγοντες κινδύνου και τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά του όζου. Ένα θετικό, δε, PET scan ενισχύει κατά πάρα πολύ την πιθανότητα κακοήθειας

Η σωστή απόφαση για περαιτέρω χειρουργική εκτομή ή όχι της αλλοίωσης είναι το επόμενο βήμα στο οποίο συμβάλλει τα μέγιστα ο συνδυασμός της απεικόνισης του όζου με αξονική τομογραφία και η καθοδηγούμενη, υπό αξονικό τομογράφο, βιοψία.

Πρόκειται για μια αρκετά ασφαλή μέθοδο που, ουσιαστικά, τη μόνη απόλυτη αντένδειξη που έχει είναι ο μη συνεργάσιμος ασθενής, καθώς τίθεται η ασφάλειά του σε άμεσο κίνδυνο¹.

Όπως σε κάθε επεμβατική μέθοδο, έτσι και στη δι-αδερμική βιοψία των πνευμονικών όζων προηγείται προεπεμβατικός έλεγχος των υποψηφίων ασθενών που περιλαμβάνει:

- 1) Τον έλεγχο της πήκτικότητας του αίματος. Εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις για κάποια ειδική διαταραχή πήξης,

οι εξετάσεις ρουτίνας πήκτικού ελέγχου που πρέπει να γίνονται περιλαμβάνουν χρόνο προθρομβίνης (PT), χρόνο μερικής ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης (APTT) και αριθμό αιμοπεταλίων.

Αριθμός αιμοπεταλίων <50.000/ml, PT, APTT ή INR > 1,5 αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις. Σε περίπτωση λήψης βαρφαρίνης, αυτή πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 4 ημέρες πριν την επέμβαση.

- 2) Την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας. Δεδομένου ότι η συχνότερη επιπλοκή της διαδερμικής βιοψίας είναι ο πνευμοθώρακας, είναι σημαντικό να εκτιμηθεί η πνευμονική λειτουργία του ασθενούς και κατά πόσο αυτός μπορεί να υποβληθεί στην επέμβαση. Σπυρομέτρηση πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς προ της επέμβασης. Έχει βρεθεί ότι οι τιμές της μέσης προβλεπόμενης FEV₁%, της προβλεπόμενης FVC (forced vital capacity)%, και ο λόγος FEV₁/FVC είναι σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς που αναπτύσσουν πνευμοθώρακα. Ιδίως οι ασθενείς με προβλεπόμενη FEV₁ <35% θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω έλεγχο προς εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας².

- 3) Τον απεικονιστικό έλεγχο. Πριν αρχίσει η επέμβαση γίνεται αξονική θώρακος, συνήθως περιορισμένων τομών στη θέση της βλάβης, όπως αυτή φαίνεται στις προηγούμενες CT, προκειμένου να βρεθεί η καλύτερη οδός προσπέλασης και η ιδανικότερη θέση του ασθενούς. Σε περίπτωση που από την αρχική εξέταση έχει περάσει αρκετό χρονικό διάστημα ή έχει αλλάξει η κλινική κατάσταση του ασθενούς ή στην εντοπιστική CT υπάρχει διαφοροποίηση των ευρημάτων επαναλαμβάνεται εξ ολοκλήρου η εξέταση προς νέα σταδιοποίηση.

Η τεχνική λήψης βιοψίας υπό CT καθοδήγηση περιλαμβάνει αρχικά την ενημέρωση και συγκατάθεση του ασθενούς για τη διαδικασία που θα ακολουθηθεί. Στη συνέχεια γίνεται τοποθέτησή του στην κατάλληλη θέση, αναλόγως της εντόπισης του όζου, ώστε να αποφευχθεί, όσο το δυνατό, δίοδος μέσω των μεσολόβιων σχισμών, μέσω μεγάλων φυσσαλίδων (bullae) και αγγειακών δομών και να υπάρχει μικρός κίνδυνος πνευμοθώρακα ή αιμορραγίας. Καθεστηκυία θέση του ασθενούς απαγορεύεται καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμβολής από αέρα ή λιποθυμικού επεισοδίου. Ακολούθως αποστειρώνεται η περιοχή εισόδου με διάλυμα Betadine Solution και γίνεται διήθηση του υποδορίου ιστού με λιδοκαΐνη 2%. Η καταστολή του ασθενούς δεν είναι επιθυμητή καθώς πρέπει να επικοινωνεί και να συνεργάζεται ιδιαίτερα στις αναπνευστικές κινήσεις.

Κατά την προώθηση της βελόνης ο ασθενής πρέπει να κρατά την αναπνοή του. Σε περιπτώσεις βλαβών στις βάσεις των πνευμόνων, η διενέργεια βιοψίας με την αναπνοή κρα-

τημένη σε ήπια εκπνευστική φάση μπορεί να διευκολύνει τη διαδικασία. Όταν είναι δυνατό πρέπει να επιλέγεται, η είσοδος της βελόνης να γίνεται κεφαλικά του χείλους της πλευράς προς αποφυγή τραυματισμού των μεσοπλεύριων αγγείων. Για βλάβες κοντά στους πλευρικούς χόνδρους και το στέρνο, χρειάζεται προσοχή προς αποφυγή των έσω μαστικών αγγείων. Ο ασθενής επιτρέπεται να αναπνέει ήρεμα μόνο όταν η βελόνη είναι ακινητοποιημένη.

Παράγοντες που λαμβάνονται υπόψιν είναι η δυσκολία του περιστατικού, επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν, η ποιότητα του ληφθέντος δείγματος, τα χαρακτηριστικά της βλάβης και η ανάγκη για ιστολογικό, κυτταρολογικό ή μικροβιολογικό έλεγχο². Γι' αυτούς τους λόγους ο αριθμός των παρακεντήσεων μπορεί να είναι παραπάνω από ένας.

Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου λήψης βιοψίας υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου εξαρτάται, σύμφωνα με μια μελέτη, από το μέγεθος και τη θέση του όζου, ως και την ειδικότητα του χειριστή και την ειδικότητα του εργαστηρίου όπου θα εξεταστεί το δείγμα. Με βάση την ίδια μελέτη, γενικότερα, η ακρίβεια στη διάγνωση κακοήθων όζων είναι 95%, ενώ για τους καλοήθεις είναι 88%. Η ακρίβεια για όζους μικρότερους από 1,5 εκατοστό σε μέγεθος είναι 74 με 88%, και η συνολική ακρίβεια είναι 95%³.

Η επιλογή για αναρρόφηση υλικού προς κυτταρολογική εξέταση (FNA: fine needle aspiration) ή βιοψίας με βελόνη προς ιστολογική εξέταση (CNB: cutting needle biopsy) βασίζεται στην επίγνωση της διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου και των επιπλοκών της. Σε μελέτη που περιελάμβανε βιοψίες που διενεργήθηκαν με βελόνη, το υλικό ήταν επαρκές σε ποσοστό 90,5%. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου ήταν 85,7% για κακοήθεις βλάβες, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τις καλοήθεις βλάβες ανερχόταν σε 52,4%. Αντίθετα λήψη υλικού μέσω αναρρόφησης με βελόνη είχε διαγνωστική ακρίβεια 81,3% για τις κακοήθεις βλάβες και 46,7 % για τις καλοήθεις βλάβες. Η συνολική διαγνωστική ακρίβεια ήταν 75,8% για τις κακοήθειες και 71,7% για τις βιοψίες με βελόνη και για τις δια αναρρόφησης βιοψίες αντίστοιχα. Οι βιοψίες δια βελόνης (CNB) είχαν στατιστικά υψηλότερο προγνωστικό δείκτη από ότι οι αναρροφήσεις με λεπτή βελόνη (FNA) τόσο για τις καλοήθεις βλάβες όσο και για τις κακοήθειες⁴.

Σε άλλη μελέτη η συνολική διαγνωστική ακρίβεια της διαδερμικής βιοψίας με βελόνη ήταν 95%, με ποσοστά ευαισθησίας 93%, ειδικότητας 98%, αρνητικής προγνωστικής αξίας 6% και θετικής προγνωστικής αξίας 99%. Το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν 0,7% και των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων 15%. Παράγοντες που επηρέαζαν τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης ήταν αν η τελική διάγνωση αφορούσε σε κακοήθεια ή καλοήθεια (τα ποσοστά διαγνωστικής

ακρίβειας ήταν 99% και 86%, αντίστοιχα και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική) καθώς και το μέγεθος της βλάβης. Ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας για βλάβες με μέγεθος <1,5 εκ, 1,5-5 εκ και για βλάβες >5 εκ ήταν 84%, 96% και 93% αντίστοιχα με την διαφορά να είναι επίσης στατιστικά σημαντική. Το χαμηλότερο ποσοστό διαγνωστικής ακρίβειας για βλάβες >5 εκ αποδόθηκε στα αυξημένα ποσοστά νέκρωσης που χαρακτηρίζουν τις μεγαλύτερες βλάβες⁵. Επίσης αντίθετα με ότι πιστεύεται οι κοιλοποιημένες βλάβες δεν επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια της βιοψίας με βελόνη. Τα αντίστοιχα ποσοστά ανέρχονταν σε 94% για τις κοιλοποιημένες βλάβες έναντι 95% για τις μη κοιλοποιημένες⁵. Η FNA έχει διαγνωστική ακρίβεια που κυμαίνεται από 74-96% με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν βλάβες μεγαλύτερες από 1,5εκ⁶. Η δυσκολία της FNA έγκειται τον καθορισμό του τύπου μιας καλοήθους αλλοίωσης με ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας περί το 50%⁷. Φαίνεται έτσι, ότι η κυτταρολογική εξέταση είναι λιγότερο αξιόπιστη από την ιστολογική εξέταση, στον καθορισμό του κυτταρικού τύπου μιας κακοήθους αλλοίωσης και σίγουρα υπολείπεται της CNB όταν πρόκειται για καλοήθεις αλλοιώσεις^{4,5,7}.

Η χρήση βελόνων βιοψίας 18 και 20 gauge επιτυγχάνουν ποσοστά συνολικής διαγνωστικής ακρίβειας μέχρι και 95%, με ποσοστό μέχρι 99% για τις κακοήθεις βλάβες και ποσοστό μέχρι 86% για καλοήθεις βλάβες με χρήση βελόνης 21 gauge, ποσοστό αρκετά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο της FNA⁵.

Η παρουσία κυτταρολόγου κατά τη διενέργεια της FNA, προκειμένου να εκτιμήσει τη καταλληλότητα του δείγματος μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια, αλλά καθώς αυτό δεν είναι σχεδόν ποτέ εφικτό, ο ακτινοδιαγνώστης μπορεί να προχωρήσει στη διενέργεια και CNB.

Έχει βρεθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η βλάβη τόσο υψηλότερη η διαγνωστική ακρίβεια της FNA⁸. Το ίδιο έχει βρεθεί ότι ισχύει και την CNB. Η διαγνωστική ακρίβεια της βιοψίας μάλιστα έχει βρεθεί στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη για βλάβες με μέγεθος > 10mm³.

Επίσης όσο μικρότερη είναι η απόσταση της βλάβης από το σημείο εισόδου τόσο μεγαλύτερη είναι η διαγνωστική ακρίβεια της CNB. Συγκεκριμένα για απόσταση >4 εκ. η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική. Μάλιστα η απόσταση της βλάβης από το σημείο εισόδου φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου από ότι το μέγεθος της βλάβης³.

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα για κακοήθεια οφείλονται σε διάφορους παράγοντες όπως είναι η αδυναμία συνεργασίας, η παρουσία υπερκείμενης οστικής δομής, η λήψη νεκρωτικού ή πνευμονικού ιστού². Οι παράγοντες είτε είναι παρόντες είτε όχι, ανεξάρτητα από την επιλογή της μεθόδου (FNA ή CNB), αλλά τα

ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι σαφώς λιγότερα με την CB και η διαφορά αυτή έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική^{2,5}.

Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι:

- Το μέγεθος του όζου παίζει μεγάλο ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση του όζου (όσο μεγαλύτερη είναι η βλάβη τόσο υψηλότερη η διαγνωστική ακρίβεια, στατιστικά σημαντική διαφορά για βλάβες με μέγεθος >10mm)
- Η απόσταση της βλάβης από το σημείο εισόδου. Σε απόσταση >4 εκ η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική
- Η αδυναμία συνεργασίας του ασθενούς, η παρουσία υπερκείμενης οστικής δομής, η λήψη νεκρωτικού ή πνευμονικού ιστού είναι παράγοντες στους οποίους οφείλονται τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα για κακοήθεια.

Ένα ερώτημα που προκύπτει είναι ποιοι όζοι έχουν ένδειξη για λήψη βιοψίας. Κάθε νέα ή αυξανόμενη σε διαστάσεις μονήρης βλάβη που ανιχνεύεται σε απλή ακτινογραφία θώρακος, και δεν μπορεί να υποβληθεί σε βρογχοσκόπηση ή δεν μπορεί να τεθεί διάγνωση μόνο με την αξονική τομογραφία είναι ένδειξη για τη διενέργεια βιοψίας³. Κύριες αντενδείξεις για τη διενέργεια της βιοψίας αποτελούν η μη συγκατάθεση του ασθενούς και η αυξημένη αιμορραγική διάθεση (αριθμός αιμοπεταλίων <50.000 και INR > 1,5).

Υπάρχουν και άλλες σχετικές αντενδείξεις όπως, ο ατελής προεπεμβατικός έλεγχος, αν ο ασθενής πρόκειται ταξιδέψει με αεροπλάνο εντός των επόμενων 6 εβδομάδων μετά τη βιοψία, σε αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση, προηγηθείσα πνευμονεκτομή, υποψία υδατίδας κύστης, βλάβες ύποπτες για αιμορραγία (αγγειακές δυσπλασίες, ανευρύσματα) και η μη συνεργασία του ασθενούς⁹.

Επιπλοκές που μπορεί να υπάρξουν κατά τη διενέργεια διαδερμικής βιοψίας είναι η περιεστιάκη αιμορραγία, στους περισσότερους ασθενείς, η αιμόπτυση και ο πνευμοθώρακας με αναφερόμενα ποσοστά επίπτωσης στη βιβλιογραφία μέχρι και 54%¹⁰. Συγκεκριμένα επιτρεπτά ποσοστά επιπλοκών θεωρούνται για πνευμοθώρακα 20,5%, για πνευμοθώρακα που χρειάζεται παραχευτικό καθετήρα 3,1%, για αιμόπτυση σε ποσοστό 5,3% και για θάνατο ποσοστό 0,15%².

Η πιο συχνή επιπλοκή της, υπό CT καθοδήγηση, βιοψίας πνεύμονος είναι ο πνευμοθώρακας (Εικόνα 5). Εκτιμάται πως η συχνότητα του πνευμοθώρακα αυξάνεται αντιστρόφως ανάλογα με το μέγεθος του όζου και ανάλογα με τη

σοβαρότητα του πνευμονικού εμφυσήματος, αν υπάρχει. Η απόσταση της βλάβης από το σημείο διείσδυσης (βάθος) αποτελεί έναν αμφίβολο αρνητικό παράγοντα για την πρόκληση πνευμοθώρακα, σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, με διάφορες μελέτες να αναφέρουν ότι ο κίνδυνος αυξάνεται, μειώνεται ή δεν επηρεάζεται από το «βάθος» του όζου^{11,12,13,14,15}. Περισσότερες παρακεντήσεις από 2 αυξάνουν στατιστικά σημαντικά την επίπτωση του πνευμοθώρακα. Ασθενείς με FEV1 >70% έχουν στατιστικά μικρότερη επίπτωση πνευμοθώρακα από ότι ασθενείς με FEV1 < ή ίση με 70%. Επιπλέον, τα ποσοστά των περιπτώσεων πνευμοθώρακα που χρήζουν εισαγωγή παραχευτικού καθετήρα είναι σημαντικά μικρότερα για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 1 ή 2 παρακεντήσεις από ότι για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 3 παρακεντήσεις³. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με πνευμοθώρακα είναι πλευριτικό άλγος, δύσπνοια και υποξαιμία. Διεθνώς, η επιπλοκή αυτή συμβαίνει στο 20-25% των ασθενών που υφίστανται βιοψία υπό CT καθοδήγηση, οι περισσότεροι εκ των οποίων παρουσιάζουν μικρό, σταθερό, ασυμπτωματικό πνευμοθώρακα που υποχωρεί αυτόματα^{16,17}. Ένα 2-5% του συνόλου των βιοψιών πνεύμονος επιπλέκονται με συμπτωματικό ή σοβαρότερο πνευμοθώρακα που να απαιτεί αντιμετώπιση^{16,17}.

Οι περισσότεροι πνευμοθώρακες αναγνωρίζονται εντός της πρώτης ώρας αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμοθώρακα μετά από 24 ώρες από την επέμβαση

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την παρακολούθηση του ασθενούς, την αναρρόφηση δια βελόνης ή την τοποθέτηση καθετήρα αναλόγως την περίπτωση και τη σοβαρότητα του πνευμοθώρακα (>670cc)¹⁸.

Η δεύτερη πιο κοινή επιπλοκή είναι η ήπια πνευμονική αιμορραγία που συνήθως απεικονιστικά εμφανίζεται ως ground glass διήθημα πέριξ του όζου. Μπορεί να συνοδευθεί από ήπια αιμόπτυση και αφορά διεθνώς, ως επιπλοκή, ένα ποσοστό της τάξεως του 5%. Συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη και δεν απαιτεί παρά την τοποθέτηση του ασθενούς σε πλάγια θέση, ακουμπώντας στο ημιθώρακιο στο οποίο έγινε η βιοψία συνήθως επαρκεί. Σε σημαντική αιμόπτυση η αντιμετώπιση περιλαμβάνει χορήγηση οξυγόνου και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, όποτε χρειάζεται, ενώ πρέπει να ειδοποιηθούν οι κλινικοί ιατροί¹⁹.

Πολύ πιο σπάνιες επιπλοκές που μπορεί να συμβούν και αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ο αιμοθώρακας, η εμβολή αέρα, το αιμοπερικάρδιο, πνευμονία που επιπλέκεται με τη δημιουργία αποστήματος και η εμφύτευση καρκινικών κυττάρων κατά μήκος της πορείας της βελόνης²⁰.

Βιοψία δεν πρέπει να διενεργείται εντός 6 εβδομάδων

μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Χρόνια νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας

Οι ασθενείς που είναι υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί με οριακή πνευμονική λειτουργία, συνυπάρχον άλλο νόσημα ή ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι πρέπει να παραμένουν στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς που δεν πρόκειται να νοσηλευτούν μετά τη βιοψία πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο καθυστερημένης εμφάνισης επιπλοκών και δίνονται προφορικές και γραπτές οδηγίες ώστε να επιστρέψουν στο νοσοκομείο σε περίπτωση που παρουσιάσουν θωρακικό άλγος, δύσπνοια ή αιμόπτυση.

Στην περίπτωση του μικρού πνευμοθώρακα συνήθως συνιστάται ακτινογραφία θώρακος μία με δύο ώρες μετά την επέμβαση για να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες περαιτέρω εξέλιξής του. Συνιστάται επίσης αποφυγή βαριάς σωματικής κόπωσης για 2-4 ημέρες μετά τη βιοψία και απαγορεύεται η αεροπορική μετακίνηση του ασθενούς για 2 εβδομάδες. Η λήψη αντιπηκτικών, αντιαμοπεταλιακών και NSAIDs φαρμάκων επιτρέπεται μετά από 5 ημέρες.

Η διαδερμική βιοψία των πνευμονικών βλαβών είναι μια ασφαλής και ακριβής μέθοδος διάγνωσης καλοήθων ή κακοήθων βλαβών και κατέχει σημαντική θέση στην διερεύνηση κάθε μονήρους πνευμονικού όζου. Η διεξαγωγή της από έμπειρους και εξειδικευμένους ακτινοδιαγνώστες δίνει αυξημένα ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας, ευαισθησίας και ειδικότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aviram G, Schwartz DS, Meirsdorf S, Rosen G, Greif J, Graif M. Transthoracic needle biopsy of lung masses: a survey of techniques. *Clin Radiol* 2005; 60: 370-374.
2. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, Pointon K, Richardson C, Sawicka E Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003;58:920-936
3. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, Watanabe H, Ohbayashi C, Sugimura K CT-Guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy of Small (≤ 20 mm) Solitary Pulmonary Nodules *AJR* 2003; 180:1665-1669.
4. Arakawa H, Nakajima Y, Kurihara Y, Niimi H, Ishikawa T. CT-guided transthoracic needle biopsy: a comparison between automated biopsy gun and fine needle aspiration. *Clin Radiol*. 1996;51(7):503-6.
5. Yeow KM, Tsay PK, Cheung YC, Lui KW, Pan KT, Bin Chou AS. Factors Affecting Diagnostic Accuracy of CT-guided Coaxial Cutting Needle Lung Biopsy: Retrospective Analysis of 631 Procedures *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2003;14:581-588.
6. Li H, Boiselle PM, Shepard JO, Trotman-Dickenson B, McLoud TC. Diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 105-109.
7. Laurent F, Latrabe V, Vergier B et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:266-72.
8. Li H, Boiselle PM, Shepard JO, Trotman-Dickenson B, McLoud TC. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 105-109.
9. Stanley JH, Fish GD, Andriole JG, et al. Lung lesions: cytologic diagnosis by fine needle biopsy. *Radiology* 1987;162:389-91.
10. Klein JS, Salomon G, Stewart EA. Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology* 1996;198:715-20.
11. Poe RH, Kallay MC, Wicks CM, Odoroff CL. Predicting risk of pneumothorax in needle biopsy of the lung. *Chest* 1984; 85: 232-235.
12. Kazerooni EA, Lim FT, Mikhail A, Martinez FJ. Risk of pneumothorax in CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of the lung. *Radiology* 1996; 198: 371-375.
13. Garcia-Rio F, Pino JM, Casadevall J. Use of spirometry to predict risk of pneumothorax in CT-guided needle biopsy of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 20-23.
14. Ko JP, Shepard JO, Drucker EA. Factors influencing pneumothorax rate at lung biopsy: are dwell time and angle of pleural puncture contributing factors?. *Radiology* 2001; 218: 491-496.
15. Yeow KM, Su IH, Pan KT. Risk factors of pneumothorax and bleeding: multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest* 2004; 126: 748-754.
16. Yankelevitz DF, Henschke CI, Koizumi JH, Altorki NK, Libby D. CT-guided transthoracic needle biopsy of small solitary pulmonary nodules. *Clin Imaging* 1997; 21: 107-110.
17. Moore EH. Technical aspects of needle aspiration lung biopsy: a personal perspective. *Radiology* 1998; 208: 303-318.
18. Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Nishimura T. Usefulness and limitation of manual aspiration immediately after pneumothorax complicating interventional radiological procedures with the transthoracic approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 1027-1033.
19. Yankelevitz DF, Davis SD, Chiarella DA, Henschke CI. Pitfalls in CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules. *Radiographics* 1996; 16: 1073-1084.
20. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol* 2006; 59: 60-64.

ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

**Παντελής Τσίπας¹, Βασίλειος Πάτρης¹,
Φρόσω Κωνσταντίνου¹, Μάριος Κωνσταντίνου¹**

¹ Β' Θωρακοχειρουργική Κλινική ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μονήρης πνευμονικός όζος, μια μονήρης ενδοπνευμονική σφαιρική βλάβη καλώς περιγεγραμμένη, είναι ένα συνηθισμένο κλινικό πρόβλημα. Τυπικά, το συνηθέστερο ερώτημα είναι πότε η βλάβη είναι κακοήθης. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει λοιμώδεις, φλεγμονώδεις και άλλες καλοήθεις αιτιολογίες. Περίπου οι μισοί από τους πνευμονικούς όζους που παρατηρούνται στην κλινική πράξη είναι κακοήθεις. Μερικοί όζοι είναι πρωτοπαθείς όγκοι ή μεταστατικοί. Το εύρημα του πνευμονικού όζου σε μια ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς με θετικό ογκολογικό αναμνηστικό είναι συχνότερο από αυτό που υποψιαζόμαστε. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 30 % των κακοήθων νεοπλασμάτων δίνουν πνευμονική μετάσταση^{1,2}.

Η ακρίβεια της ακτινολογικής εκτίμησης με χρήση της κλασικής ακτινολογίας στη διάγνωση του μονήρους πνευμονικού όζου δεν έχει αλλάξει στα τελευταία 30 χρόνια. Η ανάλυση (Bayesian analysis) με τη χρήση διαφόρων κριτηρίων έχει χρησιμοποιηθεί για κακοήθεις διαγνώσεις, βελτιώνοντας την ακρίβεια της ακτινολογικής ερμηνείας³.

Βελτιώσεις στην τεχνολογία της αξονικής τομογραφίας (CT) έχουν επιτρέψει την ανίχνευση οζιδίων κάτω του ενός εκατοστού που είναι δυσκολότερο να διαγνωστούν ως καλοήθη ή κακοήθη⁴. Η εφαρμογή των βιολογικών ραδιοενεργών δεικτών στην ποζιτρονική τομογραφία με 18-φλουοροδοξυγλυκόζη (PET) έχει επιτρέψει μια ακρίβεια που κυμαίνεται ανάμεσα στο 77-100%, ακόμη και αν το κόστος και η διαθεσιμότητα έχουν περιορίσει την εφαρμογή της τεχνολογίας PET σε μερικά κέντρα⁵.

Ο ακριβής προ- και διεγχειρητικός εντοπισμός και χαρακτηρισμός του οζιδίου είναι κρίσιμος στο σχεδιασμό της χειρουργικής στρατηγικής. Έχουν περιγραφεί πολλαπλές τεχνικές που βοηθούν στην εντόπιση των οζιδίων, από την προεγχειρητική εντόπιση με βελόνη ή μελάνη στο διεγχειρητικό υπερηχογράφημα και την εντόπιση με γ-κάμερα⁶.

Οι ελάχιστα επεμβατικές θωρακοσκοπικές τεχνικές χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως στη διάγνωση αδιάγνω-

στων μονήρων πνευμονικών όζων στο έξω ένα τρίτο του πνευμονικού πεδίου. Αυτές οι βλάβες μπορούν εύκολα να αφαιρεθούν για διάγνωση και, αν υπάρχει ένδειξη, μπορεί να λάβει χώρα μια θεραπευτική ογκολογική χειρουργική επέμβαση. Η θωρακοσκοπική βιοψία φέρει σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θνητότητας και θνησιμότητας συγκρινόμενη με την ανοικτή θωρακοτομή για σφηνοειδή εκτομή του όζου (wedge resection)^{3,6}.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

Α) ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

Αν και τυπικά η βρογχοσκόπηση διενεργείται αμέσως πριν από όλες τις προγραμματισμένες εκτομές πνευμόνων, η απόδοσή της στη διάγνωση περιφερικών μονήρων οζιδίων είναι πολύ μικρή (< 20%) ώστε να συσταθεί ως ρουτίνα και ως η μόνη επεμβατική εξέταση στη διερεύνηση του μονήρους πνευμονικού όζου. Σε ασθενείς με άλλα πνευμονικά συμπτώματα, όπως υποτροπιάζουσες πνευμονίες ή αιμόπτυση, η βρογχοσκόπηση προτείνεται απόλυτα⁷.

Β) ΒΙΟΨΙΑ ΜΕ ΛΕΠΤΗ ΒΕΛΟΝΗ (FINE NEEDLE ASPIRATION- FNA)

Με την αύξηση της αναγνώρισης μικρότερων πνευμονικών οζιδίων συχνά μικρότερα του ενός εκατοστού σε διάμετρο, η χρήση της διαθωρακικής αναρρόφησης με λεπτή βελόνη μειώνεται. Ο σημαντικότερος περιορισμός στη λεπτή βελόνη είναι η αδυναμία να καθορίσει οριστικά μια ειδική καλοήθη διάγνωση. Σε μόνον 10-20% των περιπτώσεων αποδίδεται μια ειδική καλοήθη παθολογοανατομική διάγνωση. Αυτό οδηγεί το υπόλοιπο των ασθενών στο να απαιτούν περαιτέρω διερευνήσεις ή, τουλάχιστον συνεχή ακτινολογική παρακολούθηση⁸.

Γ) ΑΝΟΙΚΤΗ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ

Συχνά επιλέγεται ως η αρχική (και οριστική) στρατηγική διότι είναι τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική. Μελέτες υποδεικνύουν ότι αν η πιθανότητα κακοήθειας είναι σχετικά υψηλή (> 60%), η κατάλληλη θωρακοτομή είναι η αποτελεσματικότερη και λιγότερο ακριβή στρατηγική. Παρόλα αυτά, η θωρακοτομή μπορεί να λάβει χώρα σε θεωρητικά οποιοδήποτε επίπεδο του διαγνωστικού αλγορίθμου, εφόσον ο ασθενής και/η ο θεράπων ιατρός το επιλέξουν. Η χειρουργική θνησιμότητα είναι 1-4%, υψηλότερη από την αντίστοιχη της θωρακοσκόπησης. Εφόσον έχουν πρώτα χρησιμοποιηθεί άλλες στρατηγικές, η θωρακοτομή καθυστερείται αναγκαστικά σε κάποιο βαθμό, και υπάρχει η πιθανότητα η πάροδος του χρόνου να μετετρέψει μια εξαιρέσιμη βλάβη σε μη εξαιρέσιμη⁹.

ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ (VIDEO- ASSISTED THORACIC SURGERY- VATS)

Ο ακριβής προ- και διεγχειρητικός εντοπισμός και χαρακτηρισμός της φύσης του όζου είναι κρίσιμος στην απόφαση της χειρουργικής στρατηγικής. Έχουν περιγραφεί πολλαπλές τεχνικές που βοηθούν στην ταυτοποίηση των οζιδίων: προεγχειρητικός εντοπισμός με βελόνη ή χρωστική, ψηλάφηση με το δάκτυλο, φλουροσκοπήση με τη χρήση σκιαγραφικού, διεγχειρητικό υπερηχογράφημα και εντόπιση με γ-κάμερα⁶.

Η πρόοδος των ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών τεχνικών έχουν κάνει την οριστική διάγνωση περισσότερο πιθανή όταν οι πνευμονικοί όζοι είναι αρκετά μικροί. Οι βλάβες αυτές μπορούν να αφαιρεθούν εύκολα για διαγνωστικό σκοπό και, εφόσον υπάρχει ένδειξη, μπορεί να λάβει χώρα μια θεραπευτική ογκολογική χειρουργική επέμβαση. Η θωρακοσκοπική βιοψία φέρει σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θνητότητας και θνησιμότητας συγκρινόμενη με την ανοικτή θωρακοτομή για σφηνοειδή εκτομή του όζου (wedge resection)^{3,6}.

Στη θωρακοκοπήση, χρησιμοποιούνται τα ίδια κριτήρια ριζικότητας με τη ανοικτή θωρακοτομή. Τα όρια εκτομής της βλάβης και η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού σχετίζονται με την ιστολογία, το μέγεθος και την εντόπιση του οζιδίου καθώς και από την παρουσία δορυφόρων οζιδίων.^{10,11} Μη τυπική εκτομή ενδείκνυται στην περίπτωση των μικρών και περιφερικών καλοήθων οζιδίων. Στην περίπτωση πρωτοπαθούς καρκινώματος η ανατομική εκτομή είναι δεδομένη (λοβεκτομή, διλοβεκτομή, πνευμονεκτομή). Στην περίπτωση μεταστατικής βλάβης, ενδείκνυται μια εκτεταμένη μη τυπική εκτομή που περιλαμβάνει ολόκληρο το οζίδιο, ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπιση του οζιδίου, σε απόσταση εντός του υγιούς ιστού περί το ένα εκατοστό από το οζίδιο.

Η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού σχετίζεται αποκλειστικά με την ιστολογία του οζιδίου και είναι ουσιαστικός για τη σταδιοποίηση και την πρόγνωση, στην περίπτωση πρωτοπαθούς και μεταστατικού κακοήθους οζιδίου.

Έχουν ανακοινωθεί αρκετές τεχνικές που σχεδιάστηκαν και βοηθούν στη βιντεοθωρακοσκοπική εκτομή του μονήρους πνευμονικού όζου. Οι μονήρεις πνευμονικοί όζοι του έξω τριτημορίου του πνεύμονα καθώς και οι εντοπιζόμενοι εντός των μεσολοβίων σχισμών μονήρεις πνευμονικοί όζοι, μπορούν να προσεγγισθούν και να εκταμούν με τη βοήθεια της ανάγνωσης της αξονικής τομογραφίας θώρακος ως οδηγού για την τοποθέτηση των θωρακοσκοπικών τροκαρ (thoracoscopy ports). Τα τελευταία τοποθετούνται σε ένα τριγωνικό τρόπο για να

επιτρέψουν στη δακτυλική ψηλάφηση και επιθεώρηση της επιφάνειας του πνεύμονα. Η τοποθέτηση του ενός καναλιού ακριβώς πάνω από την περιοχή του όζου βοηθάει στην αναγνώριση της βλάβης. Ενδοσκοπικές συσκευές συρραφής, ειδικά συσκευές με ικανότητα να περιστρέφονται, έχουν κάνει τις θωρακοσκοπικές σφηνοειδείς εκτομές ακριβείς και εύκολες¹².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μονήρης πνευμονικός όζος δεν είναι ένα σπάνιο κλινικό πρόβλημα. Η ακριβής προ- και διεγχειρητική εντόπιση και ο χαρακτηρισμός του οζιδίου είναι κρίσιμος στον καθορισμό της χειρουργικής στρατηγικής, όμως στις περισσότερες περιπτώσεις η ιστολογία του όζου είναι προεγχειρητικά άγνωστη. Επομένως, οι χειρουργοί πρέπει να αφαιρέσουν τη βλάβη χωρίς να μπορούν να εγγυηθούν στους ασθενείς μια διαγνωστική, θεραπευτική και προγνωστική βεβαιότητα.

Παρόλα αυτά χρησιμοποιούνται πολλές τεχνικές για να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση των οζιδίων: προεγχειρητικός εντοπισμός με βελόνη ή χρωστική, ψηλάφηση με το δάκτυλο, φλουροσκοπήση με τη χρήση σκιαγραφικού, διεγχειρητικό υπερηχογράφημα και εντόπιση με γ-κάμερα⁶.

Η πρόοδος στις ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές έχει κάνει πιθανή την οριστική διάγνωση με λιγότερο επώδυνη συμμετοχή του ασθενούς και λιγότερο κοινωνικό κόστος¹³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marchevsky AM. Metastatic tumors of the lung. *Lung Biol Health Dis* 1990; 44: 231- 245.
2. Quint LE, et al. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology* 2000; 217 (1): 257- 261.
3. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I: theory. *Radiology* 1993; 186: 405- 413.
4. Munden RF et al. Small pulmonary nodules detected at CT: clinical importance. *Radiology* 1997; 202: 105- 110.
5. Gupta NC, Maloof J. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine- 8- FDG and PET. *Chest* 1996; 112: 943- 948.
6. Schwartz CD et al. VATS (video- assisted thoracic surgery) of undefined pulmonary nodules. Preoperative evaluation of videoendoscopic respectability. *Chest* 1994; 106 (5): 1570- 1574.
7. Ost D, Fein A: Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 782.
8. Swensen SJ, et al: Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73.

9. Cummings SR, et al. Managing solitary pulmonary nodules. The choice of strategy is a "close call". *Am Rev Resp Dis.* 1986; 134 (3): 453- 60.
10. Kaseda S, et al. Lobectomy with extended lymph node dissection by video- assisted thoracic surgery for lung cancer. *Surg Endosc* 1997 ; 11 (7): 703- 706.
11. Liptay MJ. Solitary pulmonary nodule: treatment options. *Chest* 1999; 116 (Suppl. 6): 517-518.
12. Hazelrigg SR, et al: Video- assisted thoracic surgery for diagnosis of the solitary pulmonary nodule. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 763.
13. Mack MJ, et al. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 825- 832.

ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΡΑΔΙΟΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ

Ευαγγελία Σωτηροπούλου, Παρασκευή Τσαγκούλη, Κωνσταντίνος Σταθόπουλος, Αννίτα Μανατάκη, Λουκάς Θάνος

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

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NHS), η χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I και II, δεδομένου ότι η γενική κατάσταση του ασθενούς και η πνευμονική του λειτουργία επιτρέπει το χειρουργείο. Η λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή είναι η επιθυμητή επέμβαση, αλλά η περιορισμένη εκτομή είναι επίσης λύση για τους ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε αυτές λόγω συνυπάρχουσας νόσου ή πνευμονικής δυσλειτουργίας. Στόχος είναι η ολική χειρουργική αφαίρεση του όγκου επί υγιών ορίων, η οποία και παρέχει την μεγαλύτερη δυνατή επιβίωση καθώς και την μεγαλύτερη δυνατή πιθανότητα ίασης. Ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο ή μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα αντιμετωπίζονται με ακτινοθεραπεία χημειοθεραπεία ή με συνδυασμό των δύο θεραπευτικών στρατηγικών.

Όσον αφορά στις μεταστάσεις στον πνεύμονα από άλλη πρωτοπαθή εστία, γενικά οι πρόγνωση της χειρουργικής τους εξαίρεσης σχετίζεται με τον τύπο του όγκου, τον χρόνο που έχει περάσει από την αρχική χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας, τον αριθμό των μεταστάσεων στον πνεύμονα, τον χρόνο διπλασιασμού του όγκου, την παρουσία εξωπνευμονικών μεταστάσεων και τέλος τη γενική κατάσταση του ασθενούς⁹⁻¹¹. Πάντως αναφέρεται πως η χειρουργική εκτομή αυτών σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να αυξήσει την επιβίωση τους¹²⁻¹⁴.

Οι θεραπευτικές προοπτικές είναι ελάχιστες για ασθενείς με σοβαρή συνοσηρότητα ή με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργείο. Η εφαρμογή του RF ablation αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία για αυτούς, δηλαδή για τους ασθενείς που πάσχουν από πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα ή από περιορισμένες πνευμονικές μεταστάσεις και οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική αντιμετώπιση είτε λόγω του προχωρημένου σταδίου της νόσου είτε λόγω της μειωμένης αναπνευστικής λειτουργικότητας είτε διότι δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν. Η χρήση του RF abla-

tion μπορεί να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με χειρουργική εκτομή, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία¹⁵⁻¹⁷.

Ενδείξεις-αντενδείξεις θερμοκαυτηρίασης καρκίνου του πνεύμονα με ραδιοσυχνότητες

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NHS), η RFA έχει ένδειξη α) σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα αρχικού σταδίου (T1-T2, N0, M0) οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση λόγω συνοδών νόσων ή σε ασθενείς που αρνούνται να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση β) σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα τελικού σταδίου γ) σε ασθενείς που υποτροπίασαν μετά από χειρουργική επέμβαση για μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα και δ) σε μεταστατικό καρκίνο στον πνεύμονα. Η RFA ακόμη ενδείκνυται για την ανακούφιση ασθενών με μεγάλους όγκους που προκαλούν συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια, αιμόπτυση ή πόνο. Τέλος μπορεί να εφαρμοστεί προκειμένου να μειώσει το μέγεθος του όγκου, ώστε να αντιμετωπιστεί πιο εύκολα με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία

Αντένδειξη για RFA γενικά αποτελούν ασθενείς στους οποίους η βλάβη απέχει <3εκ από τη πύλη, σε μεταστατική νόσο όπου δεν ελέγχεται η πρωτοπαθής εστία, σε > 3 εστίες στο ίδιο ημιθώρακιο, σε >6 μεταστατικές εστίες αμφοτερόπλευρα, αν πρόκειται για εγκυμονούσα ασθενή ή θηλάζουσα μητέρα και σε παρουσία κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής.

Τεχνική RFA

Έπειτα από την επιλογή των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε RFA, θα πρέπει να ακολουθήσει η εξατομικευμένη μελέτη που αφορά στην τεχνική εφαρμογής του RFA. Για κάθε ασθενή ξεχωριστά σχεδιάζεται ο ιδανικός χειρισμός της βλάβης, δηλαδή τόσο η προσπέλαση όσο και η εφαρμογή της θερμοκαυτηρίασης προκειμένου τα αποτελέσματα να είναι τα καλύτερα δυνατά. Επιλέγεται η πιο σύντομη ενδοπαραεγχυματική δίοδος, ώστε να αποφεύγονται οι εμφυσηματικές κύστες, οι μεσολόβιες σχισμές, τα πνευμονικά αγγεία και οι βρόγχοι. Η τεχνική της εφαρμογής RFA στον πνεύμονα γίνεται από ειδικευμένο ακτινολόγο με εμπειρία στις βιοψίες και στην RFA του ήπατος. Αρχικά επεξηγούνται στον ασθενή τα στάδια της όλης διαδικασίας και λαμβάνεται η ενυπόγραφη συγκατάθεση του. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονται σε αιματολογικές εξετάσεις πριν την έναρξη του RFA. Έλεγχος της πήξης του αίματος είναι υποχρεωτικός και οι επιτρεπτές τιμές είναι: αριθμός αιμοπεταλίων >50,000/ml και INR <1,4. Εάν λαμβάνεται θεραπευτική αγωγή με κουμαρινικά ή ασπιρίνη, αυτή έπρεπε να διακοπεί 3 ημέρες τουλάχιστον πριν από την επέμβαση. Ασθενείς μη συνεργάσιμοι, ή με διαταραχές πήξης αποκλείονται. Επίσης αποκλείονται ασθενείς με εκτεταμένο εμφύσημα καθώς και αυτοί με μονήρη πνεύμονα.

Κατά την διαδικασία της RFA χρησιμοποιούμε δύο τύπους συσκευών και ηλεκτροδίων. Η συσκευή RITA mod 1500 που διαθέτει ευθύ άκρο και 7-9 εκπτυσσόμενα επιμέρους ηλεκτρόδια και η συσκευή fogazzi mod TAG 100W που διαθέτει εκπτυσσόμενο σπινάλ ηλεκτρόδιο MIRAS RC. Πρόσφατα στο τμήμα μας εφαρμόσαμε την θερμοκαυτηρίαση με μικροκύματα με πολύ καλά αποτελέσματα. Ήταν η πρώτη εφαρμογή στην Ελλάδα. Μπορεί να εφαρμοστεί σε μεγαλύτερες βλάβες, αφού προκαλεί πιο εκτεταμένη θερμοκαυτηρίαση, ενώ ο πόνος που αισθάνεται ο ασθενής είναι μηδαμινός.

Σαράντα-πέντε λεπτά πριν την έναρξη της διαδικασίας οι ασθενείς λαμβάνουν 3 mg Lexotanil pos και 0,5 gr υδροχλωρική πεθιδίνη im. Η επέμβαση πραγματοποιείται υπό τοπική αναισθησία με ξυλοκαΐνη.

Η διαδικασία ξεκινάει τοποθετώντας τον ασθενή στην σωστή θέση, με βάση την εντόπιση της βλάβης. Εν συνεχεία λαμβάνονται διαδοχικές τόμες 5 mm για να καθοριστεί το καλύτερο δυνατό σημείο εισόδου της βελόνας. Άφου γίνει η επιλογή της θέσεως αυτής και άφου γίνει καθαρισμός της περιοχής με Betadine 10%, γίνεται έγχυση ξυλοκαΐνης στην περιοχή για τοπική αναισθησία και στην συνέχεια εισάγεται βελόνη 22 G. Με τρεις διαδοχικές τομές με τον αξονικό τομογράφο επιβεβαιώνουμε την σωστή επιλογή της θέσης. Μια μικρή τομή εφαρμόζεται με ένα χειρουργικό νυστέρι στην επιλεγμένη περιοχή για να εισέρθει η συσκευή του RFA ευκολότερα. Κατόπιν, εφαρμόζονται δύο ηλεκτρόδια διαχύσεως στην κοιλία ή στη πλάτη του ασθενούς ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης. Εν συνεχεία εισάγουμε την συσκευή διαμέσου της πιο σύντομης ενδοπαραεγχυματικής διαδρομής, ενώ ελέγχουμε την θέση της άκρης της κάθε φορά με τρεις διαδοχικές τομές των 5 mm. Εφόσον η άκρη του ηλεκτροδίου βρίσκεται επιβεβαιωμένα με τις λήψεις του αξονικού τομογράφου εντός της βλάβης, εκπύσσονται τα ηλεκτρόδια και γίνεται σύνδεση με την γεννήτρια του RFA. Η γεννήτρια ενεργοποιείται και οι επιλεγμένες παράμετροι – ισχύς, χρόνος και θερμοκρασία – τίθενται σε εφαρμογή. Η εναλλασσόμενη ενέργεια του RFA εφαρμόζεται για 15 έως 20 λεπτά προκαλώντας τοπικά αύξηση της θερμοκρασίας των ιστών περι τους 80 με 110 °C.

Όταν η όλη διαδικασία ολοκληρωθεί, ο ασθενής τοποθετείται ανάλογα, και κείτεται στη μεριά που έγινε η RFA. Το αποτέλεσμα ελέγχεται με διαδοχικές τομές και μετά από έγχυση ενδοφλεβίως σκιαγραφικού μέσου. Το follow-up γίνεται στον 1ο, 3ο, 6ο και 12ο μήνα και μετά ανά 6μηνο. Ολική νέκρωση της βλάβης θεωρείται όταν αυτή εμφανίζεται υπόπυκτη, ενώ αμέσως μετά τη θερμοκαυτηρίαση μπορεί να περιβάλλεται από άλω σκιαγραφικής ενίσχυσης. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύονται για 24 ώρες. Την επόμενη μέρα εξέρχονται από το νοσοκομείο με οδηγίες –εφόσον δεν υπήρξαν επιπλοκές.

Συζήτηση

Η RFA είναι μια εναλλακτική μέθοδος που χρησιμοποιείται περίπου 15 χρόνια για την θεραπεία των όγκων του ήπατος (πρωτοπαθών και δευτεροπαθών)^{3,4}.

Η θεραπευτική βάση της μεθόδου έγκειται στην ηλεκτρική νέκρωση (coagulation) της περιοχής που υποβάλλεται σε θερμοκαυτηρίαση¹⁸. Λόγω ακριβώς της επιτυχίας της μεθόδου και του ελάχιστα επεμβατικού χαρακτήρα της, η μέθοδος της θερμοκαυτηρίασης εφαρμόστηκε και σε όγκους άλλων οργάνων.

Η RFA μπορεί να γίνει είτε μόνη της είτε συμπληρωματικά με την εφαρμογή της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας και της χειρουργικής αφαίρεσης¹⁵⁻¹⁷. Η φτωχή αιμάτωση των κύτταρα στο κέντρο ενός νεκρωτικού όγκου, έχει αποτέλεσμα αυτά να βρίσκονται σε συνθήκες υποξίας και για αυτό το λόγο είναι ανθεκτικά στην χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία. Αυτά ακριβώς τα κύτταρα, λόγω της υποξίας και της μειωμένης αιματικής ροής, έχουν αυξημένη ευαισθησία στην θερμότητα καθώς και μειωμένη διασπορά αυτής, γεγονός που κάνει τον θερμοκαυτηριασμό ακόμα πιο αποτελεσματικό¹⁹.

Η κυστική εκφύλιση της βλάβης με άλω περιφερικής ενίσχυσης μετά το RFA υποδηλώνει και την νέκρωση της περιοχής. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μερική πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσα στην περιοχή της βλάβης στον επανέλεγχο, η θερμοκαυτηρίαση είναι μερική και υποδηλώνει υπολειμματική βλάβη ή υποτροπή. Στις περιπτώσεις αυτές μια δεύτερη εφαρμογή RFA είναι επιβεβλημένη. Επίσης σε εκείνες τις βλάβες που είτε έχουν ασυνήθηστο σχήμα είτε είναι μεγάλες, η αλλαγή θέσης και επανατοποθέτηση του ηλεκτροδίου στη βλάβη κατά την διάρκεια της ίδιας συνεδρείας είναι κάτι που πρέπει να έχει υπό όψη τον επεμβατικό ακτινολόγο. Ακόμη υπάρχει η δυνατότητα να αυξηθεί ο χρόνος εφαρμογής του RFA ή να χρησιμοποιηθούν συσκευές με περισσότερα ηλεκτρόδια – εφ' όσον η βλάβη είναι αρκετά μεγάλη για να δικαιολογεί κάτι τέτοιο- έτσι ώστε η νέκρωση να είναι καθολική με μια μόνο συνεδρεία.

Η σκίαση με μορφολογία θολής υάλου που περιβάλλει τον όγκο κατά την θερμοκαυτηρίαση θεωρείται ως πνευμονική αιμορραγία ή υπεραϊμία^{20,21} (Εικόνα 4). Για πλήρη νέκρωση, ιδανικό είναι να επιτύχουμε μια περιφερική ζώνη θολής υάλου γύρω από τον όγκο, κάτι που δεν είναι πάντα εφικτό εξαιτίας του εμφυσήματος, του μεγάλου μεγέθους του όγκου και των γειτονικών του δομών, όπως οι μεσολόβιες σχισμές, ο υπεζωκότας και τα πνευμονικά αγγεία²².

Όσον αφορά στα κλινικά αποτελέσματα, τα ποσοστά ολικής νέκρωσης είναι σαφώς ανώτερα για μικρές βλάβες διαμέτρου μικρότερης από 3 εκατοστά έναντι

των μεγαλύτερων^{23,24}. Το ίδιο αφορά και για τα ποσοστά επιβίωσης τον πρώτο χρόνο, τα οποία είναι καλύτερα για μικρές βλάβες²⁵.

Τα ποσοστά επιβίωσης για τον 1ο χρόνο μετά από RFA για ασθενείς με NSCLC αναφέρονται ότι κυμαίνονται μεταξύ 72-95% και το αντίστοιχο ποσοστό για ασθενείς με μεταστάσεις κυμαίνεται μεταξύ 84-96%²⁵⁻³¹.

Σε ολοκληρωμένη μελέτη από τον Simon και συν. που δημοσιεύτηκε το 2007, τα ποσοστά επιβίωσης για βλάβες <3εκ vs αυτών >3εκ ήταν αντίστοιχα τον 1ο χρόνο 83% vs 45%, τον 2ο χρόνο 64% vs 25%, τον 3ο χρόνο 57% vs 25%, τον 4ο χρόνο 47% vs 25% και τον 5ο χρόνο 47% vs 25%. Τα ποσοστά επιβίωσης για ασθενείς με NSCLC σταδίου I, για ασθενείς με μεταστάσεις και για ασθενείς με NSCLC σταδίου IV αναφέρονται για τον 1ο χρόνο 78% - 87% - 70%, για τον 2ο χρόνο 57% - 78% - 54%, για τον 3ο χρόνο 36% - 57% - 44%, για τον 4ο χρόνο 27% - 57% - 44% και για τον 5ο χρόνο 26% - 57% - 44% αντίστοιχα²⁵.

Το ποσοστό σοβαρών επιπλοκών κυμαίνεται μεταξύ 7-10% και των ελασσόνων μέχρι 56%^{24,25,27}. Οι σημαντικότερες επιπλοκές, όπως και κατά την διάρκεια μιας βιοψίας, αφορούν στον πνευμοθώρακα και στην αιμορραγία. Αυξημένη εμφάνιση πνευμοθώρακα σχετίζεται με κεντρική εντόπιση του όγκου, χρόνια αποφρακτική νόσο των αεραγωγών/εμφύσημα και με πολλαπλές εισαγωγές του ηλεκτροδίου²⁴.

Πνευμοθώρακας που απαιτεί σωλήνα παροχέτευσης αναφέρεται σε ποσοστό 4,4%-20%, ενώ πνευμοθώρακας αυτοπεριοριζόμενος σε ποσοστό 6%-52,6%^{23-29,32}. Αιμόπτυση μη απειλητική για τη ζωή αναφέρεται σε ποσοστό 2,7%-10,9%^{24,25,33}. Άλλες μείζονες επιπλοκές είναι η μαζική αιμορραγία, το πνευμονικό απόστημα και το βρογχοπνευμονικό συρίγγιο. Παραγωγικός βήχας με καφεοειδή πτύελα, που διαρκεί για 1-2 εβδομάδες μετά την επέμβαση, παρατηρείται σε ένα μικρό αριθμό περιπτώσεων³⁴. Ήπιος έως μέτριος πόνος είναι δυνατόν να εμφανίζεται στην πλειονότητα των ασθενών κατά τη διαδικασία²³.

Σημαντικός παράγοντας που μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι η αντιμετώπιση βλαβών που βρίσκονται πλησίον αγγειακών κλάδων. Στις περιπτώσεις αυτές, η γειτνίαση της βλάβης με τα αγγεία έχει ως αποτέλεσμα α) αφενός την υποκλοπή της θερμότητας από την αιματική ροή (το λεγόμενο "heat sink φαινόμενο), με αποτέλεσμα να υπάρχει σημαντικός κίνδυνος να μην νεκρωθεί πλήρως η βλάβη, και συνεπώς την παραμονή υπολειμματικής βλάβης ή την υποτροπή και β) τον κίνδυνο "θερμικής βλάβης"- θρόμβωσης του αγγείου. Κατά την γνώμη μας, ο κίνδυνος αυτός είναι υπαρκτός, αλλά η παρουσία αγγείου πλησίον της βλάβης δεν είναι και αποτρεπτικός παράγοντας για τη διενέργεια RFA. Όσο αφορά το πρώτο πρόβλημα πιστεύουμε ότι μπορεί να

υπερκεραστεί, με παράταση του χρόνου θερμοκαυτηρίασης. Σίγουρα είναι απαραίτητη η εμπειρία του επεμβατικού ακτινολόγου, προκειμένου να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος θερμικού τραυματισμού του αγγείου^{34,35}.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα είναι βεβαίως ενθαρρυντικά και σαφώς δείχνουν πως η RFA μπορεί να χρησιμοποιηθεί με εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς όγκους του πνεύμονα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για να μειώσει τον πόνο και για να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ανεγχείρητους όγκους του πνεύμονα. Ωστόσο και βέβαια πρέπει να υπογραμμίσουμε πως απαιτούνται μακροχρόνιες έρευνες προκειμένου να καθοριστεί ο ρόλος της RFA στην αντιμετώπιση των όγκων του πνεύμονα, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

Συμπέρασμα

Η εμπειρία ακόμη είναι μικρή για να μπορούμε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα όσο αφορά στην αξία της εφαρμογής της RFA σε κακοήθεις βλάβες του πνεύμονα. Σε καμία περίπτωση δεν αντικαθιστά την χειρουργική αντιμετώπιση, τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία. Ωστόσο φαίνεται ότι η RFA είναι ασφαλής και ελπιδοφόρα μέθοδος για ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή καρκίνο του πνεύμονα και δεν μπορούν, λόγω του προχωρημένου σταδίου της νόσου ή της μειωμένης αναπνευστικής λειτουργικότητας, ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Βέβαια όμως χρειάζεται να πραγματοποιηθούν μακροχρόνιες έρευνες προκειμένου να καθοριστεί η ευαισθησία της RFA και τα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. *Radiol Clin N Am* 2000; 38:453-470
2. Silvestri GA, Sherman C, Williams T, Leong SS, Flume P, Turrisi A. Caring for the dying patient with lung cancer *Chest* 2002; 122:1028-1036
3. Rossi S, Fornari F, Buscarini L: Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993; 8: 97-103.
4. Thanos L, Mylona S, Ptohis N, Sotiropoulou E, Pomoni A, Pomoni M. Over a decade treating hepatocellular carcinoma percutaneously with radiofrequency thermal ablation. Worldwide experience. *Arch Med Sci* 2007;3 (4):293-304
5. Thanos L, Mylona S, Pomoni M, Kalioras V, Zoganas L, Batakis N. Primary lung cancer: treatment with radio-frequency thermal ablation. *Eur Radiol* 2004; 14: 897-901
6. Kelekis AD, Thanos L, Mylona S, Ptohis N, Malagari K., Nikita A, Christodoulidou J., Kelekis N. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors with expandable needle electrodes: current status. *Eur Radiol* 2006; 16: 2471-82.

7. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, Mussot S, Stella F, Chapelier A, Dartevelle P. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Jul;130(1):136-40.
8. Billing PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Sep;122(3):548-53
9. Regal AM, Reese P, Antkowiak J, Hart T, Takita H. Median sternotomy for metastatic lung lesions in 131 patients. *Cancer* 55(6): 1334-1339, 1985.
10. Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE: Surgery for pulmonary metastasis: a 20-year experience. *Annals of Thoracic Surgery* 38(4): 323-330, 1984.
11. Pass HI: Treatment of metastatic cancer to the lung. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th Edition, 1993, pp 2186-2200.
12. Conilla C, Gimferrer JM, Marruecos J, Domínguez JD. Clinical outcome after surgical resection of lung metastases from melanoma. *Clin Transl Oncol* (2007) 9:48-52
13. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G. Does Surgical Resection of Pulmonary Metastases of Head and Neck Cancer Improve Survival? *Ann Surg Oncol* vol. 15, 2915 - 2926, 2008
14. Jaklitsch MT; Mery CM; Lukanich JM; Richards WG Bueno R; Swanson SJ; Mentzer SJ; Davis BD; Allred EN; Sugarbaker DJ; Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Apr;121(4):657-67
15. Sano Y, Kanazawa S, Mimura H, Gobara H, Hiraki T, Fujiwara H, Yamane M, Toyooka S, Oto T. A novel strategy for treatment of metastatic pulmonary tumors: radiofrequency ablation in conjunction with surgery. *Date H. J Thorac Oncol.* 2008 Mar;3(3):283-8.
16. Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S, Ready N, Ng T, Donat W, Mayo-Smith WW. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2006 Mar;129(3):738-45.
17. Ahmed M, Goldberg SN. Combination radiofrequency thermal ablation and adjuvant IV liposomal doxorubicin increases tissue coagulation and intratumoural drug accumulation. *Int J Hyperthermia.* 2004 Nov;20(7):781-802. Review.
18. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000;88:2452-2463
19. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities—part II. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1135-1148
20. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radiofrequency energy. *Radiology* 2000; 217:633–646
21. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, McCloud TC. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung. *Acad Radiol* 1995;2:776-784
22. Jin GY, Lee JM, Lee YC, Han YM, Lim YS. Primary and secondary lung malignancies treatment with percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with follow-up helical CT. *AJR* 2004; 183:1013-1020
23. Akeboshi M, Yamakado K, Nakatsuka A, Hataji O, Taguchi O, Takao M, Takeda K. Percutaneous Radiofrequency ablation of lung neoplasms: initial therapeutic response. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:463-470
24. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, Lee YC, Chung GH, Han YM, Lee SY, Kim CS. Percutaneous Radiofrequency Ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: Preliminary report. *Radiology* 2004; 230:125-134
25. Simon CJ, Dupuy DE, Di Petrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW. Pulmonary Radiofrequency Ablation: Long-term Safety and Efficacy in 153 Patients. *Radiology:* 2007; 243:(1):268-275
26. Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, Tanigawa N, Nakatsuka A, Takaki H, Takao M, Inoue Y, Kanazawa S, Inoue Y, Sawada S, Kusunoki M, Takeda K. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Unresectable Lung Metastases in Patients with Colorectal Cancer: A Multicenter Study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:393–398
27. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, Tajiri N, Sakurai J, Date H, Mimura H, Kanazawa S. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer: Midterm Results in 27 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:1264–1269
28. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, Tajiri N, Sakurai J, Date H, Mimura H, Kanazawa S. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: Results in 20 nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:1306-12
29. Ambrogi MC, Lucchi M, Dini P, Melfi F, Fontanini G, Faviana P, Fanucchi O, Mussi A. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumours: results in the mid-term. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; 30:177—183
30. Pennathur A, Luketich JD, Abbas G, Chen M, Fernando HC, Gooding WE, Schuchert MJ, Gilbert S, Christie NA, Landreneau RJ. Radiofrequency ablation for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:857-64
31. Thanos L, Mylona S, Pomoni M, Athanassiadi K., Theakos N., Zoganas L, Batakis N.. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and metastatic lung Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 30(5):797-800
32. Ambrogi MC, Dini P, Melfi F, Mussi A. Radiofrequency Ablation of Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer *J Thorac Oncol.* 2007; 2(1):2–3
33. Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, Fujiwara T, Kagawa S, Mimura H, Dendo S, Mukai T, Fujiwara H, Iguchi T, Hyodo T, Shimizu N, Tanaka N, Hiraki Y. Thoracic tumors treated with CT-guided Radiofrequency Ablation: Initial experience. *Radiology* 2004; 231:850-857
34. Dupuy DE, Mayo-Smith WW, Abbot GF, Di Petrillo T. Clinical applications of Radio-Frequency tumor ablation in the thorax. *RadioGraphics* 2002; 22:259-269
35. Thanos L, Mylona S, Giannoulakos N, Ptohis N, Galani P, Pomoni M. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Tumors in Contact with the Aorta: Dangerous and Difficult but Efficient: A Report of Two Cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2008) 31:1205–1209

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, CYBERKNIFE, ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ

**Κοσμάς Βερίγος¹, Ειρήνη Σταθοχριστοπούλου²,
Άννα Βλάχου³, Λιάνα Σιδέρη⁴,
Νικόλαος Σαλβαράς¹**

¹Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Επιστημονικός Υπεύθυνος Τμήματος
Ρομποτικής Ακτινοχειρουργικής, Cyberknife ΙΑΤΡΟΠΟΛΙΣ

²Ακτινοθεραπευτής-Ογκολόγος, Τμήμα Ρομποτικής Ακτινοχειρουργικής,
Cyberknife ΙΑΤΡΟΠΟΛΙΣ

³Ιατρός, Τμήμα Ρομποτικής Ακτινοχειρουργικής, Cyberknife

⁴Ακτινοφυσικός, Τμήμα Ρομποτικής Ακτινοχειρουργικής, Cyberknife

Με τη ρομποτική στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με Cyberknife, (δηλαδή με την στοχευμένη χορήγηση μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας με φωτόνια από γραμμικό επιταχυντή) επιτυγχάνουμε μεγάλα ποσοστά τοπικού ελέγχου σε νεοπλάσματα, με την μικρότερη δυνατή τοξικότητα στους γύρο φυσιολογικούς ιστούς. Στο συγκεκριμένο άρθρο παρουσιάζεται ο τρόπος θεραπείας και τα αποτελέσματα για 114 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοχειρουργική με Cyberknife από το Μάρτιο του 2007 έως το Μάρτιο του 2009. Από τους ασθενείς αυτούς, 16 είχαν πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα, 35 είχαν πνευμονικές μεταστάσεις, 51 υποτροπή μετά από εξωτερική ακτινοθεραπεία και 12 υπεβλήθησαν σε θεραπεία με Cyberknife σε συνδυασμό με εξωτερική ακτινοθεραπεία (3DCR ή IMRT). Οι ασθενείς παρακολουθούνται από ένα έως 24 μήνες με μέσο χρόνο τους 14 μήνες. Από αυτούς το 67% είχαν πλήρη ακτινολογική ανταπόκριση (σε αξονική τομογραφία θώρακος) 20% μερική ανταπόκριση, 8,5% σταθερή νόσο και 4,5% δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς ανέχτηκαν την θεραπεία χωρίς εμφάνιση άμεσων παρενεργειών βαθμού III ή IV κατά WHO.

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πιο θανατηφόρα νεοπλασία. Υπολογίζεται ότι 219,440 νέα περιστατικά θα διαγνωστούν και 159390 άνδρες και γυναίκες θα πεθάνουν από καρκίνο του πνεύμονα στις ΗΠΑ το 2009. Μόνο το 15% των περιστατικών αυτών θα είναι εν ζωή, πέντε ή περισσότερα χρόνια μετά τη διάγνωση¹.

Το 80% των περιστατικών αυτών πάσχει από μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Από αυτά μόνο το 15 με 20 % διαγιγνώσκете σε αρχικό στάδιο. Στους ασθενείς

αυτούς η θεραπεία επιλογής παραμένει η χειρουργική εξαίρεση με 5-ετή επιβίωση μεταξύ 60 με 80%².

Δυστυχώς πολλοί ασθενείς δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση, για ιατρικούς λόγους ή γιατί αρνούνται. Γενικά μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, με σοβαρά καρδιαγγειακά νοσήματα, ή σοβαρή αναπνευστική δυσλειτουργία, έχουν αυξημένη εγχειρητική νοσηρότητα. Σαν αποτέλεσμα πάνω από το 50% αυτών θα πεθάνουν σε ένα χρόνο³.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών γίνεται με ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ή συνδυασμό τους. Η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς αυτούς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, κυμαίνεται μεταξύ 10 και 30 %^{4,5}. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της δόσης ακτινοθεραπείας με την επιβίωση αλλά και τον τοπικό έλεγχο της νόσου όταν βέβαια η αυξημένη δόση ακτινοθεραπείας μπορεί να δοθεί με ασφάλεια⁶.

Εισαγωγή

Το 1995 (Blomgren et al.) αναφέρονται οι πρώτες επιτυχείς εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής σε εξωκρανιακές περιοχές, συμπεριλαμβανωμένων και των πνευμόνων⁷. Οι πρώτες εφαρμογές ακτινοχειρουργικής έγιναν από τον καθηγητή Leksell με το Gamma Knife στο τέλος της δεκαετίας του '50 με χαρακτηριστικά την γεωμετρική ακρίβεια και την απότομη πτώση της δόσης στα όρια του στόχου θεραπείας. Όμως με την τεχνική αυτή δεν μπορούσαν να αντιμετωπιστούν βλάβες κάτω από τον 2° αυχενικό σπόνδυλο. Ο Blomgren πρώτος περιέγραψε την χρήση ενός στερεοτακτικού πλαισίου με μία συσκευή ακινητοποίησης για εφαρμογή εξωκρανιακής ακτινοχειρουργικής. Την εποχή εκείνη βέβαια λόγω της αδυναμίας απευθείας παρατήρησης της μετακίνησης του όγκου κατά την διάρκεια της αναπνοής εφαρμόστηκαν αρκετά μεγάλα περιθώρια στο σχεδιασμό θεραπείας ούτως ώστε να συμπεριλαμβάνεται στο πεδίο θεραπείας ο όγκος, καθ' όλη την διάρκεια της μετακίνησης. Αργότερα ο Timmerman εφαρμόζοντας αντίστοιχη τεχνική, χρησιμοποίησε τροποποιημένο γραμμικό επιταχυντή για την θεραπεία ιατρικώς ανεγχείρητων ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σταδίου I. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ανταπόκριση 87% (πλήρης 27%)⁸. Σε άλλη μελέτη (Wulf et al.) βρέθηκε ότι το 92% ασθενών με αντίστοιχη νόσο στον πνεύμονα εμφάνισαν τοπικό έλεγχο της νόσου, με επιβίωση στο ένα έτος: 52% με το 60 % να μην έχει στοιχεία συστηματικής προόδου της νόσου [9] Με βάση τα πολύ καλά αποτελέσματα αυτών, καθώς και άλλων μελετών ξεκινήσαμε τον Μάρτιο του 2007, την θεραπεία ασθενών με Ca πνεύμονα με ρομποτική στερεοτακτική ακτινοχειρουργική με Cyberknife χρησιμοποιώντας την μέθοδο εντοπισμού και παρακολούθησης της κίνησης του όγκου λόγω αναπνοής, Synchrony^{®10-14}.

Η μέθοδος εντοπισμού Synchrony® επιτρέπει την ακριβέστερη παρακολούθηση της κίνησης του όγκου λόγω αναπνοής, την μείωση του ποσοστού ακτινοβόλησης φυσιολογικού ιστού γύρω από την νεοπλασματική μάζα και συνεπώς την μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών από την θεραπεία.

Υλικό - Μέθοδος

Επιλογή ασθενών και εκτίμηση νόσου

Πριν από την αποδοχή για θεραπεία, ακτινοθεραπευτής ογκολόγος και πνευμονολόγος εκτιμούν τον ασθενή. Η εκτίμηση αυτή βασίζεται στο ιστορικό, σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό, σε πρόσφατες αξονικές θώρακος, άνω-κάτω κοιλίας, αναπνευστική λειτουργία, PET/CT, αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, καρκινικούς δείκτες, κτλ. Ασθενείς με πρωτοπαθές νεόπλασμα των πνευμόνων υποβάλλονται σε θεραπεία όταν έχουν τεχνικά εξαιρέσιμη χειρουργικά νόσο αλλά καθίστανται ανεγχείρητοι λόγω ιατρικών προβλημάτων (μικρά αναπνευστικά αποθέματα, καρδιακή δυσλειτουργία ή χρόνια καρδιακή νόσος, πνευμονική υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακή νόσος κτλ.) ή επειδή αρνούνται να χειρουργηθούν. Συνείνεση θεραπείας λαμβάνεται πριν από την θεραπεία από όλους τους ασθενείς. Από την θεραπεία δεν αποκλείονται ασθενείς που λαμβάνουν άλλες αντινεοπλασματικές θεραπείες όπως χημειοθεραπεία, κτλ. Συμπερασματικά σε πρωτοπαθή νεοπλάσματα πνευμόνων ακολουθούνται οι ενδείξεις ακτινοχειρουργικής που καθορίζονται σε διεθνή πρωτόκολλα κυρίως της RTOG (Radiation Therapy Oncology Group): Ιστολογικά ή κυτταρολογικά καθοριζόμενος μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα.

- Σταδιο I ή II σύμφωνα με το σύστημα TNM: T1, N0, M0
- T2 (≤ 5 cm), N0, M0
- T3 (≤ 5 cm), N0, M0 (σε επαφή με το θωρακικό τοίχωμα) κτλ¹⁵.

Διαδικασία προετοιμασίας και θεραπεία

Πριν από την θεραπεία 3 με 5 μικροί χρυσοί δείκτες (fidusials) εισάγονται με την βοήθεια βελόνας και υπό έλεγχο με αξονικό τομογράφο, μέσα στην νόσο. Αυτή η διαδικασία που εκτελείται στη βάση του εξωτερικού ασθενή, διαρκεί λιγότερο από μία ώρα.

Μία εβδομάδα μετά την τοποθέτηση των χρυσών δεικτών ο ασθενής έρχεται στο κέντρο, τοποθετείται σε ένα ειδικό υλικό που διατηρεί το σώμα του σε συγκεκριμένη θέση. Στην συνέχεια γίνεται αξονική τομογραφία θώρακα και όποια άλλη απεικονιστική εξέταση κρίνεται αναγκαία για την απεικόνιση του όγκου, μαγνητική τομογραφία, PET/CT κτλ. Ο ασθενής αναχωρεί.

Οι εικόνες που λαμβάνονται εισάγονται στο σύστημα σχεδιασμού θεραπεία και οι γιατροί της ομάδας ακτινοχει-

ρουργικής σε συνεργασία με τους εξειδικευμένους φυσικούς του κέντρου εκπονούν το πλάνο θεραπείας και καθορίζονται, ο στόχος θεραπείας, οι κρίσιμες δομές της περιοχής, η δόση θεραπείας, το πόσες συνεδρίες θα απαιτηθούν.

Όταν ολοκληρωθεί το πλάνο θεραπείας ο ασθενής επανέρχεται και υποβάλλεται στην θεραπεία διάρκειας 40 λεπτών έως μίας ώρας.

Καθ όλη τη διάρκεια θεραπείας το ρομποτικό σύστημα με την χρήση του συστήματος εντοπισμού Synchrony® παρακολουθεί την κίνηση του όγκου (fidusials) και την αναπνευστική λειτουργία και αυτοδιορθώνεται ούτως ώστε πάντα η δέσμη θεραπείας να παρακολουθεί τον όγκο. Η απόκλιση της θεραπείας με Cyberknife σε σχέση με τον σχεδιασμένο όγκο είναι τα τάξης των τριών με πέντε δεκάτων του χιλιοστού.

Αποτελέσματα

Από το Μάρτιο του 2007 έως το Μάρτιο του 2009, 114 ασθενείς με καρκίνο στον πνεύμονα αντιμετωπίστηκαν με ακτινοχειρουργική με Cyberknife. Από τους ασθενείς αυτούς 16 είχαν πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα, 35 είχαν πνευμονικές μεταστάσεις, 51 υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία και εξωτερική ακτινοθεραπεία, 12 υπεβλήθησαν σε θεραπεία με Cyberknife σε συνδυασμό με εξωτερική ακτινοθεραπεία (3DCR ή IMRT). Οι ασθενείς παρακολουθούνται από ένα έως 24 μήνες με μέσο χρόνο τους 14 μήνες με αξονική τομογραφία θώρακος, 2 μήνες μετά και αξονική ή PET/CT στους επόμενους, ανά 3 μην, έλεγχους. Θεωρούμε ότι η υπό θεραπεία μάζα απαντάει πλήρως στην θεραπεία όταν εξαφανίζεται στον επανέλεγχο, μερική όταν εμφανίζεται μικρότερη της αρχικής, σταθερή όταν παραμένει στις ίδιες διαστάσεις και πρόοδο νόσου όταν παρά την θεραπεία αυξάνει στο επόμενο FU.

Από όλους τους ασθενείς, 76 είχαν πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία (67%), 23 εμφάνισαν μερική ανταπόκριση (20%), 10 εμφάνισαν σταθερότητα νόσου (8,5%) και 5 δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (4,5%). Όλοι οι ασθενείς ανέχτηκαν την θεραπεία χωρίς εμφάνιση παρενεργειών βαθμού III ή IV κατά WHO. Πίνακας 1

Πρωτοπαθείς νεοπλασίες - Αρχικά στάδια της νόσου

Αντιμετωπίστηκαν 16 ασθενείς με NSCLC. 5 ασθενείς ήταν σταδίου IA (T1,N0,M0), 8 σταδίου IB (T2,N0,M0) και 4 σταδίου IIB (T3,N0,M0). Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα δοσολογικά σχήματα που εξαρτώνταν από το μέγεθος των όγκων και την σχέση τους με γειτονικές κρίσιμες ανατομικές δομές. Από τους 16 ασθενείς 12 έλαβαν 60 Gy σε 3 συνεδρίες, 3 ασθενείς έλαβαν 45 Gy σε 3 συνεδρίες, και ένας 30 Gy σε 1 συνεδρία. Όλοι οι ασθενείς σταδίου

Πίνακας 1. Συνοπτικά αποτελέσματα θεραπείας με Cyberknife σε νεοπλάσματα στον πνεύμονα.

	Αρχική θεραπεία NSCLC T1,T2, T3 {θωρακικό τοίχωμα} N0, M0			Μεταστάσεις (11 με πολλαπλές εστίες)	Υποτροπές μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία (17 με πολλαπλές εστίες)	Συνδυασμός με εξωτερική RT	114 ασθενείς
	T1 :5	T2:8	T3:4				
Ασθενείς	16			35/46 εστίες	51/56 εστίες	12	114 ασθενείς
Άνδρες / Γυναίκες	9/7			19/16	29/22	8/4	
Ηλικία	81 χρ. (57-91)			67 χρ. (37-86)	68 χρ. (46-83)	74 χρ. (54-87)	
Δόσεις	45-60 Gy			30-60 Gy	45-60 Gy	60-66 Gy	
Συνεδρίες	3			1-3	3	3	
Ισοδοσιακή	60-58 %			67-84 %	62-80 %	75-86 %	
Ανταπόκριση πλήρης	T1	T2	T3	22 ασθενείς/ 29 εστίες	32 ασθενείς (6 με πολλαπλές εστίες)	8 ασθενείς	76 ασθενείς
Ανταπόκριση Μερική	5	6	3	9 ασθενείς/ 13 εστίες	8 ασθενείς (6 με πολλαπλές εστίες)	4 ασθενείς	23 ασθενείς
Σταθερή νόσος	0	1	1	3 ασθενείς/ 3 εστίες	7 ασθενείς (3 με πολλαπλές εστίες)	0	10 ασθενείς
Πρόοδος Νόσου	0	0	0	1 ασθενής/ 1 εστία	4 ασθενείς (2 με πολλαπλές εστίες)	0	5 ασθενείς

T1 εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση. Σε επανέλεγχο, 14 μηνών, κατά μέσο όρο, μόνο ένας εμφάνισε πρόοδο νόσου με εμφάνιση θετικών λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο (σε PET/CT). Από τους 11 ασθενείς με νόσο T2 και T3 οι 9 έδειξαν πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία και 2 μερική. Από τους ασθενείς αυτούς σε παρακολούθηση 14 μηνών, 4 εμφάνισαν πρόοδο νόσου, τρεις με εμφάνιση νόσου σε λεμφαδένες μεσοθωρακίου και ένας με εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων-εγκεφαλικών.

Πνευμονικές Μεταστάσεις

35 ασθενείς με 46 πνευμονικές μεταστάσεις (11 με πολλαπλές εστίες) αντιμετωπίστηκαν με ρομποτική ακτι-

νοχειρουργική με Cyberknife. Από αυτούς 22 ασθενείς (29 εστίες) είχαν πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία. 9 ασθενείς παρουσίασαν μερική ανταπόκριση στην θεραπεία (13 εστίες). 3 ασθενείς παρουσίασαν σταθερότητα νόσου (3 εστίες). 1 ασθενής εμφάνισε πρόοδο νόσου (1 εστία) με αύξηση διαστάσεων. Οι ασθενείς της ομάδας αυτής αντιμετωπίστηκαν με δοσολογίες ανάλογες με αυτές των ασθενών της προηγούμενης ομάδας. Πίνακας 2

Θεραπεία σε ασθενείς με υποτροπή μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία

51 ασθενείς αφού υπεβλήθησαν σε χημειο - ακτινοθεραπεία εμφάνισαν υποτροπή ή εμμένουσα νόσο με 56

Πίνακας 2. Πνευμονικές μεταστάσεις.

	Ασθενείς/ Εστίες	Πλήρης ανταπόκριση (CR)	Μερική αντα- πόκριση (PR)	Σταθερή νόσος	Πρόοδος Νόσου	Περενέργειες Grade I –II (ακτινική πνευμονίτιδα)	Παρενέρ- γειες Grade III - V	Υποτροπές
	35/46 (14 με πολλα- πλής εστίες)	22	9	3	1	6	0	5
Ca Μαστού	14	9	4	1	0	3	0	2
Ca πνεύμονα	11	5	3	2	1	1	0	2
Ca παχέως εντέρου	8	7	1	0	0	2	0	1
Μελάνωμα	2	1	1	0	0	0	0	0

Πίνακας 3. ασθενείς με υποτροπή μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία.

Ασθενείς /Εστίες	Εν Ζωή (FU 18 μήνες)	Πλήρης ανταπόκριση (CR)	Μερική ανταπόκριση (PR)	Σταθερή νόσος	Πρόοδος Νόσου	Παρενέργειες Grade I –II (ακτινική πνευμονίτιδα)	Παρενέργειες Grade III - V	Υποτροπές	Απομακρυσμένες Μεταστάσεις
51/56 (16 με πολλαπλές εστίες)	41	32(63%)	8	7	4	11	0	8	12

πνευμονικές εστίες (17 με πολλαπλές εστίες) και αντιμετωπίστηκαν με ρομποτική ακτινοχειρουργική με Cyberknife. Χρησιμοποιήθηκαν 3 δοσολογικά σχήματα. Για εστίες στην περιφέρεια 60 Gy σε 3 συνεδρίες, για εστίες στο μεσοθωράκιο 45 Gy σε 3 συνεδρίες, και για πολύ μικρές περιφερικές και μονήρεις εστίες 30 Gy σε 1 συνεδρία. Από τους ασθενείς αυτούς σε παρακολούθηση κατά μέσο όρο 18 μηνών 32 ασθενείς (6 με πολλαπλές εστίες) είχαν πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία. 8 ασθενείς παρουσίασαν μερική ανταπόκριση στην θεραπεία (6 με πολλαπλές εστίες). 7 ασθενείς παρουσίασαν σταθερότητα νόσου (3 με πολλαπλές εστίες). 4 ασθενείς εμφάνισαν πρόοδο νόσου (2 με πολλαπλές εστίες) με αύξηση διαστάσεων. Πίνακας 3

Θεραπεία με Cyberknife σε συνδυασμό με κλασική ακτινοθεραπεία

12 ασθενείς με NSCLC με θετικούς λεμφαδένες (N1ή N2) λόγω αναπνευστικής νόσου, αντιμετωπίστηκαν με κλασική ακτινοθεραπεία με γραμμικό επιταχυντή και προσαύξηση δόσης στην αρχική περιφερική πνευμονική εστία με ρομποτική ακτινοχειρουργική με Cyberknife. Από τους ασθενείς αυτούς 8 εμφανισαν πλήρη υποχώρηση της νόσου και 4 μερική. 14 μήνες μετά την θεραπεία 10 είναι εν ζωή. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (2 ηπατικές εστίες και ένας εγκεφαλικές)

Παρενέργειες

Η κύρια παρενέργεια που εμφανίστηκε λόγω της θεραπείας ήταν ελαφρά αδυναμία. Εμφανίστηκε σύντομα μετά την θεραπεία και η διάρκεια της ήταν λίγες ημέρες έως το πολύ 2 εβδομάδες. Είκοσι τρεις ασθενείς

εμφάνισαν τοπικού χαρακτήρα στη περιοχή θεραπείας, ακτινική πνευμονίτιδα βαθμού I/II. Μόνο δύο, εμφάνισαν πνευμονίτιδα βαθμού III και ένας χρειάστηκε νοσηλεία, στεροειδή και οξυγόνο για 5 ημέρες.

Συνοψίζοντας

Πρωτοπαθής καρκίνος πνεύμονα

Ασθενείς σε αρχικά στάδια της νόσου που δεν μπορούν να χειρουργηθούν μπορούν να έχουν μια θεραπευτική επιλογή όπως η ρομποτική ακτινοχειρουργική με cyberknife με στοχο την θεραπεία. Τα αποτελέσματα της εφαρμογής ακτινοχειρουργική με συστήματα βασισμένα σε γραμμικούς επιταχυντες είναι πολύ ενθαρυντικά. Η χρήση της χορήγησης μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας, με βιολογικό ισοδύναμο (BED) πάνω από 100 Gy σε λίγες συνεδρίες (hyperfractionation) αυξάνει τον τοπικό έλεγχο, τον ελεύθερο νόσου χρόνο και τελικά την επιβίωση σε σχέση με την κλασική ακτινοθεραπεία. Πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν την δράση της ακτινοχειρουργικής στα νεοπλάσματα αυτά. Σε αναδρομική μελέτη 70 ασθενών με T1 και T2 μή μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα δόθηκαν 60 Gy σε 3 συνεδρίες. Με χρόνο παρακολούθησης 18 μηνών παρατηρήθηκε τοπικός έλεγχος της νόσου σε ποσοστό 95%. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 32 μήνες και η συνολική επιβίωση 55 % για 2 χρόνια¹⁶.

Πνευμονικές Μεταστάσεις

Για την oligομεταστατική νόσο από εξωθωρακικές νεοπλασίες το διεθνές κέντρο πνευμονικών μεταστάσεων (International Registry of Lung Metastases) αναφέρει ότι μετά από πλήρη αφαίρεση των μεταστάσεων η επιβίωση ανέρχεται στο 36% στα 5 χρόνια και στα 26 % στα 10

Πίνακας 4. Cyberknife σε συνδυασμό με κλασική ακτινοθεραπεία

Ασθενείς /Εστίες	Πλήρης Ανταπόκριση (CR)	Μερική ανταπόκριση (PR)	Παρενέργειες Grade I –II (ακτινική πνευμονίτιδα)	Παρενέργειες Grade III - V	Υποτροπές	Εν Ζωή	Απομακρυσμένες Μεταστάσεις
12	8	4	6	2	1	10	3

χρόνια. Όπως στα πρωτοπαθή νεοπλάσματα και στις υποτροπές, όλοι οι ασθενείς δεν είναι δυνατό να χειρουργηθούν. Ο Wulf et al.⁹ αναφέρει ότι σε 41 ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις μη δυνάμενοι να χειρουργηθούν εφαρμόστηκε ακτινοχειρουργική. Ο τοπικός έλεγχος με δόσεις σχετικά χαμηλές (3 X 10 Gy, 3 X 12–12.5 Gy ή 1 X 26 Gy) ήταν 80% ένα χρόνο μετά την θεραπεία και αυξήθηκε σημαντικά μετά από αύξηση της δόσης. Η συνολική επιβίωση έφτασε το 85% τον 1 χρόνο και το 33% τον δεύτερο, Στην συγκεκριμένη μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία σοβαρή οξεία ή απώτερη παρενέργεια.

Υποτροπή NSCLC

Η τοπική υποτροπή μετά από ακτινοθεραπεία αποτελεί πρόκληση όταν σκεφτόμαστε επανακτινοβολήση. Ο Okamoto et al.¹⁵ αναφέρει απάντηση σε 14 από 18 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανακτινοβολήση με κλασική ακτινοθεραπεία. Η συνολική επιβίωση ήταν 43% σε ένα χρόνο και 27% μετά από 2 χρόνια. Με την τοξικότητα να είναι υψηλή με εμφάνιση πνευμονίτιδας και οισοφαγίτιδας. Χρησιμοποιώντας όμως τεχνικές ακτινοχειρουργικής οι Kramer et al.¹⁸ μείωσαν κατά πολύ μεγάλα ποσοστά τις παρενέργειες αυτές

Τοξικότητα

Ο όγκος του ακτινοβοληθέντος πνευμονικού παρεγχύματος έχει άμεση σχέση με την εμφάνιση πνευμονίτιδας. Αν ο όγκος του πνεύμονα που λαμβάνει πάνω από 20 Gy (V20) είναι πάνω από 38%, η πιθανότητα τοξικότητας αυξάνει δραματικά¹⁹.

Η σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας αυξάνει ακόμα περισσότερο τη πιθανότητα ανάπτυξης ακτινικής πνευμονίτιδας²⁰.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Cyberknife η πιο συχνή παρενέργεια εμφανίστηκε μόνο η αδυναμία. στους ασθενείς μας 23 ασθενείς εμφάνισαν ακτινική πνευμονίτιδα βαθμού I/II. Μόνο δύο ασθενείς εμφάνισαν πνευμονίτιδα βαθμού III και ένας χρειάστηκε νοσηλεία, στεροειδή και οξυγόνο για 5 ημέρες.

Συμπέρασμα

Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, τόσο τα διεθνή όσο και του κέντρου μας δείχνουν ότι η ρομποτική ακτινοχειρουργική με Cyberknife είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος για την αντιμετώπιση κακοηθών στον πνεύμονα. Ο όγκος του πνευμονικού παρεγχύματος που ακτινοβολείτε (αλλά και των άλλων κρίσιμων δομών της περιοχής) είναι πολύ κάτω από τα συνιστώμενα διεθνή όρια. Η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίζεται και τα αποτελέσματα θα δημοσιευτούν, ελπίζοντας να συμβάλουν στην περαιτέρω καλύτερη αντιμετώπιση ασθενών με νεοπλασίες του πνεύμονα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_single/sect_01_table.01.pdf
2. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. *Chest* 1992; 101:1013–1018.
3. McGarry RC, Song G, des Rosiers P, et al. Observationonly management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002; 121:1155–1158.
4. Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41:1–11.
5. Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB, et al. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:149–154.
6. Narayan S, Henning GT, Ten Haken RK, et al. Results following treatment to doses of 92.4 or 102.9 Gy on a phase I dose escalation study for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:79–88.
7. Blomgren H, Lax I, Naslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34:861–870.
8. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124:1946–1955.
9. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:186–196.
10. McGarry RC, Papiez L, Williams M, et al. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1010–1015.
11. Nyman J, Johansson KA, Hulten U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer—mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* 2006; 51:97–103.
12. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi institutional study. *Cancer* 2004; 101:1623–1631.
13. CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months. Brown et al. 2007. Miami researchers show that image-guided robotic stereotactic radiosurgery of lung tumors with the CyberKnife System in medically inoperable patients with early non-small-cell lung cancer (NSCLC) achieves excellent local disease control with limited toxicity to surrounding tissues and, in many cases, might be curative for patients for whom surgery is not an option.
14. Radical stereotactic radiosurgery with real-time tumor motion tracking in the treatment of small peripheral lung tumors. Collins et al 2007. Georgetown researchers used the CyberKnife System to deliver 45–60 Gy in 3 fractions to small tumors (including some metastatic tumors) in the outer lung, resulting in 83% local control and 84% overall survival at 12 months.

15. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I/II Non-Small Cell Lung Cancer. 2004
16. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124:1946–1955. { Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4833–4839.
17. Okamoto Y, Murakami M, Yoden E, et al. Reirradiation for locally recurrent lung cancer previously treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:390–396.
18. Kramer GW, Gans S, Ullmann E, et al. Hypofractionated external beam radiotherapy as retreatment for symptomatic non-small-cell lung carcinoma: an effective treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:1388–1393.
19. Marks LB. Dosimetric predictors of radiation-induced lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:313–316.
20. Gopal R, Tucker SL, Komaki R, et al. The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:106–113
21. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1106–1111.

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 λακτόζη 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.** Υπερευαίσθησια στη ροφλουμιλάστη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1). Μέτρια ή σοβαρή ήπιατική 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, ινφλιζιμμάμπη, 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 συνενώς 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 φλουβοξαμίνη 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 γαλακτικής 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 φανοβοδιεστεράση 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 κετοконаζόλη 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 φλουβοξαμίνη 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, φαινοτοϊνης) 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 αιθυνολοιστραδιόλη, 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 εμφανίστηκαν 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 ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ 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-Strae 2, D-78467 Konstanz, Γερμανία. **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.** EU/110/636/001-003. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ.** 5 Ιουλίου 2010. Λεπτομερή 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			Υπερευαίσθησια	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Γυναικομαστία
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 Γνωστή) Πνευμονία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος	Γαστρίτιδα, έμετος, γαστροοσφαιρική 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 σπασμοί 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.