

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΑΝΙΚΕΤΑΣΤΕΣ
ΑΠΟΣΤΡΟΦΙΑΣΤΕΣ
ΑΝΑΠΥΣΤΕΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΔΑΚΤΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



025000200055



61/152
610
XAP
2009

A

401

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

ΑΝΤΙΣΤΡΩΦΟ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ

ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ

ΑΝΤΙΣΤΡΩΦΟ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ

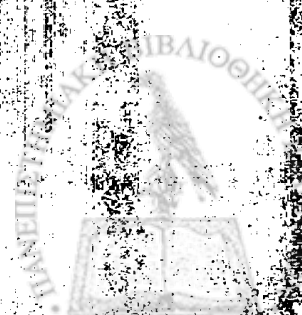
ΟΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΑΓΙΩΤΕΣ ΕΤΗΣΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ

ΑΓΓΛΙΚΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Η. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

&

ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ ΣΕΦΕΡΙΑΔΗΣ

ΟΙ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΧΑΡΙΤΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2002



15

9/2003



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

(Ν. 5343/1932, άρθρο 202§ 2.)



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Στάυρος Η. Κωνσταντόπουλος
Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΜΕΛΗ

Κωνσταντίνος Σεφεριάδης
Καθηγητής Βιολογικής Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Παναγιώτα-Άννα Δαλαβάγκα
Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σταύρος Η. Κωνσταντόπουλος
Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Επαμεινώνδας Τσιάνος
Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μωϋσής Ελισάφ
Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Μπουραντάς
Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Σεφεριάδης
Καθηγητής Βιολογικής Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Άγγελος Ευαγγέλου
Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Παναγιώτα-Άννα Δαλαβάγκα
Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο σκοπός του παρόντος βιβλίου είναι να παρουσιάσει με απλά λόγια τις βασικές αρχές της Φυσικής. Το βιβλίο αυτό είναι γραμμένο για τους μαθητές των Γυμνασίων και των Λυκείων, αλλά και για όλους εκείνους που θέλουν να μάθουν τα μυστήρια της Φύσης.

Η Φυσική είναι η επιστήμη που μελετάει τα φαινόμενα της φύσης, από την κίνηση των σωμάτων μέχρι την δομή της ύλης. Στο βιβλίο αυτό θα βρούμε την εισαγωγή στην κλασική μηχανική, την ηλεκτρομαγνητική και την οπτική. Η μελέτη της Φυσικής είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε τον κόσμο που μας περιβάλλει.

Στην Χριστίνα

Αυτά τα χρόνια που γράφω αυτό το βιβλίο, η Χριστίνα είναι η μεγάλη μου ελπίδα. Είναι η κόρη μου και η αγαπημένη μου μαθήτριά μου. Το βιβλίο αυτό είναι αφιερωμένο στην Χριστίνα, γιατί είναι η δύναμη που με εμπνέει να συνεχίσω να γράφω.

Η Φυσική είναι μια επιστήμη που αλλάζει τον τρόπο που βλέπουμε τον κόσμο. Από την εποχή των αρχαίων Έλλήνων μέχρι σήμερα, οι φυσικοί έχουν ανακαλύψει πολλά μυστήρια της φύσης. Το βιβλίο αυτό είναι γραμμένο με απλά λόγια, αλλά με ακρίβεια, για να βοηθήσει τους μαθητές να κατανοήσουν τα βασικά αρχές της Φυσικής.

Η Φυσική είναι η επιστήμη που μελετάει τα φαινόμενα της φύσης. Στο βιβλίο αυτό θα βρούμε την εισαγωγή στην κλασική μηχανική, την ηλεκτρομαγνητική και την οπτική. Η μελέτη της Φυσικής είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε τον κόσμο που μας περιβάλλει.

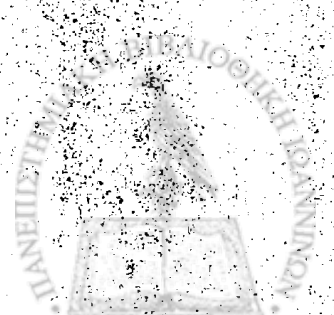
Το βιβλίο αυτό είναι γραμμένο με απλά λόγια, αλλά με ακρίβεια, για να βοηθήσει τους μαθητές να κατανοήσουν τα βασικά αρχές της Φυσικής. Η μελέτη της Φυσικής είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε τον κόσμο που μας περιβάλλει.

Η Φυσική είναι η επιστήμη που μελετάει τα φαινόμενα της φύσης. Στο βιβλίο αυτό θα βρούμε την εισαγωγή στην κλασική μηχανική, την ηλεκτρομαγνητική και την οπτική. Η μελέτη της Φυσικής είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε τον κόσμο που μας περιβάλλει.

Το βιβλίο αυτό είναι γραμμένο με απλά λόγια, αλλά με ακρίβεια, για να βοηθήσει τους μαθητές να κατανοήσουν τα βασικά αρχές της Φυσικής. Η μελέτη της Φυσικής είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε τον κόσμο που μας περιβάλλει.

Η Φυσική είναι η επιστήμη που μελετάει τα φαινόμενα της φύσης. Στο βιβλίο αυτό θα βρούμε την εισαγωγή στην κλασική μηχανική, την ηλεκτρομαγνητική και την οπτική. Η μελέτη της Φυσικής είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε τον κόσμο που μας περιβάλλει.

Το βιβλίο αυτό είναι γραμμένο με απλά λόγια, αλλά με ακρίβεια, για να βοηθήσει τους μαθητές να κατανοήσουν τα βασικά αρχές της Φυσικής. Η μελέτη της Φυσικής είναι απαραίτητη για να κατανοήσουμε τον κόσμο που μας περιβάλλει.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος του πνεύμονος αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και ενοχοποιείται για τους περισσότερους θανάτους εν συγκρίσει με τους καρκίνους προσάτη, μαστού και γαστρεντερικού συστήματος.

Η νόσος είναι συνήθως προχωρημένη τοπικά ή συστηματικά την ώρα της διάγνωσης και μόνο το 25% των ασθενών δύναται να χειρουργηθούν.

Οι προσπάθειες για την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα με στόχο την προσφορά ριζικής χειρουργικής θεραπείας σε περισσότερους ασθενείς και την μείωση της θνητότητας της νόσου άρχισαν την δεκαετία του 1970.

Τα τελευταία χρόνια οι πρόοδοι που σημειώθηκαν - στον καθορισμό των ομάδων υψηλού κινδύνου, στη βελτίωση των απεικονιστικών ενδοσκοπικών μεθόδων αλλά και στην εφαρμογή τοπικών θεραπευτικών μεθόδων - αναζωπύρωσαν την ελπίδα πρώιμης διάγνωσης και την πιθανότητα επόμενης θεραπείας.

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν μέσω της συνδυασμένης χρήσης Κ.Δ. να προσπαθήσουμε να αυξήσουμε την διαγνωστική ευαισθησία στον καρκίνο του πνεύμονα αλλά και γενικότερα στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθειας-κακοήθειας και επομένως να συμβάλλουμε στην προσπάθεια για πρώιμη διάγνωση των κακοηθειών του θώρακα.

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στην Πνευμονολογική Κλινική του Π.Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων σε συνεργασία με το Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας του Π.Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων.

Θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω τον σεβαστό δάσκαλο, από τα φοιτητικά μου ακόμη χρόνια, Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Σταύρο Κωνσταντόπουλο, ο οποίος είχε και την επίβλεψη και καθοδήγηση της διατριβής. Του εκφράζω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη γιατί εκτός από την τιμή που μου έκανε να μου αναθέσει το συγκεκριμένο θέμα, με παρότρυνε και με ενθάρρυνε ώστε να την ολοκληρώσω.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Βιολογικής Χημείας κ. Κωνσταντίνο Σεφεριάδη για την ουσιαστική συνεισφορά του στο σχεδιασμό των ερευνητικών εργασιών και την επωφελή κριτική του.

Τον κ. Μιλτιάδη Βασιλείου, Αναπληρωτή Καθηγητή Πνευμονολογίας, ευχαριστώ θερμά για την βοήθειά του στο κεφάλαιο της Στατιστικής Ανάλυσης.

Ευχαριστώ θερμότατα τον Βιοχημικό κ. Γεώργιο Κολιό για την εποικοδομητική συνεργασία του στο σχεδιασμό και την εκπόνηση του εργαστηριακού σταδίου αλλά και την πολύτιμη βοήθειά του στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Ευχαριστώ τους νοσηλευτές του Βρογχοσκοπικού Τμήματος της Πνευμονολογικής Κλινική του Π.Π.Γ.Ν.Ιωαννίνων για την βοήθειά τους στη συλλογή των δειγμάτων.

Την κα. Ελένη Πρεβεζιάνου ευχαριστώ ιδιαίτερα για την παρέμβασή της στην τελική διαμόρφωση του κειμένου της διατριβής.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελ.
<u>I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	
1.1. Επιδημιολογία καρκίνου πνεύμονα	11
1.2. Ιστολογικοί τύποι καρκίνου πνεύμονα	12
1.3. Αιτιολογία καρκίνου πνεύμονα	12
1.4. Ακτινογραφικές εκδηλώσεις	13
1.5. Κλινική εικόνα	14
1.6. Σταδιοποίηση καρκίνου πνεύμονα	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	
2.1. Ακτινολογική διερεύνηση καρκίνου πνεύμονα	21
2.1.α. Ακτινογραφία θώρακα	21
2.1.β. Αξονική τομογραφία θώρακα (CT scanning)	22
2.1.γ. Μαγνητική τομογραφία θώρακα (MRI)	24
2.2. Κυτταρολογική πτυέλων	26
2.3. Βρογχοσκόπηση	26
2.4. Διαδερμική βιοψία δια βελόνης (TTNA)	30
2.5. Παρακέντηση και βιοψία υπεζωκότα	31
2.6. Θωρακοσκόπηση	32
2.7. Μεσοθωρακοσκόπηση	32



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΠΡΩΪΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

3.1.	Ακτινογραφία θώρακα και κυτταρολογική πτυέλων ως εργαλεία πρώϊμου ελέγχου	35
3.2.	Φθορίζουσα βρογχοσκόπηση (Light induced fluorescence endoscopy – LIFE)	37
3.3.	Βρογχοσκοπική υπερηχογραφία	39
3.4.	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)	40
3.5.	Πτητικά οργανικά συστατικά στον εκπνεόμενο αέρα	41
3.6.	Ανίχνευση ογκογονιδίων και ογκοπρωτεϊνών	42
3.7.	ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (Κ.Δ.)	45
3.7.1.	Πληθυσμιακή έρευνα για πρώϊμη διάγνωση	47
3.7.2.	Διάγνωση	47
3.7.3.	Διάκριση ιστολογικού τύπου	49
3.7.4.	Πρόγνωση	49
3.7.5.	Παρακολούθηση χειρουργικής θεραπείας	50
3.7.6.	Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και πρόβλεψη επιδείνωσης ή υποτροπής	51
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ	53



II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	70
1.1.	Εισαγωγή	70
1.2.	Υλικό και μέθοδοι	70
1.2.1.	Ομάδες ασθενών	70
1.2.2.	Βρογχοσκόπηση	71
1.2.3.	Μέτρηση καρκινικών δεικτών	75
1.3.	Στατιστική Ανάλυση	79
2.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	79
2.1.	Κατανομή των Κ.Δ. σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις	79
2.2.	Υπολογισμός των Κ.Δ. με χρήση νέων (Home Made) θετικών τιμών	83
2.3.	Χρήση των Κ.Δ. σαν επικουρικό διαγνωστικό εργαλείο της βρογχοσκόπησης	85
3.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	87
	α. Χρήση ΚΔ στον καρκίνο πνεύμονα. Ανασκόπηση προηγούμενων μελετών	87
	β. Η αξία των ΚΔ σαν διαγνωστικό εργαλείο επικουρικό της βρογχοσκόπησης.	
	Συσχέτιση της μελέτης μας με προηγούμενες	95
4.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	98
5.	SUMMARY	99
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ	100



I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια επιδημική πάθηση και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η πραγματικά πρώιμη διάγνωση του, εξασφαλίζει υψηλότερες πιθανότητες επιβίωσης του ασθενούς. Ασθενείς με στάδιο I καρκίνο πνεύμονα έχουν 40-80% πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης. Αντιθέτως η θνητότητα αυξάνεται δραματικά σε πιο προχωρημένα στάδια.

Πρώιμη διάγνωση της νόσου και αντιμετώπιση της προϋποθέτει :

1. Παρατεταμένη προκλινική φάση της νόσου
2. Διαθέσιμη τεχνολογία που να ανιχνεύει αυτή την προκλινική φάση.
3. Αποτελεσματικές παρεμβάσεις όταν η νόσος αναδεικνύεται.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει μια παρατεταμένη προκλινική φάση στην οποία κλώνοι ενδοβρογχικών κυτταρικών πληθυσμών αθροίζουν γενετικές μεταλλαγές που οδηγούν προοδευτικά σε περισσότερο κακόηθες και διηθητικό στάδιο. Όμως ούτε ο αριθμός των μεταλλαγών, ούτε οι συνδυασμοί αυτών, ούτε η σειρά των γεγονότων (αν αυτή υπάρχει) είναι γνωστά· αποτελούν όμως ελκυστικό τομέα έρευνας αφού η κατανόηση τους μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη ανάδειξη και παρεμβάσεις παρόλο που προς το παρόν η έρευνα αυτή έχει αποτύχει κυρίως όσον αφορά τη συστηματική παρακολούθηση πληθυσμών υψηλού κινδύνου.

Η χρήση φθορίζουσας βρογχοσκόπησης, ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας, χαμηλής δόσης βρογχοσκοπικής υπερηχογραφίας, καρκινικών δεικτών έχει αυξήσει τη διαγνωστική ευαισθησία και έχει βελτιώσει τη δυνατότητα εντοπισμού βλαβών πρώιμου σταδίου.

Συνοπτικά οι μελλοντικές προκλήσεις στο πεδίο έρευνας για πρώιμη διάγνωση του καρκίνου πνεύμονα περιλαμβάνουν:

1. Καλύτερη αναγνώριση και ομαδοποίηση των πληθυσμών υψηλού κινδύνου που θα μετέχουν σε προγράμματα πρώιμου ελέγχου.
2. Προηγμένη τεχνολογία που να βελτιώνει τη διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα της κυτταρολογικής πτυέλων.



3. Βελτίωση των τεχνικών εντοπισμού ενδοβρογχικών βλαβών (π.χ. εξέλιξη της φθορίζουσας βρογχοσκόπησης σε συνδυασμό με μικρότερης διαμέτρου βρογχοσκόπια ώστε να εντοπίζονται περιφερικές βλάβες).
4. Ενίσχυση της χρήσης ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας θώρακα σαν τρόπο ασφαλούς, γρήγορης, ευαίσθητης, ειδικής και προσιτής μεθόδου πρώιμης διάγνωσης (το μεγάλο κόστος μπορεί να μετριαστεί όταν η εξέταση χρησιμοποιείται πιο μαζικά).
5. Ανάπτυξη και βελτίωση τεχνικών τοπικής θεραπείας.

Ερωτήσεις όπως : πως θα πρέπει να αντιμετωπιστεί καλύτερα μια σοβαρή δυσπλασία ή ένα καρκίνωμα *in situ* θα απαντηθούν καλύτερα μόνο όταν ο αριθμός αυτών των βλαβών γίνει μεγαλύτερος και όταν η φυσική ιστορία τους κατανοηθεί καλύτερα.

Η συνδυασμένη εφαρμογή νέων τεχνικών και η καλύτερη αναγνώριση των πληθυσμών υψηλού κινδύνου τα τελευταία 15 χρόνια είναι ενθαρρυντικές ώστε να υπάρχει συνέχεια στην έρευνα για την πρώιμη διάγνωση και ίσως κάποτε αποτελεσματική θεραπεία.

Στο πλαίσιο αυτό από την πλευρά μας, εστίασαμε στη συνδυασμένη χρήση βρογχοσκόπησης και καρκινικών δεικτών με σκοπό να αυξήσουμε τη διαγνωστική ευαισθησία στον καρκίνο πνεύμονα και να βοηθήσουμε γενικότερα στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθειας-κακοήθειας που συχνά είναι ασαφής. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι οι καρκινικοί δείκτες (Κ.Δ.) έχουν θέση στην διερεύνηση των παθήσεων του θώρακα με τους περιορισμούς ότι θα χρησιμοποιούνται σαν συνδυασμός επιλεγμένων δεικτών και πάντα σαν επικουρικό της βρογχοσκόπησης εργαλείο.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ



1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι παγκοσμίως ο πιο συχνός καρκίνος σήμερα. Το 1985 υπολογίστηκαν 896.000 νέων περιπτώσεων καρκίνου πνεύμονα (11,8% όλων των νέων κακοηθειών) και ο αριθμός αυξάνεται με ρυθμό 0,5% ανά χρόνο (1,2). Το 61% των περιπτώσεων αφορά στις αναπτυγμένες χώρες.

Το 1996 είχαν υπολογιστεί 177.000 νέων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα στις ΗΠΑ και 158.700 θάνατοι από καρκίνο πνεύμονα (3).

Είναι παγκοσμίως ο πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες (17,6% στο σύνολο των νέων κακοηθειών). Έχει την πρώτη θέση σε όλες τις περιοχές της Ευρώπης, πρώην Σοβιετικής Ένωσης, Αμερικής, Αυστραλίας, Νέας Ζηλανδίας, Ασίας, Πολυνησίας (2).

Στην Ευρωπαϊκή κοινότητα αριθμεί το 21% όλων των περιπτώσεων καρκίνου στους άνδρες (4) και αποτελεί αιτία θανάτου για το 29% των θανάτων από καρκίνο γενικά. Οι αντίστοιχες τιμές για τις γυναίκες στην Ευρωπαϊκή κοινότητα είναι χαμηλότερες κατά 4 και 8% αντίστοιχα.

Έτσι φαίνεται ότι η επίπτωση είναι 4-8 φορές υψηλότερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες. Για τις γυναίκες είναι η πέμπτη πιο συχνή αιτία καρκίνου με ανοδική όμως τάση.

Παρ' όλα αυτά όμως, ο καρκίνος πνεύμονα είναι σε μεγάλο βαθμό προλαμβανόμενη πάθηση εφ' όσον ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας είναι το κάπνισμα και ακολουθούν σε πολύ μικρότερο βαθμό βιομηχανικοί και ατμοσφαιρικοί ρύποι, ακτινοβολία, λοιμώξεις, πνευμονική ίνωση, γενετικοί παράγοντες και ίσως και ανοσολογικοί παράγοντες.



1.2. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

1. Πλακώδες καρκίνωμα
2. Αδενοκαρκίνωμα
3. Βρογχοκυψελιδικό αδενοκαρκίνωμα
4. Αδενοπλακώδες (adenosquamous) αδενοκαρκίνωμα
5. Μεγαλοκυτταρικό αδιαφοροποίητο
6. Pleomorphic (πολυμορφικό) / sarcomatoid (σαρκοματοειδές) καρκίνωμα
7. Τυπικό καρκινοειδές
8. Άτυπο καρκινοειδές
9. Μικροκυτταρικό
10. Μικροκυτταρικό μικτό
11. Μεσοθηλίωμα

Βασιζόμενη στην ταξινόμηση της W.H.O (Π.Ο.Υ.) (5) --

1.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

1. **Κάπνισμα:** Είναι ο πιο σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας. Αυτό στηρίζεται στα εξής :

α. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μεγαλύτερη επίπτωση (4-10 φορές μεγαλύτερη) σε καπνιστές απ' ότι σε μη καπνιστές (6). Επιπλέον 17% των καρκίνων πνεύμονα μη καπνιστών αποδόθηκαν σε παθητικό κάπνισμα στην παιδική ηλικία και την εφηβεία (7).

β. Αναγνώριση δυνητικά καρκινογόνων και προκαρκινογόνων παραγόντων στον καπνό του τσιγάρου (8,9) όπως : πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες,, νιτροζαμίνες, πολώνιο-210, αρσενικό.

γ. Κυτταρολογική και ιστολογική ανάδειξη βρογχικής και επιθηλιακής ατυπίας στους καπνιστές (10, 11).

2. **Άλλες εισπνεόμενες οργανικές και ιδιαίτερα ανόργανες ουσίες:** νικέλιο, χρώμιο, πυρίτιο, βηρύλιο, κάδμιο και ιδιαίτερα ο αμιάντος.



Ο σχετικός κίνδυνος για μη καπνιστές εκτεθέντες σε αμιάντο είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με μη καπνιστές μη εκτεθέντες (12).

3. **Ακτινοβολία:** Η έκθεση γίνεται είτε από εξωτερική πηγή είτε από εισπνοή ραδιενεργού παράγοντα (π.χ. radium 226 (13) - εργάτες ορυχείων).

4. **Πνευμονική ίνωση:** Ο όρος καρκίνωμα ουλώδους ιστού (scar carcinoma) αναφέρεται σε καρκινώματα πνεύμονα που αναπτύσσονται σε εντοπισμένες περιοχές πνευμονικής ίνωσης. Οι ινώδεις ουλές φαίνεται ότι σχετίζονται παθογενετικά με την ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα (14) αν και η βάση αυτής της συσχέτισης δεν είναι ξεκάθαρη. Ίσως να ευθύνεται η επιθηλιακή μεταπλασία και υπερπλασία που είναι παρούσες στη διάχυτη ίνωση.

5. **Γενετικοί παράγοντες:** Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου πνεύμονα. Φαίνεται ότι ενδοκυττάρια ένζυμα (π.χ. cyt. P-450) ευοδώνουν και ενεργοποιούν περιβαλλοντικά καρκινογόνα (15,16).

6. **Ανοσολογικοί παράγοντες:** Αρκετές ανοσολογικές διαταραχές έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Π.χ. η σχέση βοηθητικών/κατασταλτικών (helper/suppressor) λεμφοκυττάρων είναι μειωμένη σε βαρείς καπνιστές (17) και η λεμφοκυτταρική κυτταροτοξικότητα είναι μειωμένη σε ασθενείς με αμιάντωση (18). Επίσης είναι αυξημένη η επίπτωση καρκίνου πνεύμονα σε ασθενείς με λεμφώματα (19) και άτομα οροθετικά για HIV (20).

14. ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Εξαρτώνται από το μέγεθος και την ανατομική θέση της βλάβης.

1. Οι όγκοι που βρίσκονται στο παρέγχυμα και δεν σχετίζονται με τους μεγαλύτερους αεραγωγούς δίνουν εικόνα μονήρους όζου ή μάζας με ή χωρίς κοιλότητα.

2. Οι όγκοι που ξεκινούν από υποτμηματικούς ή μεγαλύτερους αεραγωγούς δίνουν εκτός της εικόνας τους και την εικόνα των συνεπειών της απόφραξης του βρόγχου απ' τον όγκο όπως :

α. αποφρακτικής πνευμονίας και ατελεκτασίας (21)



- β. τοπική διαταραχή στον πνευμονικό όγκο και την αιματική ροή
- γ. βλεννώδεις ενσφηνώσεις
- δ. πάχυνση βρογχικού τοιχώματος (22,23)
3. Κυψελιδικό πρότυπο (βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα)
4. Διόγκωση πύλης μονόπλευρα (24)
5. Διόγκωση μεσοθωρακίου (είτε από μεταστάσεις σε λεμφαδένες ή από απ' ευθείας διήθηση απ' τον γειτονικό όγκο (24)
6. Νεοπλάσματα κορυφής πνεύμονα (Pancoast's tumor) (25)
7. Υπεζωκοτική συμμετοχή με πλευριτική συλλογή συνήθως αποτέλεσμα είτε απευθείας διήθησης απ' τον όγκο είτε λεμφικής απόφραξης από μεταστάσεις σε πυλαίους και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες.
8. Οστική συμμετοχή από απευθείας διήθηση ή μεταστάσεις (26)
9. Διαφορα άλλα ευρήματα σπανιότερα όπως :
- διαφραγματική παράλυση (από διήθηση του φρενικού νεύρου)
 - αμφοτερόπλευρα παρεγχυματικά οζίδια από αιματογενείς μεταστάσεις
 - διάχυτο ή εντοπισμένο δικτυοοζώδες πρότυπο από λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση.

1.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

α. Βρογχοπνευμονικές εκδηλώσεις

Μερικές φορές δύσπνοια ή συμπτώματα λοίμωξης (27, 28)

- ασυμπτωματικοί 10%
- βήχας 75%
- αιμόπτυση 50%.

β. Εξωπνευμονικές ενδοθωρακικές εκδηλώσεις

1. πλευριτικό άλγος και δύσπνοια από διήθηση του υπεζωκότα από τον όγκο
2. καρδιακός επιπωματισμός από διήθηση του περικαρδίου (29)
3. σ. άνω κοίλης φλέβας (30)
4. βράχος φωνής από διήθηση του λαρυγγικού νεύρου
5. δυσφαγία (31)



Οι όγκοι της κορυφής (Pancoast' s tumor) εκδηλώνονται με πόνο και δυσκινησία στον ώμο και το άνω άκρο, οίδημα του άνω άκρου και σύνδρομο Horner' s.

γ. Εξωθωρακικές μεταστατικές εκδηλώσεις

από λεμφαδένες, εγκέφαλο, οστά, κοιλιά

δ. Εξωθωρακικές μη μεταστατικές εκδηλώσεις-παρανεοπλασματικά σύνδρομα

1. νευρομυϊκές εκδηλώσεις σε 5% των περιπτώσεων (32, 33)
2. μυοπαθητικό σύνδρομο (Lambert-Eaton syndrome και πολυμυοσιτιδα)
3. περιφερική νευροπάθεια (π.χ. ψευδο-ειλεός, νευρογενής κύστη) (32, 34)
4. παρεγκεφαλιδικές διαταραχές (αταξία, ίλιγγος, νυσταγμός δυσαρθρία) (35)
5. υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (36)

ε. Ενδοκρινικές και μεταβολικές εκδηλώσεις

1. Cushing's syndrom (37)
2. εικόνα ανάλογη υπερπαραθυρεοειδισμού (38,39)
3. απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (36)
4. αυξημένη έκκριση γοναδοτροπινών (40)
5. έκκριση καλσιτονίνης (41)

ζ. Αγγειακές και αιματολογικές εκδηλώσεις

1. μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα
2. λευκοκυττάρωση (42)

η. Νεφρικές εκδηλώσεις

σπειραματονεφρίτιδα (πρωτεϊνουρία, αιματουρία) (43)



1.6. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Πίνακας 1 (43)

Ταξινόμηση	Περιγραφή
T	Πρωτοπαθής όγκος
T1S-	Καρκίνωμα in-situ
T1	Όγκος διαμέτρου $\leq 3\text{cm}$ περιβαλλόμενος από πνευμονικό παρέγχυμα ή σε επαφή με τον σπλαχνικό υπεζωκότα, χωρίς ενδείξεις διήθησης πιο κεντρικού λοβαίου βρόγχου. Σπανιότερα ταξινομούνται σαν T1 και όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους των οποίων η διήθηση φθάνει μέχρι το βρογχικό τοίχωμα. Αυτοί οι όγκοι αναγνωρίζονται ιστοπαθολογικά και μπορεί να εντοπίζονται σε κύριο βρόγχο ή να είναι $< 2\text{cm}$ μακριά από την τρόπιδα.
T2	Όγκος διαμέτρου $> 3\text{cm}$ που ή διηθεί τον σπλαχνικό υπεζωκότα ή προκαλεί ατελεκτασία και αποφρακτική πνευμονίτιδα στην περιοχή της πύλης και χωρίς να αφορά αυτή ολόκληρο πνεύμονα. Βρογχοσκοπικά είναι ορατός στο επίπεδο λοβαίου, ενδιάμεσου ή και κύριου βρόγχου αλλά τουλάχιστον 2cm περιφερικά της τρόπιδας.
T3	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με απευθείας διήθηση του θωρακικού τοιχώματος, διαφράγματος, μεσοθωρακικού υπεζωκότα, περικαρδίου ή όγκος μέσα σε κύριο βρόγχο εγγύτερα των 2cm απ' την τρόπιδα αλλά χωρίς διήθηση της τρόπιδας και χωρίς ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονία ολόκληρου πνεύμονα.
T4	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί το μεσοθωράκιο με την καρδιά, μεγάλα αγγεία τραχεία, οισοφάγο, σπονδυλικά σώματα, τρόπιδα. Επίσης σαν T4 ταξινομείται και όγκος που προκαλεί κακοήθη πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή ή όγκος με δορυφορικά αυτού οζίδια στον σύστοιχο του όγκου λοβό.
N	Περιοχικοί λεμφαδένες
N0	Χωρίς μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες
N1	Μετάσταση στους σύστοιχους περιβρογχικούς ή/και σύστοιχους πυλαίους λεμφαδένες και ενδοπνευμονικά οζίδια και απευθείας επέκταση απ' τον πρωτοπαθή όγκο.
N2	Μετάσταση στους σύστοιχους μεσοθωρακικούς ή/και υποτροπιδικούς λεμφαδένες.
N3	Μετάσταση στους αντίστοιχους μεσοθωρακικούς, αντίστοιχους πυλαίους, σύστοιχους ή αντίστοιχους σκαληνούς ή υπερκλειδίου λεμφαδένες.
M	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
M0	Χωρίς εμφανή περιφερική μετάσταση
M1	Παρουσία περιφερικής μετάστασης.



Πίνακας 2 (43)

ΣΤΑΔΙΟ	TMN
I-a	T1 N0 M0
I-b	T2 N0 M0
II-a	T1 N1 M0
II-b	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
III-a	T1-3 N2 M0
	T3 N1 M0
III-b	T4 N0-2 M0
	T1-4 N3 M0
IV	όποιο T όποιο N M1



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΠΝΕΥΜΟΝΑ



Η διερεύνηση του καρκίνου του πνεύμονα περιλαμβάνει δύο μέρη:

- Επιβεβαίωση της παρουσίας του
- Με την προοπτική θεραπείας προσδιορισμός του ιστολογικού τύπου και της έκτασης του όγκου

2.1. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο βρογχογενής καρκίνος παραμένει μια καταστροφική νόσος με μια πενταετή επιβίωση μικρότερη του 15%.

Η πρόοδος της τεχνολογίας ιδιαίτερα με την ανάπτυξη της αξονικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας επέτρεψε την ασφαλέστερη σταδιοποίηση και παρακολούθηση μετά θεραπεία της νόσου.

Παρόλα αυτά η ακτινογραφία θώρακα εξακολουθεί να κατέχει κεντρική θέση στη διερεύνηση του βρογχογενούς καρκίνου.

2.1.α. Ακτινογραφία θώρακα

Η ακτινογραφία θώρακα παίζει ένα κρίσιμο ρόλο στην ανάδειξη του βρογχογενούς καρκίνου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με μεγαλύτερη ευαισθησία από την κυτταρολογική πτυέλων (44), αν και η χρήση της για πρώιμη ανάδειξη χειρουργικά εξαιρεσίμου όγκου είναι αμφιλεγόμενη.

Το 1970 μελέτη που σχεδιάστηκε από 3 διεθνή κέντρα καρκίνου (National Cancer Institute) με σκοπό τον έλεγχο ασθενών υψηλού κινδύνου με τη χρήση ακτινογραφίας θώρακα και κυτταρολογικής πτυέλων, απέτυχε να δώσει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης στον υπό έλεγχο πληθυσμό (45).

Μέχρι το 1980 η American Cancer Society ήταν ενάντια στη χρήση ακτινογραφίας θώρακα και κυτταρολογικής πτυέλων σαν εργαλείο πρώιμου ελέγχου πληθυσμού (screening) (46). Παρ' όλα αυτά οι έρευνες όσον αφορά την χρησιμοποίηση της ακτινογραφίας θώρακα για screening συνεχίζονται αφού παρατηρήθηκαν τα εξής :



- α. Υψηλότερη 5ετής επιβίωση του υπό έλεγχο πληθυσμού έναντι του γενικού πληθυσμού.
- β. Μείωση του ποσοστού των πρώιμων με καλή πρόγνωση (I στάδιο) καρκίνων μετά τη διακοπή του ελέγχου.
- γ. Αυξημένη επικράτηση του αδενοκαρκινώματος το οποίο λόγω της περιφερικής του εντόπισης συνήθως είναι πιο εύκολα ορατό (47).

Μια περιφερική βλάβη είναι ορατή συνήθως όταν η διάμετρος της είναι $>1\text{cm}$ (48). Η διάκριση του βρογχογενούς καρκίνου από καλοήθεις βλάβες στην ακτινογραφία θώρακα είναι ανακριβής. Έχουν δοθεί ορισμένα χαρακτηριστικά υπέρ κακοήθειας, όπως ακιδωτή περιφέρεια, χρόνος υποδιπλασιασμού 1-18 μήνες, μέγεθος μεγαλύτερο των 3cm , αλλά υπάρχουν και ασυνήθιστες μορφές βρογχογενούς καρκίνου, όπως π.χ. λεπτοτοιχωματικές κύστες ή αποτιτάνωση μέσα σε πνευμονικό οζίδιο (49).

Οι κεντρικές βλάβες είναι ορατές σαν ανώμαλες παραφυλαίες καμπυλότητες ή συχνά με μορφή λοβαίας, τμηματικής ή υποτμηματικής μεταποφρακτικής ατελεκτασίας.

Στην ανάδειξη πυλαίας και μεσοθωρακικής λεμφαδενοπάθειας η ακτινογραφία θώρακα είναι πολύ λιγότερο ευαίσθητη από την αξονική τομογραφία (50).

Πλευριτικές συλλογές και ανωμαλίες του θωρακικού τοιχώματος αφορούν περισσότερο στην σταδιοποίηση και στην πρόγνωση της νόσου.

2.1.β. Αξονική τομογραφία (CT scanning)

Η αξονική τομογραφία επιτρέπει καλύτερη απεικόνιση συγκριτικά με τις απλές, ακτινογραφίες με την άμεση ανάδειξη της εγκάρσιας ανατομίας, την αποφυγή επιπροβολών και τη δημιουργία εικόνας υψηλής σκιαγραφικής αντίθεσης.

Υπ' αυτήν την έννοια η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη:

1. Για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό εστιακής βλάβης.
2. Για τον καθορισμό του μεγέθους και την ακριβή εντόπιση.



3. Για την ανάδειξη επιπρόσθετων αλλοιώσεων που δεν ήταν ανιχνεύσιμες σε προηγούμενες ακτινολογικές εξετάσεις.

4. Για την ανάδειξη ειδικών μορφολογικών σημείων.

5. Για τον σχεδιασμό της καταλληλότερης προσπέλασης για βιοψία.

Η τεχνική εκτέλεσης αφορά τη λήψη συνεχών πολλαπλών τομών πάχους 10mm σε εγκάρσια προβολή. Σε ορισμένες περιπτώσεις λαμβάνονται τομές 5mm για καλύτερη απεικόνιση των επιμέρους στοιχείων των πυλών (βρόγχων, αγγείων, αδένων).

Λεπτότερες τομές ίσως λαμβάνονται για ανίχνευση λίπους ή αποτιτανώσεων μέσα σε παρεγχυματικό οξίδιο, που να υποδηλώνουν έτσι παρουσία αμαρτώματος ή κοκκιώματος. Η χρήση σκιαγραφικού διαφοροποιεί τα αγγεία από τις γύρω δομές.

Πλεονεκτήματα της αξονικής είναι το χαμηλό κόστος, η εύκολη διαθεσιμότητα, η δυνατότητα διάκρισης αποτιτανώσεων.

Η αξονική τομογραφία επιτρέπει το διαχωρισμό δομών που επιπροβάλλονται στην ακτινογραφία θώρακα και είναι χρήσιμες στη διάκριση καλοηθών αιτιών διόγκωσης του μεσοθωρακίου (αγγεία, λίπος) από λεμφαδενοπάθεια.

Τα αποτελέσματα της ομάδας μελέτης του καρκίνου του πνεύμονα (Lung cancer study group) (51) έδειξαν ότι η ευαισθησία για τη διαπίστωση μεσοθωρακικής νεοπλασματικής λεμφαδενικής διήθησης που οφείλεται σε καρκίνο πνεύμονα κυμαίνεται από 70-90% και η ειδικότητα από 60-90%. Εφόσον στην αξονική τομογραφία θώρακα δεν διαπιστωθεί η παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων, η πιθανότητα ανεύρεσης θετικών αδένων σταδίου N₂ κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης είναι περίπου 15%. Τα αποτελέσματα για την εξακρίβωση λεμφαδενικής νόσου N₂ είναι παρόμοια για την αξονική τομογραφία και την MRI.

Ένας σημαντικός περιορισμός της αξονικής τομογραφίας είναι ότι μπορεί να δώσει εικόνες μόνο σε εγκάρσιο ή οριζόντιο πλάνο.

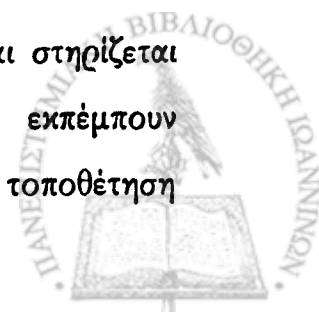


Δομές με κάθετο προσανατολισμό όπως θωρακοαυχενική συμβολή, το αορτοπνευμονικό παράθυρο, η υποτροπιδική περιοχή, η περιδιαφραγματική περιοχή χρήζουν αρκετών τομών, για να διευκρινιστούν πλήρως, και τμήματα αυτών των περιοχών μπορεί να μην απεικονιστούν καλά ή καθόλου, αν ο ασθενής δε συνεργάζεται στις αναπνευστικές κινήσεις.

Σήμερα ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση της χαμηλής ακτινικής δόσης αξονικής τομογραφίας στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου, όπως προκύπτει από το Early Lung Cancer Action Project (52,53). Η μελέτη αφορά καπνιστές ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών. Τα πρώτα δημοσιευμένα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ανίχνευση ήταν 2,7% σε αντίθεση με το 0,7% της απλής ακτινογραφίας θώρακα. Η πλειονότητα των εστιακών αλλοιώσεων που ανιχνεύτηκαν ήταν μικρότερη των 10mm (87% σταδίου I) δηλαδή 6 φορές ψηλότερα ποσοστά καρκίνου σταδίου I συγκριτικά με την ακτινογραφία θώρακος. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με γνωστή γιαπωνέζικη μελέτη των Kaneco et al (56). Το πρόβλημα είναι ότι οι καρκίνοι αυτοί βγήκαν από ένα "θόρυβο" μη αποτιτανωμένων όγκων που έφθασαν τα 23% και 7% αντίστοιχα και η επιλογή για περαιτέρω διερεύνηση απαιτήσε τρίμηνη παρακολούθηση, πυκνομετρική και μορφολογική ανάλυση για τους όγκους που ήταν 6-10 mm και παρακέντηση δια λεπτής βελόνας. Τα στοιχεία αυτά επιβάλλουν κάποιο σκεπτικισμό πριν η ιατρική κοινότητα συστήσει την εφαρμογή ενός νέου σχήματος του μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου και καθιστούν απαραίτητη την πλήρη μελέτη των πιθανών επιπτώσεων μίας διαδικασίας πρώιμης διάγνωσης που πρακτικά συνεπάγεται επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές περαιτέρω επιλογής (βιοψίες) για να συγκριθούν με τα πλεονεκτήματα της διάγνωσης σταδίου I.

2.1.γ. Μαγνητική τομογραφία θώρακα (MRI)

Είναι τεχνική που δεν χρειάζεται ιονίζουσα ακτινοβολία και στηρίζεται στην ικανότητα ορισμένων στοιχείων (π.χ. υδρογόνου) να εκπέμπουν ραδιοκύματα με μια ειδική ραδιοσυχνότητα που με κατάλληλη τοποθέτηση



τους δίνουν μια εικόνα. Ιστοί όπως το λίπος, οι μύες, το αίμα που ρέει, όγκοι, ίνωση, δίνουν διαφορετικής έντασης σινιάλα με αποτέλεσμα διαφορετικές απεικονίσεις (54). Συνήθως λαμβάνονται τομές 10mm σε εγκάρσιες, κάθετες και επιμήκεις προβολές ανάλογα με την κλινική ένδειξη (51).

Το κύριο πλεονέκτημα της MRI έναντι της αξονικής τομογραφίας είναι η δυνατότητα απευθείας απεικόνισης μιας βλάβης σε οποιοδήποτε επίπεδο. Για περιοχές που είναι προσανατολισμένες σε ένα μη αξονικό επίπεδο (όπως αυτές που αναφέρθηκαν στη συζήτηση για τη αξονική τομογραφία), η πολυεπίπεδη ικανότητα της MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Άλλο σημαντικό πλεονέκτημα της MRI έναντι της αξονικής τομογραφίας είναι η εξαιρετική απεικόνιση των αγγειακών δομών χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού.

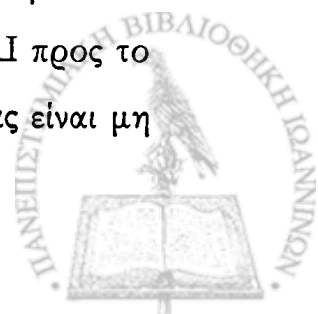
Ένα σημαντικό μειονέκτημα της MRI είναι η αδυναμία να διακρίνει αποτιτανώσεις. Επιπλέον, η χρήση της MRI στη διερεύνηση του πνευμονικού παρεγγύματος είναι περιορισμένη, λόγω φτωχού εσωτερικού σήματος από τις παρεγγυματικές δομές και καταστροφή της εικόνας από τις αναπνευστικές κινήσεις.

Όσον αφορά στους παρέγγυματικούς όζους είναι προτιμότερη στη διερεύνηση τους η αξονική τομογραφία, αλλά η MRI πλεονεκτεί στην περιπυλαία περιοχή όπου η διάκριση του όζου από τα γειτονικά αγγεία μπορεί να είναι δύσκολη με τη αξονική τομογραφία (55).

Συνοπτικά

Ο ακτινολογικός έλεγχος προσφέρει αποφασιστικές πληροφορίες για το βρογχογενή καρκίνο και είναι συμπληρωματικός περισσότερο επεμβατικών διαγνωστικών τεχνικών.

Η διάγνωση συχνά είναι υποπευσίσιμη από την ακτινογραφία θώρακα. Η αξονική τομογραφία επιτρέπει μεγαλύτερη ανάλυση της έκτασης του όγκου και των μεταστάσεων σε λεμφαδένες και απομακρυσμένες θέσεις. Η MRI προς το παρόν χρησιμοποιείται όταν τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας είναι μη πειστικά, αλλά μελλοντικά φαίνεται ότι θα χρησιμοποιείται ευρύτερα.



2.2. ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΠΤΥΕΛΩΝ

Εξακολουθεί να έχει κάποια χρησιμότητα σε ασθενείς ακατάλληλους για βρογχοσκόπηση, όπως ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή πολύ κακή αναπνευστική λειτουργία.

Ένα δείγμα πτυέλων δίνει θετικό αποτέλεσμα σε 40% των ασθενών με σίγουρο καρκίνο. Περισσότερα του ενός δείγματα αυξάνουν τη θετικότητα σε 56, 69, 85%, αλλά γενικά σημαντικό ρόλο παίζει η θέση και το μέγεθος του όγκου (διαγνωστικότερα δείγματα λαμβάνονται από μεγάλες κεντρικές βλάβες). Τα καλύτερα δείγματα πτυέλων λαμβάνονται με βαθύ βήχα νωρίς το πρωί καθώς και 1 - 4 h μετά την βρογχοσκόπηση (57).

Τα επιδερμοειδή έχουν μεγαλύτερη τάση αποφολίδωσης ακολουθούμενα απ' τα μικροκυτταρικά και τα μεγαλοκυτταρικά. Λιγότερο αποφολιδώνονται τα αδеноκαρκινώματα τα οποία είναι συνήθως περιφερικά.

Η ανίχνευση επιδερμοειδούς σε κυτταρολογική πτυέλων μπορεί να αφορά ασθενή με αρνητική ακτινογραφία θώρακα και χαμηλή πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής, οπότε συχνά χειρουργικά εξαιρεσιμο όγκο.

2.3. ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η βρογχοσκόπηση εφαρμόστηκε αρχικά από τον Killian το 1895 και είναι η μέθοδος που επιτρέπει την άμεση οπτική εικόνα παθολογικών βλαβών στην τραχεία και τους βρόγχους (58) .

Με τη χρήση του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου απ' τον Ikeda (59) (1968) οι βρόγχοι των άνω λοβών καθώς και το τραχειοβρογχικό δέντρο μέχρι το επίπεδο υποτμηματικών βρόγχων μπορούν να γίνουν ορατοί και να ληφθούν βιοψίες .

Τα κυριότερα πλεονεκτήματα της ινοοπτικής βρογχοσκόπησης (FFB flexible fiberoptic bronchoscopy) είναι η ορατότητα του τραχειοβρογχικού δέντρου ειδικά των άνω λοβών, η ευελιξία του βρογχοσκοπίου, η διαγνωστική



ασφάλεια (60) και η συνεισφορά στη σταδιοποίηση της νόσου (61) χωρίς παρ' όλα αυτά να αλλάξει η συνολική επιβίωση του ασθενούς (62).

Αντενδείξεις για την εκτέλεση της είναι λίγες και περιλαμβάνουν: υποξαιμία ανθεκτική στην παροχή οξυγόνου, αιμορραγική διάθεση, σοβαρή πνευμονική υπέρταση, καρδιαγγειακή αστάθεια, οξεία υπερκαπνία. Μπορεί να εκτελεσθεί με ασφάλεια σε σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας .

Σε πρόσφατη έρευνα (63) φάνηκε ότι λιγότερο επικίνδυνες επιπλοκές όπως υποξαιμία , αιμορραγία μικρότερη των 50 ml και αρρυθμίες αναφέρονται στο 10% των περιπτώσεων. Σοβαρότερες επιπλοκές όπως αιμορραγία >50ml, πνευμοθώρακας, αναπνευστική δυσχέρεια αφορούν το 5% των ασθενών. Θάνατοι είναι σπάνιοι και συνήθως αφορούν ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη νόσο (64).

Όσον αφορά τη βρογχοσκόπηση με άκαμπτο βρογχοσκόπιο παρ' όλο που η χρήση της έχει περιοριστεί κατά πολύ με τη χρήση του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου είναι προτιμότερη σε ορισμένες περιπτώσεις όπως σε στενώσεις τραχείας (όπου το εύκαμπτο μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεραγωγών καθώς και σε περιπτώσεις λήψης βιοψιών από δυνητικά αιμορραγούσες βλάβες. Είναι επίσης χρήσιμη για θεραπεία με ενδοβρογχικό laser ή για ενδοβρογχική πρόθεση (stend) (65).

2.3.1. ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Οι κεντρικές βλάβες αναδεικνύονται είτε σαν ενδοβρογχική μάζα ή υποβλεννογόνια διήθηση ή περιβρογχική διηθητική βλάβη.

α. **Ενδοβρογχική βιοψία:** 3 - 4 βιοψίες είναι αρκετές για κεντρικές βλάβες (66,67). Η μέση διαγνωστικότητα είναι 55-85% (68,69,70,71,72,73,74). Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει συμφωνία στον ιστολογικό τύπο με την θωκοτομή ή αυτοψία με εξαίρεση ίσως το (μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα) large cell carcinoma (75) που συχνά εκλαμβάνεται ως επιδερμοειδές ή αδenoκαρκίνωμα. Αρκετοί ερευνητές προτιμούν επί αμφιβολιών τον όρο μη μικροκυτταρικό (NSCLC).



β. Βρογχικές εκκρίσεις (Bronchial washing): Η μέση διαγνωστικότητα της κυτταρολογικής ανάλυσης του βρογχικού εκπλύματος κυμαίνεται από 62 - 79% (75,76,77,78,79,80). Κυτταρολογικά και ιστολογικά ευρήματα συμφωνούν στο 93% των περιπτώσεων για πλακώδες καρκίνωμα, 100% για μικροκυτταρικό, 50% για αδenoκαρκίνωμα 20% για μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (large cell) (75). Αν δεν έχει προηγηθεί λοίμωξη ή τραχειοστομία, ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι σπάνια (77,79,70).

Οι συχνότερες αιτίες λάθους είναι άτυπη πλακώδης μεταπλασία που θυμίζει πλακώδες καρκίνο και columnar cell υπερπλασία που θυμίζει αδenoκαρκίνωμα (79). Βρογχική επιθηλιακή κυτταρική ατυπία και μεταπλασία συμβαίνει μετά από λοιμώξεις, ακτινοβολία στο θώρακα, έκθεση σε ατμόσφαιρικούς ρύπους, διάμεση πνευμονοπάθεια και τραχειοστομία (79).

γ. Βρογχικά ξέσματα (Bronchial brushing): Η κυτταρολογική ανάλυση των βρογχικών ξεσμάτων είναι μια αποτελεσματική διαγνωστική προσέγγιση ειδικά σε συνδυασμό με βιοψίες. Η μέση διαγνωστική επιτυχία στους ορατούς όγκους είναι 62-78% (70,76,78,79,80,81) με μέγιστη απόδοση σε διηθητικές ή στενωτικές αλλοιώσεις (82,83,84). Η κυτταρολογική ανάλυση των ξεσμάτων συμφωνεί με την ιστολογική σε 58 - 82% (72,76,81). Η πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι πολύ χαμηλή (77,85).

δ. Διαβρογχική βιοψία δια βελόνης (TBNA): Μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση όγκων που εμφανίζονται σαν υποβλενογόνια αλλοίωση (ερυθρότητα, απώλεια βρογχικών ορίων, πάχυνση του βλενογόνου) ή σαν μάζα που πιέζει τον βρογχικό αυλό απ' έξω (86,87,88,89).

Η πιο σημαντική χρήση της TBNA είναι στη σταδιοποίηση της κακοήθους νόσου μέσω αναρρόφησης υλικού απ' τους πυλαίους και μεσοθωρακικούς αδένες (90,88,91).

Οι Shune and Fedullo (92) εξέτασαν το ρόλο της διατροπιδικής βιοψίας δια βελόνης σαν διαδικασία σταδιοποίησης κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης και αναδείχθηκε θετική σε 14,5% των ασθενών. Βέβαια ένα θετικό αποτέλεσμα σχετίζεται με μια ενδοσκοπικά ορατή αλλοίωση και μια



ανώμαλη εμφάνιση της κύριας τροπίδας (διεύρυνση, ερυθρότητα βλεννογόνου ή απ' ευθείας διήθηση απ' τον όγκο). Στη μελέτη η ανάδειξη υποτροπδικών λεμφαδένων διηθημένων απ' τον όγκο ήταν η μόνη προεγχειρητική ένδειξη ανεγχειρήτου όγκου στο 69% των περιπτώσεων με κλινικά νόσο πρώτου σταδίου. Συνολικά η ευαισθησία της TBNA σαν μέσο σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου είναι 50% με ειδικότητα 96% και ασφάλεια 78%.

Πολύ σπάνια δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν : πνευμοθώρακα σε 0,5% και σπανιότερα αιμορραγία.

Εξέλιξη της τεχνικής αποτελεί ουσιαστικά η υπερηχο-βρογχοσκόπηση (Βλέπε κεφάλαιο 3.4).

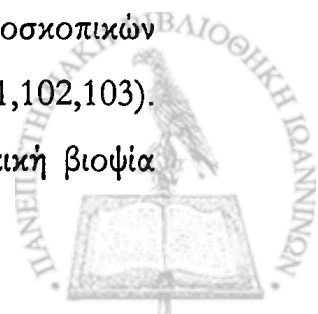
2.3.2. ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΙΚΕΣ Κ.Α. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Μια περιφερική βλάβη είναι ένας όγκος ορατός στην ακτινογραφία θώρακα αλλά μη ορατός στη βρογχοσκόπηση πέρα από το επίπεδο υποτμηματικών βρόγχων (93,94). Η συνδυασμένη χρήση (95,96) διαβρογχικής βιοψίας, brushing, washing δίνει απάντηση στο 40%-80% των περιπτώσεων, ποσοστό πολύ μικρότερο απ' ό,τι στις κεντρικές βλάβες (70,73,93,97,98).

Το μέγεθος της βλάβης παίζει το σημαντικότερο ρόλο στη διαγνωστικότητα του δείγματος. Έτσι δείγματα από βλάβες 2cm είναι διαγνωστικά σε 28%-30% των περιπτώσεων, μεγαλύτερα των 2cm είναι διαγνωστικά σε 64% των περιπτώσεων (73,97,98,99,100), ενώ δείγματα από βλάβες >4cm φτάνουν το 80%.

Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η απόσταση της βλάβης απ' την πύλη. Οι Cortese and Mc Dougall (97) έδειξαν ότι δυσκολότερα διαγιγνώσκονται βλάβες που απέχουν 1,5cm από την πύλη απ' ότι βλάβες που απέχουν 4-6cm και το αποδίδουν σε φτωχότερη ακτινολογική απεικόνιση λόγω της παρουσίας των μεγάλων αγγείων κοντά στις πύλες (99).

Αρκετές μελέτες δίνουν έμφαση στη χρήση όλων των βρογχοσκοπικών τεχνικών για τη διάγνωση των περιφερικών βλαβών (73,97,100,101,102,103). Παρ' όλα αυτά υπάρχει μεγάλη διχογνωμία για το αν η διαθωρακική βιοψία



δια βελόνης πρέπει να εκτελείται σαν διαγνωστικό βήμα (104) ή η βρογχοσκόπηση.

Η διαθωρακική βιοψία (TTNA) δίνει τη διπλάσια διαγνωστικότητα απ' τη βρογχοσκόπηση όπως έδειξαν οι Wallace et all (100) ανεξάρτητα από το μέγεθος της βλάβης. Παρ' όλα αυτά η βρογχοσκόπηση επιτρέπει την άμεση ενδοσκόπηση του τραχειοβρογχικού δέντρου και την ανάδειξη ενδοβρογχικών βλαβών σε ποσοστό >35% (100), ενώ η πιθανότητα επιπλοκών είναι 0,01 πνευμοθώρακας για τη διαβρογχική βιοψία μέσω βρογχοσκόπησης έναντι 32%-36% για την TTNA.

Οι Shiner et all (105) θεωρούν ότι η διαβρογχική βιοψία (TBB) με brushing και BAL είναι η καλύτερη αρχική προσέγγιση στη διερεύνηση περιφερικών όγκων >2cm. Οι Mitchell et all (106) εφάρμοσαν την τεχνική της TBNA με brushing και BAL σε 493 ασθενείς με πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς όγκους και είχαν σίγουρη διάγνωση στο 67% των περιπτώσεων.

Για βλάβες <2cm είναι προτιμότερη η TTNA. Η TBNA είναι η εξέταση εκλογής στην λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση.

Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί τελευταία στην προσπάθεια να αυξηθεί η διαγνωστικότητα της βρογχοσκόπησης στις περιφερικές βλάβες, η χρήση μεθόδων συμπληρωματικών όπως η μέτρηση βιοχημικών και ανοσολογικών δεικτών στο βρογχοκυψελιδικό υγρό (BAL).

Ο κύριος ρόλος της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης είναι στη διάγνωση ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα υπό χημειοθεραπεία. Είναι όμως χρήσιμο και στην ανάδειξη πνευμονικών αιματολογικών κακοηθειών (107,108) πνευμονικών διηθημάτων μεταστατικών κακοηθειών (109), βρογχοκυψελιδικού καρκίνου (110) με καλύτερα αποτελέσματα για βλάβες >2-3cm.

2.4. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ ΔΙΑ ΒΕΛΟΝΗΣ

Εκτελείται με τοπική αναισθησία και υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, υπέρηχους ή αξονική.



Στην περίπτωση που είναι εφικτή, είναι η προσέγγιση επιλογής για τις περιφερικές βλάβες (που δεν είναι ορατές βρογχοσκοπικά) καθώς και στις περιπτώσεις εστιακής μεταστατικής νόσου με ευαισθησία που ξεπερνάει το 90% (111) ακόμη και για μικρές βλάβες (112, 113). Συνολικά η ευαισθησία της διαδερμικής προσπέλασης (FNA και TNB) κυμαίνεται μεταξύ 90-97%. Ειδικότερα σε σχέση με τη διάμετρο της βλάβης φθάνει το 98% για βλάβες > 3cm σε διάμετρο, ενώ για μικρότερες διαμέτρους (<1cm) τα ποσοστά επιτυχίας διαφέρουν αναλόγως του κέντρου (διαγνωστική ακρίβεια 50-90%). Δεν είναι τόσο διαγνωστική στα λεμφώματα (όπου είναι σημαντική η αρχιτεκτονική του ιστού) ούτε και στους όγκους του μεσοθωρακίου (114).

Οι συχνότερες επιπλοκές είναι πνευμοθώρακας 7-35% και η αιμορραγία 5-20%. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί μαζική αιμορραγία, εμβολή αέρα, διασπορά του όγκου.

2.5. ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΨΙΑ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Οι πλευριτικές συλλογές είναι συχνή εκδήλωση πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων του πνεύμονα και του υπεζωκότα. Η διερεύνηση τους γίνεται :

α. με κυτταρολογική εξέταση του υγρού που είναι και η πιο απλή μέθοδος με θετικότητα 60-75% σε ασθενείς με καρκίνο (115)

β. κλειστή υπεζωκοτική βιοψία: είναι διαγνωστική σε 40-70% περιπτώσεων κακοήθειας (116). Η επιτυχία της εξαρτάται από την έκταση και κατανομή του όγκου. Έτσι αναμένεται μεγαλύτερη θετικότητα για μεγαλύτερους και πιο διηθητικούς όγκους, ενώ έχει μικρή αξία σε όγκους που διηθούν το διαφραγματικό, σπλαχνικό ή μεσοθωρακικό υπεζωκότα.

Οι επιπλοκές αφορούν πνευμοθώρακα (8,4%) που είναι μικρός, ασυμπτωματικός και λύνεται αυτόματα, ενώ σπανιότερα έχουν αναφερθεί αιμοθώρακας, καρδιακή ανακοπή, εμβολή αέρα.



2.6. ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗ

Ένα ποσοστό 21-27% πλευριτικών συλλογών παραμένει αδιάγνωστο μετά από κυτταρολογική βιοψία και άλλες σχετικές εξετάσεις (117,118).

Τα τελευταία 20 χρόνια η θωρακοσκόπηση έχει χρησιμοποιηθεί και έχει αποδειχθεί ανώτερη στην πρώιμη διάγνωση μικρής έκτασης πλευριτικών κακοηθειών, στο κακόηθες μεσοθηλίωμα αλλά και στην αναγνώριση μη κακοήθους πλευριτικής νόσου. Στη διάγνωση κακοήθειας δίνει 91% ευαισθησία, 100% ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία 93%. Στις μη κακοήθεις υπεζωκοτικές παθήσεις δίνει ευαισθησία 94%. Μετά τη χρήση της θωρακοσκόπησης το ποσοστό των ιδιοπαθών πλευριτικών συλλογών έχει πέσει στο 10% έναντι του 20-30% προ της χρήσης της. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν πυρετό και αιμορραγία.

2.7. ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗ

Αναδεικνύει τις δομές που είναι γειτονικές στην τράχεια, τρόπιδα, άνω κοίλη φλέβα, διευκολύνοντας την εκτίμηση των παρατραχειακών, προτραχειακών και των εγγύτερων πυλαίων και τροπιδικών λεμφαδένων αλλά όχι των υποτροπιδικών.

Η χρήση της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (HRCT) έχει μειώσει σημαντικά την ανάγκη μεσοθωρακοσκόπησης. Η HRCT για το μεσοθωράκιο έχει ευαισθησία 80-94% (119) αλλά ειδικότητα που κυμαίνεται μεταξύ 63-94% και συχνά η απόφαση για το αν διογκωμένοι αδένες είναι παθολογικοί είναι δύσκολη.

Είναι γενικά ασφαλής με θνητότητα 0,09% και νοσηρότητα 1,5% (120). Οι συχνότερες επιπλοκές είναι αιμορραγία, πνευμοθώρακας και λιγότερο συχνές παράλυση φωνητικής χορδής, λοίμωξη, μεσοθωρακίτιδα, ρήξη οισοφάγου.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ



Ο καρκίνος πνεύμονα εξακολουθεί να αποτελεί μεγάλη πρόκληση για κλινικούς και ερευνητές. Ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα έχουν συνολικά 5ετή επιβίωση μικρότερη του 15 - 20%. Φαίνεται ότι η μείωση της θνησιμότητας εξαρτάται τόσο από την καλύτερη κατανόηση της καρκινογένεσης του πνεύμονα, όσο και από την ανάπτυξη επιθετικών προγραμμάτων πρόληψης.

3.1. ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΑ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΠΤΥΕΛΩΝ ΣΑΝ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΡΩΙΜΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Εκτεταμένα προγράμματα πρώιμου ελέγχου πληθυσμού έχουν γίνει για να εκτιμηθεί η αξία της ακτινογραφίας θώρακα στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα.

Εξχωριστό ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πολυκεντρική έρευνα που οργανώθηκε απ' το National Cancer Institute (NCI) (124,125) όπου ελέγχθηκε, ένας πληθυσμός 30.000 ασθενών υψηλού κινδύνου (άνδρες άνω των 45 ετών με χρόνια κατάχρηση καπνίσματος). Το πρώτο εύρημα ήταν ότι 73 (0,73%) είχαν καρκίνο πνεύμονα στον αρχικό τους έλεγχο. Αποκλείστηκαν 1.000 άτομα λόγω άλλων σοβαρών ιατρικών προβλημάτων και εν συνεχεία το τμήμα της Mayo Clinic χώρισε τους μισούς ασθενείς που δεν είχαν καρκίνο στον αρχικό τους έλεγχο και τους υπέβαλλε σε ανά 4μηνο ακτινογραφίες θώρακα και σε κυτταρολογικές πτυέλων και τους υπόλοιπους μισούς τους θεώρησε ομάδα ελέγχου. Η αναλογία διάγνωσης καρκίνου στο (ομάδα πρώιμου ελέγχου) screening group ήταν 5,5% το χρόνο συγκρινόμενη με το 4,3% το χρόνο στο control group.

Το ποσοστό εγχειρησιμότητας ήταν ψηλότερο στην υπό μελέτη ομάδα (46%) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (32%), αλλά το σημαντικό ήταν ότι η αναλογία θανάτου ήταν ίδια και στις δύο ομάδες.

Έτσι η αρχική ελπίδα ότι εκτεταμένος πρώιμος έλεγχος πληθυσμού μπορεί να αναδείξει μεγάλη αναλογία πρώιμων περιπτώσεων καρκίνου δεν



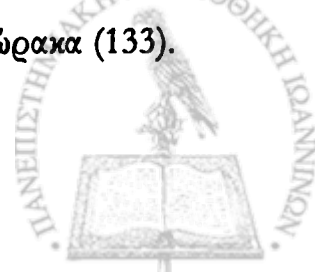
ευοδώθηκε και δεν δικαιώθηκε η χρήση της ακτινογραφίας θώρακα και της κυτταρολογικής πτυέλων σαν εργαλεία πρώιμου ελέγχου πληθυσμού για διάγνωση καρκίνου πνεύμονα.

Όσον αφορά τους περιφερικούς όγκους αρκετοί είναι πρώιμα ορατοί. 90% αυτών που χάνονται είναι ορατοί μετά από μήνες ή χρόνια. Ευτυχώς όμως τα περιφερικά καρκινώματα αναπτύσσονται αργά οπότε παρά την καθυστερημένη διάγνωση το 70% είναι ακόμη σε πρώιμο στάδιο (126) διότι φαίνεται κατά τον Huhti et al (127) ότι σημαντικότερο από την πρώιμη ανάδειξη είναι ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου.

Από τους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα 15-20% έχουν κακοήθη κύτταρα στην κυτταρολογική πτυέλων ενώ η ακτινογραφία θώρακα είναι αρνητική. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να υποβληθούν αμέσως σε βρογχοσκόπηση και συχνά είναι απαραίτητη και η επανάληψη αυτής (128). Ασθενείς με λανθάνοντα καρκίνο του πνεύμονα, ειδικά *in situ* έχουν ποσοστά επιβίωσης μεγαλύτερα από 95% για μια περίοδο 2-20 χρόνια (129).

Ένα ακόμη θέμα είναι η δυσκολία να αποφασίσει κάποιος αν η αποτυχία διάγνωσης καρκίνου στην αρχική ακτινογραφία οφείλεται σε κακή τεχνική ή θα ήταν αναπόφευκτη ακόμη και στις καλύτερες συνθήκες (130,131). Στα πλαίσια προγράμματος πρώιμου ελέγχου πληθυσμού του NCI, έρευνα έδειξε ότι 45 από 50 ενδεχόμενα ορατά περιφερικά καρκινώματα παραβλέφτηκαν. Παρόμοια οι Heelan et al (132) βρήκαν ότι 65% των καρκίνων σε ετήσιο πρόγραμμα πρώιμου ελέγχου πληθυσμού είχαν παραβλεφτεί. Παρόλα αυτά όμως είναι δύσκολο να βρεθεί η διαχωριστική γραμμή μεταξύ αμέλειας και αναπόφευκτης δυσκολίας ανάδειξης της βλάβης παρά τη σωστή τεχνική και τακτική (130).

Υπάρχουν 2 μικρές υποομάδες ασθενών όπου μπορεί να ανευρεθεί καρκίνος σε αρχικό στάδιο. Είναι ασθενείς με αρνητική ακτινογραφία θώρακα και αιμόπτυση ή κακοήθη κύτταρα στα πύελα. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν άμεσα σε βρογχοσκόπηση και αξονική τομογραφία θώρακα (133).



Αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα προγράμματος πρώιμου ελέγχου πληθυσμού που οργανώθηκε απ' το Πανεπιστήμιο του Colorado Cancer Centre και αφορούσε μελέτη της κυτταρολογικής πτυέλων ασθενών με ΧΑΠ και >40ΡΥ καπνιστική συνήθεια. Μελετήθηκαν στους πρώτους 26 μήνες 533 άτομα από τα οποία: 48% είχαν ήπια δυσπλασία στην κυτταρολογική πτυέλων, 26% μέτρια προς σοβαρή δυσπλασία και 2% *in situ* ή διηθητικό καρκίνο.

Στηριζόμενοι σ' αυτά τα δεδομένα οι ερευνητές (Kennedy et al) θεώρησαν ότι ασθενείς με ΧΑΠ και καπνιστική συνήθεια >40ΡΥ έχουν υψηλή πιθανότητα προκαρκινικής δυσπλασίας αναδειξιμη στην κυτταρολογική πτυέλων. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να διακρίνονται και να μετέχουν σε ερευνητικά προγράμματα για πρόληψη καρκίνου με περαιτέρω μελέτες βιολογικών δεικτών (134).

3.2. ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΑ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ (LIGHT INDUCED FLUORESCENCE ENDOSCOPY = LIFE)

Διάφορες μέθοδοι, οι οποίες βελτιώνουν τη δυνατότητα εντοπισμού προ-διηθητικών βλαβών με τη βρογχοσκόπηση, έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια. Η βρογχοσκόπηση, με αυτοφθορισμό, είναι μία αυτές.

Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην ιδιότητα κυρίως του υποβλεννογόνιου να εκπέμπει φθορισμό μετά τον φωτισμό του με φως συγκεκριμένου φάσματος. Έτσι όταν η βρογχική επιφάνεια φωτιστεί με βιολετί ή μπλε φως (400-440nm) οι φυσιολογικοί ιστοί αντανακλούν πιο έντονα φθορίζον φως απ' ότι οι παθολογικοί (δυσπλασία ή καρκίνος *in situ*). Οι λόγοι της μείωσης του αυτοφθορισμού στις προνεοπλασματικές και νεοπλασματικές περιοχές είναι διάφοροι, όπως η μείωση του εξωκυττάριου υλικού στον υποβλεννογόνο απ' τις μεταλλοπρωτεΐνάσες που εκκρίνουν τα παθολογικά κύτταρα, η αύξηση της αγγείωσης που απορροφά περισσότερη ακτινοβολία και η αύξηση του πάχους του επιθηλιακού στρώματος που εμποδίζει την μετάδοση του φωτός στον υποβλεννογόνο.



Οι διαφορές στις ιδιότητες αυτοφθορισμού του φυσιολογικού ιστού από τον προδιηθητικό και διηθητικό καρκίνο χρησιμοποιήθηκαν στην ανάπτυξη του ενδοσκοπίου LIFE. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί πηγή φωτός laser ηλίου - καδμίου, η οποία συνδέεται με ειδικού τύπου βρογχοσκόπιο που ρίχνει ορατό μπλε φως (442nm) στο βρογχικό επιθήλιο. Ο φθορισμός που προκαλείται μεταφέρεται μέσω του βρογχοσκοπίου και επεξεργαζόμενος δίδεται ως ψηφιακή εικόνα σε οθόνη. Η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση πραγματοποιείται ταυτόχρονα με την κοινή βρογχοσκόπηση χρησιμοποιώντας ξεχωριστές πηγές φωτός (135). Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 76% - 84% ενώ η ειδικότητα από 70% - 84%.

Μελέτες έδειξαν ότι η σχετική ευαισθησία του συνδυασμού κοινής βρογχοσκόπησης συν αυτοφθορισμός έναντι κοινής βρογχοσκόπησης μόνο, ήταν 3,7 φορές επιπλέον, για ενδοεπιθηλιακές βλάβες που αντιστοιχούσαν σε μέτρια δυσπλασία ή χειρότερη βλάβη.

Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι είναι αρκετά πολυσύνθετη και ακριβή. Επίσης ο υψηλός αριθμός ψευδώς θετικών ευρημάτων αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η φλεγμονή, το τραύμα και ο κοκκιωματώδης ιστός φθορίζουν επίσης σε αποχρώσεις του κόκκινου. Σε πολυκεντρική μελέτη απ' τις 285 βιοψίες που ελήφθησαν από περιοχές παθολογικού φθορισμού, μόνο οι 95 είχαν παθολογική ιστολογική. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι στο 50% αυτών των ψευδώς θετικών περιοχών, υπήρχαν γενετικές ανωμαλίες συμβατές με καρκινογένεση (136, 137). Έτσι παρά τις όποιες αντιρρήσεις και μειονεκτήματα της μεθόδου αυτό που προκύπτει είναι ότι η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση αυξάνει τη δυνατότητα εντόπισης των προνεοπλασματικών βλαβών (138). Μάλιστα φαίνεται ότι τα ευρήματα της φθορίζουσας βρογχοσκόπησης αντιστοιχούν περισσότερο σε αλλαγές μοριακού επιπέδου οι οποίες προηγούνται των ιστολογικών αλλοιώσεων (137).

Πρόσφατα, ένα άλλο σύστημα φθορίζουσας βρογχοσκόπησης έχει κατασκευαστεί. Πρόκειται για το D-light/AF σύστημα, το οποίο εντοπίζει



διαφορές στον φθορισμό των κυττάρων χρησιμοποιώντας τον συνδυασμό μιας πηγής φωτός από Xenon κι ενός οπτικού φίλτρου που εφαρμόζεται στο βρογχοσκόπιο (139). Το οπτικό φίλτρο μεταφέρει κόκκινο (690 nm) και πράσινο (520 nm) μήκος κύματος ταυτόχρονα, επιτρέποντας την ανίχνευση περιοχών παθολογικού φθορισμού απ' ευθείας με γυμνό μάτι, χωρίς τη χρήση ενισχυτών ή Η/Υ για τη σύνθεση της εικόνας.

Ο αυτοφθορισμός των κυττάρων επιτυγχάνεται φωτίζοντας το βρογχικό δέντρο με μπλε φως 380nm-460 nm. Το φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο εμφανίζεται πρασινωπό, ενώ το παθολογικό σκούρο κόκκινο – καφέ (139).

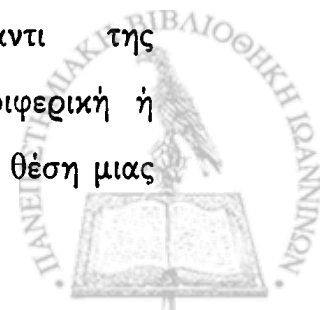
Η κλινική εμπειρία με το σύστημα D-Light/AF δεν είναι τόσο εκτεταμένη όσο με το σύστημα LIFE. Μελέτες που έγιναν απ' το Πανεπιστήμιο του Μονάχου (140) έδωσαν μια ευαισθησία 1,5-2,8 φορές μεγαλύτερη της κοινής βρογχοσκόπησης και ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε 10-30% των περιπτώσεων.

Η ανεύρεση των προνεοπλασματικών βλαβών με τη φθορίζουσα βρογχοσκόπηση σε συνδυασμό με ανοσοϊστοχημικές και γενετικές μελέτες μπορούν να δώσουν πολύτιμες πληροφορίες τόσο για τη φυσική ιστορία της νόσου όσο και για το ποια προνεοπλασματική βλάβη έχει τη δυνατότητα εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνο (141).

3.3. ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΙΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

Η χρήση υπερήχων μέσω βρογχοσκοπίου βοηθά στην αποκάλυψη αλλοιώσεων εκτός του βρογχικού τοιχώματος, κάτι που δεν είναι δυνατόν με την κοινή βρογχοσκόπηση. Η μέθοδος πρωτοπεριγράφηκε το 1990 (142) αλλά η χρήση της προοδευτικά επεκτείνεται. Ο καθετήρας μέσω του οποίου εκπέμπονται οι υπέρηχοι διέρχεται μέσω του καναλιού εργασίας του βρογχοσκοπίου.

Η βρογχοσκοπική υπερηχογραφία πλεονεκτεί έναντι της βρογχοσκόπησης με αυτοφθορισμό στο ότι εντοπίζει μια περιφερική ή εξωαυλική ή γειτονική προς τον βρόγχο βλάβη. Επίσης, δείχνει τη θέση μιας



ανωμαλίας πέραν του βρογχικού τοιχώματος ή εντός του βλεννογόνου του βρόγχου αυτού καθ' εαυτού. Ομοίως, δείχνει το βάθος μιας μάζας και την παρουσία ή απουσία γειτονικών αγγείων ή λεμφαδένων. Εάν χρησιμοποιείται δικάναλο βρογχοσκόπιο, μπορεί να λαμβάνεται δείγμα υπό υπερηχογραφική βοήθεια (142).

Η βρογχοσκοπική υπερηχογραφία χρησιμοποιείται ακόμη για να περιγράψει πνευμονική ανατομία, μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια, βρογχογενή καρκίνο καθώς και το μήκος και τη διάμετρο βρογχικών στενώσεων επιτρέποντας σωστή τοποθέτηση προθέσεων (stends).

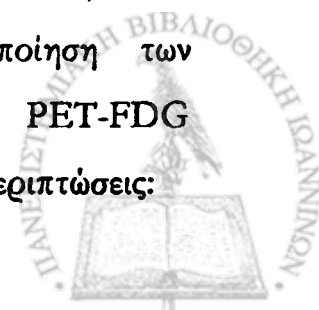
Η λήψη λεμφαδενικού υλικού έχει ομοίως υψηλή απόδοση όπως η παραδοσιακή TBN.A, με το πλεονέκτημα όμως της μείωσης του αριθμού των αναρροφήσεων που απαιτούνται (143).

Καθώς αυξάνει η εμπειρία των ιατρών αλλά και η ποιότητα των συσκευών η μέθοδος σίγουρα θα χρησιμοποιείται συχνότερα στο μέλλον. Αν και ο ρόλος της ως διαγνωστικής μεθόδου πρέπει να καθοριστεί μετά από προοπτικές μελέτες, είναι πολύ πιθανόν η μέθοδος να γίνει ένα χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή κλινική πρακτική.

3.4. ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (PET)

Το PET με τη χρήση ^{18}F φθοριωμένης δεοξυγλυκόζης (FDG) βασιίζεται στη φυσιολογική αρχή ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα προσλαμβάνουν ή κατακρατούν πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου από ό,τι τα φυσιολογικά κύτταρα. Αυτό οφείλεται στο ότι τα ταχέως αναπτυσσόμενα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη γλυκόλυση.

40 – 60 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της FDG επιτυγχάνεται το μέγιστο της συγκέντρωσής της στους όγκους. Η συγκέντρωση της γλυκόζης εντός του όγκου σε σύγκριση προς τους γύρω ιστούς κυμαίνεται από 2,5 – 10 φορές περισσότερο επιτρέποντας ικανοποιητική διαφοροποίηση των απεικονιζομένων βλαβών (144). Έτσι σήμερα η απεικόνιση PET-FDG αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ειδική μέθοδο στις παρακάτω περιπτώσεις:



1. Διαφοροδιάγνωση των καλοηθών από τους κακοήθεις μόνηρις πνευμονικούς όζους: Η απεικόνιση με PET-FDG δείχνει μια ευαισθησία από 93 – 98% και ειδικότητα 80 – 83%, ενώ η CT θώρακα, αν και εμφανίζει υψηλή ευαισθησία, έχει εξαιρετικά χαμηλή ειδικότητα με αποτέλεσμα περισσότερο από το 50% των ΜΠΟ που οδηγούνται στο χειρουργείο να αποδεικνύονται τελικά καλοήθεις. Όζοι που δεν απεικονίζονται με PET είναι διαμέτρου συνήθως μικρότερης των 7 mm (144,145). Επίσης οι λίγες ψευδώς αρνητικές περιπτώσεις αφορούν υψηλής διαφοροποίησης βρογχοκυψελιδικά καρκινώματα και καρκινοειδή (146).
2. Σταδιοποίηση των λεμφαδένων του μέσοθωρακίου: Ευαισθησία 88%, ειδικότητα 93% (147).
3. Ανάδειξη απομακρυσμένων μεταστάσεων: Η ολόσωμη απεικόνιση με PET αναδεικνύει απομακρυσμένες μεταστάσεις σε οστά ή μαλακά μόρια στο 10 – 30% των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα οδηγώντας σε αλλαγή θεραπευτικής προσέγγισης και αποφυγή χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου στο 20% των ασθενών. Ειδικότερα στην ανάδειξη οστικών μεταστάσεων υπερέχει ακόμα και του scanning οστών (148,149).
4. Ανάδειξη τοπικής υποτροπής: Ευαισθησία και ειδικότητα 95%.

3.5. ΠΤΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΤΟΝ ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ ΑΕΡΑ

Από τις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας έχει γίνει γνωστό ότι ο εκπνεόμενος αέρας περιέχει πτητικά οργανικά συστατικά (Volatile organic compounds, VOCs), 28 από τα οποία αναγνωρίστηκαν ως υποψήφιοι μάρτυρες για την πρόωμη διάγνωση του καρκίνου. Σε πρόσφατη μελέτη αυτά τα συστατικά μετρήθηκαν με φασματογράφο μάζας σε 108 ασθενείς με θετική ακτινογραφία θώρακα (150). Από τα 150 VOCs που μετρήθηκαν, τα 22 που ήταν ίδια με αυτά που είχαν επισημανθεί στις πρόωμες μελέτες, βρέθηκε ότι μπορούν να αναγνωρίζουν καρκίνο με ευαισθησία 72% και ειδικότητα 67% (150).



3.6. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΟΓΚΟΠΡΩΤΕΙΝΩΝ

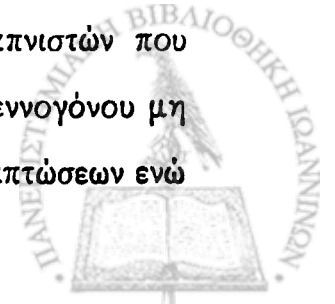
Όσον αφορά στη γενετική προδιάθεση και τα προγράμματα ελέγχου που αφορούν αυτό το πεδίο, υπάρχουν ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες ίσως παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα, είναι όμως δύσκολο να διευκρινισθεί αν η γενετική προδιάθεση ή η καπνιστική συνήθεια στις οικογένειες παίζει τον κυρίαρχο ρόλο.

Η καρκινογένεση είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία κατά την οποία συσσωρεύονται επίκτητες γενετικές βλάβες που προκαλούνται από εισπνεόμενα καρκινογόνα καθοδηγώντας τα κύτταρα του επιθηλίου από τον φυσιολογικό στον προνεοπλασματικό (πλακώδης μετάπλαση, δυσπλασία) και τελικά στον κακοήγη φαινότυπο. Η κοινή υπόθεση όλων των σχετικών μελετών είναι ότι η ανίχνευση μοριακών γεγονότων που σχετίζονται με την καρκινογένεση, όπως οι μεταλλάξεις ογκογονιδίων ή ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή η υπερέκφραση ογκοπρωτεϊνών σε δείγματα πτυέλων, θα μπορούσε να αποκαλύψει την παρουσία ή να προβλέψει την επερχόμενη ανάπτυξη καρκινώματος.

Πρόσφατα οι Somers και οι συν. (151) μελέτησαν τη διαγνωστική αξία του προσδιορισμού της μετάλλαξης του K-ras ογκογονιδίου σε βρογχικές εκκρίσεις ασθενών με περιφερική εντόπιση καρκίνου πνεύμονα. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη βρογχοσκόπηση και τα αποτελέσματα (κυτταρολογικά, βιοπτικά) ήταν αρνητικά.

Ο προσδιορισμός της μετάλλαξης του K-ras ογκογονιδίου στο βρογχικό έκπλυμα από την πάσχουσα περιοχή έγινε με την μέθοδο γονιδιακής ανάλυσης Point -EXACCT. Η μετάλλαξη του K-ras γονιδίου προσδιορίστηκε στο βρογχικό έκπλυμα 4/19 ασθενών (21%). Η ανάλυση του βρογχικού εκπλύματος σε 11 ασθενείς με καλοήγη νόσο δεν έδειξε διαταραχή του K-ras (152).

Μία άλλη ομάδα (153) παρατήρησε στα πύελα μεταλλάξεις του K-ras 12 στο 47% καρκινοπαθών και στο 12,5% μη καρκινοπαθών καπνιστών που ελέγχθηκαν. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε βιοψίες φυσιολογικού βλεννογόνου μη καρκινοπαθών K-ras 12, μεταλλάξεις βρέθηκαν στο 10% των περιπτώσεων ενώ



το αντίστοιχο ποσοστό για τους καρκινοπαθείς ήταν 60%. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι η παρουσία K-ras 12 μεταλλάξεων στα πτύελα μπορεί να σηματοδοτεί υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αν και δεν είναι γνωστή η εξέλιξη των μη καρκινοπαθών με πτύελα θετικά για αυτές τις μεταλλάξεις.

Ένα άλλο συχνό αλλά και πρώιμο φαινόμενο στην πνευμονική καρκινογένεση είναι η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53. Ο παράγων p53 αποτελεί πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη και στην κανονική μορφή της έχει κατασταλτική δράση στην ανάπτυξη των κυττάρων. Μετάλλαξη στη γονιδιακή αλληλουχία που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη οδηγεί σε αδρανοποίηση της p53 και τελικά σε νεοπλασματική μεταβολή των κυττάρων.

Οι Munford et al. (154) μελέτησαν με ανοσοκυτταροχημική μέθοδο την έκφραση της p53 στα πτύελα 24 ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Καρκινικά και δυσπλαστικά p53 (+) κύτταρα βρέθηκαν στο 54% των δειγμάτων των πτυέλων, ενώ όλα τα δείγματα των 24 φυσιολογικών μαρτύρων ήταν p53 (-). Η ομάδα μελέτησε με ανοσοφθορισμό την έκφραση της p53 σε πτύελα από καρκινοπαθείς με έκθεση σε καπνό από κάρβουνο, σε καπνιστές καρκινοπαθείς αλλά και σε μη καρκινοπαθείς με έκθεση σε καπνό από κάρβουνο. Τα θετικά αποτελέσματα στις τρεις ομάδες ήταν 56%, 44% (καρκινικά και άτυπα κύτταρα) και 0% αντίστοιχα (155).

Άλλος ενδιαφέρων υποψήφιος δείκτης για την πρώιμη διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου είναι η πρωτεΐνη hnRNP A2/B1 ή p31. Πρόκειται για ριβονουκλεοπρωτεΐνη με χαρακτηριστικά ογκοπρωτεΐνης (156). Η υπερέκφραση της hnRNP A2/B1 μελετήθηκε προοπτικά σε προκλητά πτύελα 595 ασθενών με χειρουργημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα σταδίου I και 6285 Κινέζων ανθρακωρύχων υψηλού κινδύνου με ποσοτική υπολογιστική μέθοδο (157). Βρέθηκε ότι η υπερέκφραση της πρωτεΐνης προέβλεψε την εμφάνιση νεοπλασμάτος κατά το επόμενο έτος στο 67% στην πρώτη ομάδα και στο 69% στη δεύτερη. Η ευαισθησία και η ειδικότητα για την εμφάνιση καρκινώματος ήταν 77% και 82% αντίστοιχα, ενώ για την εμφάνιση πρωτοπαθούς καρκινώματος ήταν 82% και 65% αντίστοιχα.



Οι London et al (158) μελέτησαν τον πολυμορφισμό του cytochrome P-450 gene CYP1A 1 σαν παράγοντα κινδύνου στον καρκίνο πνεύμονα σε μεγάλο αριθμό μαύρων. Παρά τη διχογνωμία προηγούμενων μελετών δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ polymorphism CYP1A 1 και αδеноκαρκινώματος.

Οι Bourchardy et al (159) μελέτησαν επίσης το cytochrome P-450 enzyme CYP2D6 σαν παράγοντα κινδύνου. Μια υψηλή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων του καπνίσματος και της δραστηριότητας αυτού του ενζύμου. Οπότε καπνιστές με CYP2D6 δραστηριότητα αποτελούν ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα.

Τέλος οι Wu et al (160) ασχολήθηκαν με μια πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε καρκίνο πνεύμονα σε μη καπνιστές στις ΗΠΑ. Εξακόσιες σαράντα έξη γυναίκες με καρκίνο πνεύμονα και 1252 άτομα σαν ομάδα ελέγχου μετείχαν και ερωτήθηκαν για ιστορικό καρκίνου σε πρώτου βαθμού συγγενείς. Ασθενείς με ιστορικό καρκίνου σε πρώτου βαθμού συγγενείς είχαν 30% μεγαλύτερο κίνδυνο ανεξάρτητα απ' την καπνιστική συνήθεια των συγγενών τους. Επιπλέον η αναλογία καρκίνου πνεύμονα ήταν ψηλότερη μεταξύ μαύρων ανδρών παρά λευκών, διαφορά που δεν εξηγείται μόνο με την καπνιστική συνήθεια.



3.7. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (Κ.Δ.)

Διάφοροι καρκινικοί δείκτες (Κ.Δ.) ανευρίσκονται σε πρώιμα στάδια καρκίνου πνεύμονα. Αρχετοί ερευνητές έχουν ασχοληθεί με τη μέτρηση τους στα πτύελα, τις βρογχικές εκκρίσεις και τον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα (161). Η αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου και η εφαρμογή Κ.Δ. μπορεί να βελτιώσει την δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης και να μειώσει την θνησιμότητα απ' τον καρκίνο πνεύμονα.

Σύμφωνα με το συναινετικό περιγραφικό ορισμό που δόθηκε από το 5^ο Διεθνές Συνέδριο Καρκινικών Δεικτών (Στοκχόλμη 1998), *“οι βιοχημικοί καρκινικοί δείκτες είναι ουσίες που παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα και απελευθερώνονται στα διάφορα βιολογικά υγρά, μέσα στα οποία μπορούν να μετρηθούν με μη επεμβατικές μεθόδους. Επειδή οι συγκεντρώσεις τους συσχετίζονται με το ογκικό φορτίο, οι δείκτες αυτοί είναι χρήσιμοι κατά την όλη αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο. Για τις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου αποτελούν πολύτιμα επιπρόσθετα μέσα για την πρόγνωση και τον έλεγχο και παρακολούθηση της θεραπείας, δεν μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν για πληθυσμιακές έρευνες. Η οροδιαγνωστική αξιολόγηση των δεικτών θα πρέπει να στηρίζεται στη σχετική τους τάση παρά στις απόλυτες ή οριακές τιμές τους”*.

Η κατάσταση που προηγείται της έκκρισης αυτών των παραγόντων είναι η αλλαγή που γίνεται σε φυσιολογικά κύτταρα από την κακοήθη μετατροπή. Παρ' όλα αυτά κι άλλες υπερπλαστικές καταστάσεις, φλεγμονώδεις και καλοήθεις μετατροπές μπορούν να προκαλέσουν τέτοιες αλλαγές στα κύτταρα. Οι Κ.Δ. ανιχνεύονται στις κυτταρικές μεμβράνες, στο κύτταροπλασματικό δίκτυο και στον πυρήνα του κυττάρου (162).

Βιοχημικά είναι πρωτεΐνες, (γλυκοπρωτεΐνες ή πολυπεπίδια ογκοεμβρυϊκές πρωτεΐνες, δομικές πρωτεΐνες) αλλά επίσης στεροειδείς ορμόνες, ένζυμα, βιογενείς αμίνες, και αντιγόνα μεμβράνης (162,163,164,165).

Για να είναι χρήσιμος κλινικά ένας καρκινικός δείκτης που εντοπίζεται σε βιολογικά υγρά θα πρέπει να διαθέτει τις ακόλουθες γενικές ιδιότητες.

1. Να αυξάνεται σημαντικά επί παρουσίας νεοπλασματος (υψηλή ευαισθησία).



2. Να μην ανιχνεύεται επί καλόηθων καταστάσεων (υψηλή ειδικότητα).
3. Να συσχετίζεται με το ογκικό φορτίο, έτσι με την έκταση της νόσου.
4. Να μεταβάλλεται σύμφωνα με την εξέλιξη της νόσου (166).

Η αναγνώριση ενός καρκινικού δείκτη με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για κάποια συγκεκριμένη νεοπλασία, που να μπορεί να αξιολογηθεί με απλές αναπαραγωγίμες και φτηνές τεχνικές αποτελεί ακόμη το ζητούμενο της κλινικής ογκολογίας (167). Παρά ταύτα ορισμένοι από την πληθώρα των ελεγχέντων δεικτών αποδεικνύονται χρήσιμοι στην κάθε μέρα κλινική πράξη (161).

Σαν διαγνωστικά εργαλεία οι Κ.Δ. έχουν τους εξής περιορισμούς :

- α. Σχεδόν όλοι μπορεί να αυξάνονται σε καλοήθεις παθήσεις και οι περισσότεροι δεν αυξάνονται στα πρώιμα στάδια κακοήθειας.
- β. Έχουν την μεγαλύτερη αξία τους όταν χρησιμοποιούνται στην παρακολούθηση ασθενών με διάσπαρτο καρκίνο
- γ. Σχεδόν όλοι δείχνουν μια συσχέτιση με την κλινική πορεία της νόσου, με αυξήσεις σε οποιοδήποτε στάδιο απόκλισης από το φυσιολογικό μετά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.
- δ. Υποτροπιάζουσα νόσος συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων δεικτών, ενώ σπανιότερα η αύξηση τους υποδηλώνει λανθάνουσα υποτροπή της νόσου (168,169).

Οι Κ.Δ. έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για:

- α. πληθυσμιακή έρευνα για πρώιμη διάγνωση
- β. διάγνωση
- γ. διάκριση ιστολογικού τύπου και σταδίου της νόσου
- δ. πρόγνωση
- ε. παρακολούθηση χειρουργικής θεραπείας
- ζ. παρακολούθηση ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και πρόβλεψη επιδείνωσης ή υποτροπής.



3.7.1. Πληθυσμιακή έρευνα για πρόωμη διάγνωση

Είναι γενικά παραδεκτό ότι οι διαθέσιμοι σήμερα Κ.Δ. δεν ενδείκνυνται για πρόωμη αναγνώριση ασυμπτωματικών ασθενών με πνευμονικό καρκίνο σε πληθυσμιακές έρευνες. Αυτό οφείλεται σε δύο κυρίως λόγους, στη χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια των καρκινικών δεικτών και στη μικρή γενική επίπτωση του πνευμονικού καρκίνου. Για παράδειγμα, η χρήση ενός καρκινικού δείκτη με ευαισθησία 50% και ειδικότητα 95% για έλεγχο ενός πληθυσμού με επίπτωση πνευμονικού καρκίνου 50/100.000 άτομα αποδίδει θετική διαγνωστική αξία μόλις 0,5 %.

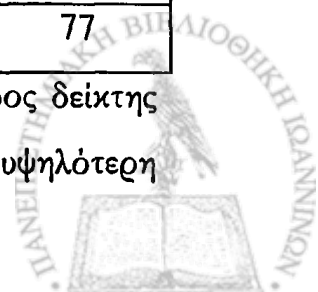
Εντούτοις παραμένει ανοικτό το θέμα κατά πόσο ο επιλεκτικός έλεγχος των ατόμων υψηλού κινδύνου με συνδυασμό καρκινικών δεικτών μπορεί να προσφέρει υψηλότερη θετική διαγνωστική αξία ικανή να μεταφραστεί σε πρόωμη θεραπευτική αντιμετώπιση (170,171).

3.7.2. Διάγνωση

Πολλοί καρκινικοί δείκτες έχουν προταθεί ως χρήσιμοι στη διάγνωση του πνευμονικού καρκίνου. Από τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα οι πλέον δοκιμασμένοι και χρήσιμοι φαίνεται να είναι το CYFRA 21-1, το ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (TPA), το καρκινοεμβυϊκό (CEA), το αντιγόνο πλακωδών κυττάρων (SCC) και η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE). Στον πίνακα 1 φαίνονται αντιπροσωπευτικές ευαισθησίες προκαθορισμένης ειδικότητας 95% των διαφόρων καρκινικών δεικτών σε ασθενείς με πνευμονικό καρκίνο (172).

	Σύνολο	SQCLC	ADCLC	NSCLC	SCLC
CYFRA 21 - 1	46	58	42	50	36
CEA	32	23	44	33	28
SCC	25	32	14	24	32
NSE	28	14	9	12	77

Όπως φαίνεται το CYFRA 21-1 αναδεικνύεται σαν ο καλύτερος δείκτης για το μη μικροκυτταρικό καρκίνο (173,174,175). Παρουσιάζει την υψηλότερη



ευαισθησία στο πλακώδες καρκίνωμα (52 - 73%). Παρόμοια ευαισθησία παρουσιάζουν και οι άλλοι δείκτες κυτταροκερατίνης όπως το TPA.

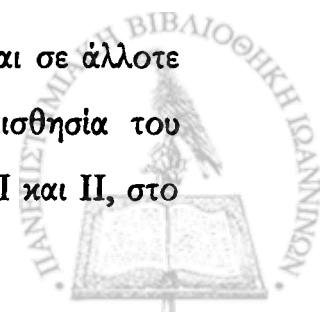
Η NSE προ πολλού αναγνωρίζεται σαν ο καλύτερος δείκτης για το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα με ευαισθησία που ξεπερνάει το 70% (163). Το CEA σύμφωνα και με το Συναινετικό Συνέδριο του Διεθνούς Ινστιτούτου Υγείας (National Institute of Health) θεωρείται δείκτης μέσης αξίας για τον καρκίνο του πνεύμονα, με ιδιαίτερη ευαισθησία για το αδеноκαρκίνωμα (176). Τέλος το SCC θεωρείται ειδικός δείκτης για το πλακώδες καρκίνωμα.

Όπως γίνεται αντιληπτό οι ευαισθησίες των παραπάνω δεικτών είναι σαφώς μικρότερες από αυτές των διαφόρων διαγνωστικών κυτταρο-ιστολογικών εξετάσεων. Γι' αυτό οι Κ.Δ. δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν μόνα διαγνωστικά μέσα. Μπορούν όμως να λειτουργήσουν σαν επιπρόσθετα μέσα των διαγνωστικών μεθόδων ρουτίνας.

Για την ενίσχυση της χαμηλής διαγνωστικής τους αξίας, χρησιμοποιήθηκε κατά καιρούς η αξιολόγηση των καρκινικών δεικτών σε συνδυασμό. Το πρόβλημα όμως που δημιουργείται με αυτή την προσέγγιση είναι ότι ναι μεν αυξάνεται η ευαισθησία αυξανόμενου του αριθμού των συνδυαζόμενων δεικτών, μειώνεται όμως η ειδικότητα και η διαγνωστική ακρίβεια (177).

Η αξιολόγηση του αριθμού των θετικών δεικτών φαίνεται να δίνει καλύτερα αποτελέσματα (177,178). Κατ' αυτήν η σχετική πιθανότητα καρκίνου, που ορίζεται σαν το πηλίκο της % αναλογίας των καρκινοπαθών προς την % αναλογία των καρκινοπαθών και μαρτύρων με θετικούς δείκτες, αυξάνεται αυξανόμενου του αριθμού των θετικών δεικτών. Για παράδειγμα, σε σχετική μελέτη η πιθανότητα καρκίνου σε ασθενείς χωρίς κανένα θετικό καρκινικό δείκτη ήταν 2%, με 1 θετικό δείκτη 15%, με 2 θετικούς δείκτες 49%, με 3 θετικούς δείκτες 86% και με 4 και άνω 100% (177).

Κατά κανόνα όλοι οι προαναφερθέντες δείκτες συσχετίζονται σε άλλοτε άλλο βαθμό με το στάδιο της νόσου. Για παράδειγμα η ευαισθησία του CYFRA 21-1 στο NSCLC κλιμακώνεται απ' το 23% στα στάδια I και II, στο



39% στο III και στο 63% στο III_β και IV (172). Στο περιορισμένο SCLC η ευαισθησία της NSE κυμαίνεται μεταξύ 38% και 71% ενώ στο εκτεταμένο μεταξύ 83% και 98% (163). Έτσι η αξιολόγηση των Κ.Δ. σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, που δεν μπορούν να υποστούν εκτεταμένο ή επεμβατικό διαγνωστικό έλεγχο, αποκτά ιδιαίτερη σημασία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η διαγνωστική τους αξία αυξάνεται κατακόρυφα.

3.7.3. Διάκριση ιστολογικού τύπου

Η διάκριση του πνευμονικού καρκίνου σε SCLC και NSCLC έχει τεράστια σημασία για την πρόγνωση και την ακολουθητέα θεραπευτική στρατηγική. Μέχρι σήμερα, η χρήση μεμονωμένων ή σε απλό συνδυασμό δεικτών αποδείχθηκε ανίκανη να διακρίνει αυτούς τους δύο τύπους πνευμονικού καρκίνου. Πρόσφατα με τη χρήση μιας μαθηματικής μεθόδου, της διακριτικής αναλύσεως (discriminant analysis), η ταυτόχρονη αξιολόγηση του CYFRA 21-1 και της NSE ταξινόμησε σωστά το 95% των περιπτώσεων μικροκυτταρικών και μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων (172). Η περαιτέρω εφαρμογή τέτοιων μεθόδων θα αποδείξει την πραγματική αξία αυτής της προσέγγισης.

3.7.4. Πρόγνωση

Είναι ευρέως παραδεκτό ότι η αξιολόγηση των καρκινικών δεικτών συμβάλλει στον καθορισμό της πρόγνωσης και της επιβίωσης των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο. Σε πάρα πολλές μονοπαραγοντικές αναλύσεις βρέθηκε αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση των επιπέδων της NSE και της επιβίωσης στο SCLC (163). Επιπλέον σε πρόσφατη μελέτη 770 ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνωμα που προέρχονται από 9 κέντρα 6 διαφορετικών χωρών πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την NSE σαν τον πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα, ακολουθούμενο από τη γενική λειτουργική κατάσταση των ασθενών και το στάδιο της νόσου (179).



Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις οι δείκτες κυτταροκερατίνης (CYFRA 21-1, TPA, TPS) αποδεικνύονται ισχυροί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για το NSCLC. Πιο συγκεκριμένα, σε σχετική μελέτη η μέση επιβίωση των ασθενών με προθεραπευτικά επίπεδα CYFRA 21-1 > 3,3 ng/ml ήταν 567 ημέρες, ενώ αυτών με επίπεδα < 3,3 ng/ml 954 ημέρες (180). Όσον αφορά το TPA, σε σχετική μελέτη 563 ασθενών με πνευμονικό καρκίνο, η πολυπαραγοντική ανάλυση των σημαντικότερων προγνωστικών παραγόντων ανέδειξε το TPA σαν τον 4^ο ισχυρότερο παράγοντα (181).

Σε πάρα πολλές μονοπαραγοντικές αναλύσεις φαίνεται σημαντική συσχέτιση μεταξύ του CEA και του SCC με την πρόγνωση. Όμως τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικών αναλύσεων είναι αντικρουόμενα ως προς την ανεξάρτητη προγνωστική τους αξία.

3.7.5. Παρακολούθηση χειρουργικής θεραπείας

Παρά το γεγονός ότι προ πολλού αναγνωρίστηκε η αξία των καρκινικών δεικτών στην παρακολούθηση της θεραπείας, εντούτοις ελάχιστες σχετικές αναφορές υπάρχουν σε διεθνή βιβλιογραφία.

Σε δύο τουλάχιστον μελέτες βρέθηκε ότι τα προεγχειρητικά υψηλά επίπεδα των SCC και CYFRA 21-1 επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα, 1-2 ημέρες μετά από ριζική χειρουργική αφαίρεση (172,182). Επίσης σε ριζική αφαίρεση περιορισμένου μικροκυτταρικού, η NSE επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 12-14 ημέρες (183). Ίσως οι χρονικές διαφορές επανόδου στο φυσιολογικό οφείλονται στους διαφορετικούς χρόνους ημιζωής του κάθε δείκτη.

Αναφορές για την συμπεριφορά των δεικτών επί υπολειμματικής νόσου μετά από χειρουργική αντιμετώπιση δυστυχώς απουσιάζουν. Επίσης ελάχιστες αναφορές υπάρχουν για τη συμβολή των δεικτών στην πρόγνωση των υποτροπών. Σε μια μελέτη 29 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα, βρέθηκε ότι αύξηση κατά 20% και πλέον του SCC



συνόδευε ή και προηγείτο της υποτροπής της νόσου στο 77% των περιπτώσεων (170).

Είναι φανερό ότι για την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων στον τομέα αυτό απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

3.7.6. Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και πρόβλεψη επιδείνωσης ή υποτροπής

Στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων μικροκυτταρικού καρκινώματος με ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, τα αυξημένα επίπεδα της NSE επανέρχονται στο φυσιολογικό. Συνήθως παρατηρείται πρόσκαιρη άνοδος των επιπέδων της μετά από το πρώτο σχήμα, στη συνέχεια όμως βαθμιαία μειώνεται μέχρι τα φυσιολογικά επίπεδα (163). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η επάνοδος των επιπέδων της στο φυσιολογικό προηγείται κατά 3-8 εβδομάδες της κλινικής και ακτινολογικής διαπίστωσης της ανταπόκρισης (183). Η αξιολόγηση των επιπέδων της NSE βρέθηκε ότι δεν βοηθά στη διάκριση της μερικής από την πλήρη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Η ευαισθησία της NSE για την πιστοποίηση υποτροπής της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 77% και 93%. Μάλιστα σε ένα αξιολογικό ποσοστό της τάξης του 40% η αύξηση των επιπέδων της NSE προηγείται της κλινικής και ακτινολογικής έκφρασης της επιδείνωσης της νόσου (163,179,183,184).

Το TPA χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία του NSCLC. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η κατά 50% μείωση των επιπέδων του σε σχέση με τα προθεραπευτικά επίπεδα δίνει ευαισθησία 30%, ειδικότητα 90%, ακρίβεια 88% στην διάγνωση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία. Αντίθετα η κατά 100% αύξηση του TPA σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, δίνει ευαισθησία 18%, ειδικότητα 92%, ακρίβεια 78% στη διάγνωση επιδείνωσης της νόσου (185).

Γενικά κατά την αξιολόγηση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών ανάλογα με τις μεταβολές της κλινικής κατάστασης των καρκινοπαθών παρατηρούνται 4 πρότυπα συσχέτισης. Κατά το πρότυπο Α η αύξηση των



επιπέδων του δείκτη προηγείται, κατά το πρότυπο Β παρατηρείται ταυτόχρονα και κατά το πρότυπο Γ έπεται της κλινικής επιδείνωσης της νόσου. Κατά το πρότυπο Δ ο καρκινικός δείκτης παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα παρά την επιδείνωση της νόσου.

Σε σχετική μελέτη με ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, το ΤΡΑ βρέθηκε να συμπεριφέρεται κατά το πρότυπο Α σε ποσοστό 21%, κατά το πρότυπο Β 38%, κατά το πρότυπο Γ 9% και κατά το πρότυπο Δ 32%.

Ανάλογη αξιολόγηση του CYFRA 21-1 είχε υψηλότερα ποσοστά στο πρότυπο Α και χαμηλότερα στα πρότυπα Γ και Δ (188). Μείωση του CYFRA 21-1 κατά 65% ή και περισσότερο από την αρχική του τιμή, ορίστηκε σαν πλήρης ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Αύξηση κατά 40% ορίστηκε σαν επιδείνωση, ενώ αύξηση κάτω του 40% ή μείωση μικρότερη από 65% ορίστηκε σαν σταθερή νόσος.

Τα ποσοστά συμφωνίας μεταξύ των καθιερωμένων κριτηρίων κλινικοακτινολογικής ανταπόκρισης και αυτών των CYFRA 21-1 κυμάνθηκαν μεταξύ 60% και 74%. Αναλυτικότερα η συμφωνία στο επίπεδο της πλήρους ανταπόκρισης ήταν 28%, στο επίπεδο της σταθερής νόσου 75% και στο επίπεδο της επιδείνωσης 60%. Η απουσία πλήρους συμφωνίας μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ένα ποσοστό 30%-50% των βρογχογενών καρκινωμάτων απαρτίζεται από ετερογενείς κυτταρικούς πληθυσμούς.

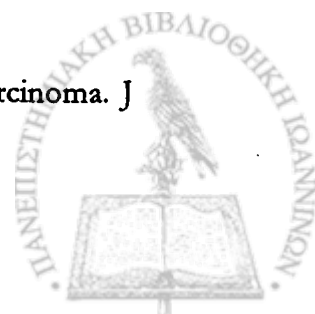
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Οι Κ.Δ. δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πληθυσμιακές έρευνες για πρώιμη αναγνώριση του πνευμονικού καρκίνου.
2. Δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν μόνα διαγνωστικά μέσα.
3. Αποκτούν ιδιαίτερη διαγνωστική αξία σε προχωρημένη νόσο
4. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς για την παρακολούθηση της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής ή την πρόβλεψη επιδείνωσης ή υποτροπής της νόσου.
5. Συμβάλλουν στον καθορισμό της πρόγνωσης

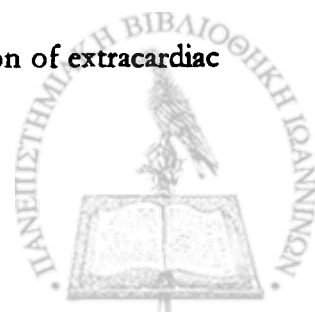


ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. Tomatis L, Aitio A, Day NE, et al. Cancer: Causes, Occurrence and Control. IARC Scientific Publications No 100 Lyon; International Agency for Research on cancer, 1990; pp 61-64
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J cancer* 1993; 54:594-606
3. Eric S., Eddl: Diagnostic test for lung cancer. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1997, 3:247-251
4. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur. J Cancer* 1990; 26:1167-1256
5. Wilbuz A, Franklin MD. Diagnosis of lung cancer; Pathology of invasive and preinvasive neoplasia. *Chest* 2000; 117: 4 April, p. 81S (Supplement)
6. Higgins IT, Mahan CM, Wynder EL: Lung cancer among cigar and pipe smokers. *Prev. Med.* 17:116, 1988
7. Janerich Dt, Thomson WD, Varela LR, et al: Lung cancer and exposure to tobaccosmoke in the household. *N. Engl. J. Med.* 323:632, 1990
8. Wynder EL, Hoffman D: Tobacco and Health: A societal challenge. *N. Engl. J. Med.* 300:894, 1979
9. Stanton MF, Miller E, Wrench C, et al: Experimental induction of epidermoid carcinoma in the lungs of rats by cigarette smoke condensate. *J. Natl. cancer Inst.* 49:867, 1972
10. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, et al: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N. Engl. J Med* 265:253, 1961
11. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, et al: Bronchial epithelium in former smokers: *N. Engl. J Med* 267:119, 1962
12. Enterline FE: Attributability in the face of uncertainty. *Chest* 78:377, 1980
13. Harley NH, Harley JH: Potential lung cancer risk from indoor radon exposure. *CA* 40:265, 1990
14. Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR: Scar cancer of the lung: Increase over a 21 year period. *Cancer* 43:636, 1979
15. Paul SM, Bacharach B, Goepf C: A genetic influence on alveolar cell carcinoma. *J Surg Oncol* 36:249, 1987



16. Nakachi K, Imai K, Hayashi S et al: Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res.* 51:5177, 1991
17. Ginus LC, Goldenheim PO, Miller LG, et al: T-lymphocyte subsets in smoking and lung cancer: Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Ann Rev. Respir. Dis* 126:265, 1982
18. Kubota M, Kagaminori S, Yokoyama K et al: Reduced killer cell activity of lymphocytes from patients with asbestosis. *Br. J Ind Med* 42:276, 1985
19. Van Leeuwen FE, Somers R, Taal BG, et al: Increased risk of lung cancer, non Hodgkin's Lymphoma, and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7:1046, 1989
20. Braun MA, Killam DA, Remick SC, et al: Lung cancer in patients seropositive for HIV. *Radiology* 175:341, 1990
21. Burke M, Fraser RS: Obstructive pneumonitis: A pathologic and pathogenetic reappraisal. *Radiology* 166; 699, 1988
22. Genereux GP: Unusual intrathoracic manifestations of bronchogenic carcinoma. In Margulis AR, Gooding CA (Eds): *Diagnostic Radiology 1977*. San Francisco, University of California, 1977, pp 553-584
23. Spirarny DL, Cavanaugh B: The anterior bronchus sign: A new clue to hilar abnormality. *Ann J Roentgenol* 145:265, 1986
24. Cohen S, Hossain MD Saha-Adat: Primary carcinoma of the lung: A review of 417 histologically proved cases. *Dis chest* 49:67, 1966
25. O'Connell RS, McLound TC, Wilkins EW: Superior Sulcstumor: Radiographic diagnosis and work up. *Ann J Roentgenol* 140:25, 1983
26. Napoli LD, Hansen HH et al: The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. *Radiology* 108:17, 1973
27. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al: Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 56:2107, 1985
28. Santiago SM, Lehrman S, Williams AJ: Bronchoscopy in patients with haemoptysis and normal chest roentgenograms *Br J Dis Chest* 81:186, 1987
29. Fraser RS, Vioria JB, Wang N-S: Cardiac Tamponade as presentation of extracardiac malignancy. *Cancer* 45:1697, 1980



30. Parish JM, Marschke RF, Dinew DE, et al: Etiologic considerations in superior venacava syndrome. *Mayo Clin Proc* 56:407, 1981
31. Stankey RM, Roshe J, Sogocio RM: Carcinoma of the lung and dysphagia. *Dis Chest* 55:13, 1969
32. Morton DL, Itabashi HH, Grimes DF: Non metastatic neurological complications of bronchogenic carcinoma: The carcinomatous neuromyopathies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 51:14, 1966
33. Popp W, Dzlicek M, Grisold W, et al: Circulating antineuronal antibodies in small cell lung cancer. *Lung* 166:243, 1988
34. Chiun JS, Schuffler MD: Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology* 95:1279, 1988
35. Wessel K, Diener HC, Dichgans J et al: Cerebellar dysfunction in patients with bronchogenic carcinoma: Clinical and posturographic findings. *J Neurol* 235:290, 1988
36. Rassam JW, Anderson G: Incidence of paramalignant disorders in bronchogenic carcinoma. *Thorax* 30:86, 1975
37. Ayvarian LF, Schneider B, Gewirtz G, et al: Ectopic production of big ACTH in carcinoma of the lung: its clinical usefulness as a biologic marker. *Ann Rev Respir Dis* 11:279, 1975
38. Hardi CF, Faro JC: Localization of parathyroid hormone-like substance in squamous cell carcinoma: An immunoperoxidase study with ultrastructural correlation *Arch Pathol Lab Med* 109:752, 1985
39. Robertson RP: Prostaglandins and hypercalcemia of cancer. *Med Clin North Am* 65:845, 1981
40. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP et al: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* 78:39, 1973
41. Krauss S, Macy S, Ichiki AT: A study of immunoreactive calcitonin (CT), ACTH and CEA in lung cancer and other malignancies. *Cancer* 47:2485, 1981
42. Ascensao JL, Oken MM, Ewing SL, et al: Leukocytosis and large cell lung cancer: A frequent association *cancer* 60:903, 1987
43. Deslauriers J, and Jocelyn G. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 4 April, p. 97S (Supplement)
44. Bragg DG: Imaging in primary lung cancer: The roles of detection, staging and follow-up. *Semin Ultrasound CTMR* 10:453-466, 1989



45. Melamed MR, Plehinger BJ, Zaman MB, et al: Detection of true pathologic stage I lung cancer in a screening program and the effect on survival. *Cancer* 47:1182-1187. 1981
46. Eddy DM: Guidelines for the cancer-related check up: Recommendations and rationale *CA* 30:194-240, 1980
47. Melamed MR, Flehinger BJ: Should asymptomatic cigarette smokers have annual chest x-rays after age 55 years. *Debates in Medicine. Yearbook* 3:123-124, 1990
48. Sorenson JA, Mitchell CR, Armstrong JD II, et al: Effects of improved contrast on lung nodule detection: A clinical Roc study. *Invest Radiol* 22:772-780, 1987
49. Woodring JH: Pitfalls in the radiologic diagnosis of lung cancer. *ASR* 154:1165-1175, 1990
50. Friedman PS, Feigin DS, Liston SE, et al: Sensivity of chest radiography, computed tomography and gallium scanning to metastasis of lung carcinoma. *cancer* 54:1300-1306, 1984
51. Μαλαγάρη Κ, Σαββίδου Α, Θεοδωρόπουλος Π. Νέα στοιχεία στις απεικονιστικές μεθόδους διάγνωσης και σταδιοποίησης του πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα. *Πνεύμων* 2000; Τόμος 13, Τεύχος 2β, σελ. 39-47
52. Buckley JA, Scott WW, Siegelman SS et al: Pulmonary nodules: effect of increased data sampling on detection with spiral CT and confidence in diagnosis. *Radiology* 1995; 196(2): 395-400
53. Kakinumer R, Ohmatsu H, Kaneko M, Eguchi K, Naruke T, Nagai K, Nishiwaki Y, Suzuki A, Moziyama N. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology* 1999; 212(1): 61-6
54. Webb WR, Jensen BG, Gamsu G, et al: Coronal magnetic resonance imaging of the chest: normal and abnormal. *Radiology* 153:729-735, 1984
55. Muller NL, Gamsu G, Webb WR: Pulmonary nodules: Detection using magnetic resonance and computed tomography. *Radiology* 155:687-690, 1985
56. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT vs radiography. *Radiology* 1996; 201(3): 798-802
57. Auffermann W, Bocking A: Early detection of precancerous lesions in dysplasiois of the lung by rapid DNA image cytometry. *Anal Quant cytol Histol* 7:218, 1985
58. Ikeda S: Flexible bronchofiberscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 79:916-927, 1970
59. Ikeda S, Yawai N, Ishikawa S: Flexible bronchofiberscope. *Keio J Med* 17:1-133, 1968



60. Taylor FH, Evangelist FA, Barham BF: The flexible fiberoptic bronchoscope: Diagnostic tool or medical toy? *Ann Thorac Surg* 29:546-550, 1980
61. Ferguson MK: Diagnosing and staging of non-small cell lung cancer, *Internatol Oncol Clin North Am* 4:1053-1068, 1990
62. Mehta AC, Ahmad M, Nunez C, et al: Newer procedures using the fiberoptic bronchoscope in the diagnosis of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 54:195-203, 1987
63. Prakash UBS, Offord KP, Stubbs SE: Bronchoscopy in North America: The ACCP survey. *Chest* 100:1668-1675, 1991
64. Shure D: Fiberoptic bronchoscopy: Diagnostic applications. *Clin Chest Med* 8 : 1-13, 1987
65. George PMJ Garret CP, Nixon C, Hetrel MR, Nanson EM, Millard FJ. Laser treatment for tracheobronchial tumours: local or general anaesthetic? *Thorax* 1987; 42:656-660
66. Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn et al: Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy: A comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis.* 125:521-523, 1982
67. Shure D, Istarita RW: Bronchogenic carcinoma presenting as an endobronchial mass: Optimal number of biopsy specimens for diagnosis. *Chest* 83:865-867, 1983
68. Cummings CL, Brooks IO, Stinson JM: Increases in diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy by fluoroscopy. *J Natl Med Assoc.* 74:239-241, 1982
69. Knox AJ, Mascie-Taylor BH, Page RL: Fiberoptic bronchoscopy in the elderly: 4 years experience *B2 JDis Chest* 82; 290-293, 1988
70. Kvale PA, Bode FR, Kinios: Diagnostic accuracy in lung cancer: Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 69:752-757, 1976
71. Martini N, Mc Cormick PM: Assesment of endoscopically visible bronchial carcinomas. *Chest* 73:718S-720S, 1978
72. Popp W, Ranscher H, Ritschka L, et al: Diagnostic sensivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope: Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy and histology of forceps biopsy cancer *67:72-75*, 1991
73. Zavala DC: Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: Techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 68:12-19, 1975



74. Zavala DC, Richardson RH, Mukezjee DK, et al: Use of bronchoscope for bronchial brush biopsy: Diagnostic results and comparison with other brushing techniques. *Chest* 63:889-892, 1973
75. Payne CR, Hadfield JW, Stovin PG, et al: Diagnostic accuracy of cytology and biopsy in primary bronchial carcinoma. *J Clin Pathol* 34:773-778, 1981
76. Bedrossian CWM, Rybka DL: Bronchial brushing during fiberoptic bronchoscopy for the cytodiagnosis of lung cancer: Comparison with sputum and bronchial washings. *Acta cytol* 20:446-453, 1976
77. Castella, del la Heras P, Puzo C, et al: Cytology of post bronchoscopically collected sputum samples and its diagnostic value. *Respiration* 42:116-121, 1981
78. Chandhary BA, Yoneda K, Burki NK: Fiberoptic bronchoscopy: Comparison of procedures used in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac cardiovasc surg* 76:33-37, 1978
79. Jay SJ, Wehr K, Nicholason DP, et al: Diagnostic sensitivity and specificity of pulmonary cytology: Comparison of techniques used in conjunction with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Acta cytol* 24:304-312, 1980
80. Funahashi A, Browne TK, Houser WC, et al: Diagnostic value of bronchial aspirate and postbronchoscopic sputum in fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 76:514-517, 1979
81. Matsuda M, Horai T, Nakamura S, et al: Bronchial brushing and bronchial biopsy: Comparison of diagnostic accuracy and cell typing reliability in lung cancer. *Thorax* 41:475-478, 1986
82. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS: Diagnostic, morphologic and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma: A review of 1,045 bronchoscopic examinations. *Chest* 99:809-814, 1991
83. Fabian E, Nag y M, Mesraros G: Experiences with bronchial brushing method. *Acta cytol* 19:320-321, 1975
84. Piloti S, Rilke F, Gribaudo G, et al: Cytologic diagnosis of pulmonary carcinoma in bronchoscopic brushing material. *Acta cytol* 26:655-660, 1981
85. Titley I, Davidson RN, Turner E, et al: Fiberoptic Bronchoscopy: An assessment of immediate cytological diagnosis using methylene blue stain. *Respir. Med* 83:37-41, 1989
86. Gay PC, Brutinel WM: Transbronchial needle aspiration in the practice of bronchoscopy. *Mayo Clin Proc* 64:158-162, 1989



87. Horsley JR, Miller RE, Amy RWM et al: Bronchial submucosal needle aspiration performed through the fiberoptic bronchoscope. *Acta cytol* 28:211-217, 1984
88. Shure D: Transbronchial Needle Aspiration-Current Status (editorial) *Mayo Clin Proc* 64:251-254, 1989
89. Shure D, Fedullo PF: The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 86:693-696, 1984
90. Harrow E, Halber M, Hardy S et al: Bronchoscopic and roentgenographic correlates of a positive transbronchial needle aspiration in the staging of lung cancer. *Chest* 100:1592-1596, 1991
91. Wang KP, Gupta PK, Haponik EF, et al: Flexible transbronchial needle aspiration: Technical considerations. *Ann Otol Rhinol laryngol* 93:233-236, 1984
92. Shure D, Fedullo PF: The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 86:693-694, 1984
93. Kovnat DM, Rath GS, Anderson WM, et al: Bronchial brushing through the flexible fiberoptic bronchoscope in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Chest* 67:179-184, 1975
94. Shure D: Fiberoptic bronchoscopy: Diagnostic applications *Clin. Chest Med* 8:1-13, 1987
95. Shiner RS, Rosenman J, Katz J, et al: Bronchoscopic evaluation of peripheral lung tumours. *Thorax* 43:887-889, 1988
96. Wallace JM, Deutsch AL: Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. *Chest* 81:665-671, 1982
97. Cortese DA, Mc Dougall JC: Biopsy and brushing of peripheral lung cancer with fluroscopic guidance. *Chest* 75:141-145, 1979
98. Radke JR, Conway WA, Eyer WR, et al: Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions. *Chest* 76:176-179, 1979
99. Stringfield JT, Markowitz DJ, Bentz RR, et al: The effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 72:474-476, 1977
100. Wallace JM, Deutsch AL: Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary nodule. *Chest* 81:665-671, 1982
101. Ellis JH: Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 68:524-532, 1975



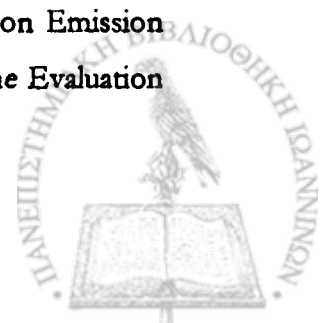
102. Hanson RR, Zavala DC, Rhodes ML, et al: Transbronchial biopsy via flexible fiberoptic bronchoscope: results in 164 patients. *Am Rev Respir Dis* 114:67-72, 1976
103. Mak VHF, Johnston IDA, Hetrel MR, et al: Value of washings and brushings at fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 45:373-376, 1990
104. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ: Managing solitary pulmonary nodules: The choice of strategy is a "close call". *Am Rev. Respir. Dis* 134:453-460, 1986
105. Shiner RJ, Rosenman J, Katz I, Reichart N, Hershko E, Yellin A. Bronchoscopic evaluation of peripheral lung tumour. *Thorax* 1988, 43:887-889
106. Mitchale DM, Emerson CJ, Collins JV, Stableforth DE. Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope : analysis of results in 433 patients *Br. J Dis Chest* 1981;75:258-262
107. Morales FM, Mathews JL. Diagnosis of parenchymal Hodgkin's disease using bronchoalveolar lavage. *Chest* 1987; 91:785-787
108. David WB, Gadeck JE. Detection of pulmonary lymphoma by bronchoanveolar lavage. *Chest* 1987; 91:797-790
109. Radio SJ, Rennard SI, Kessinger A, Vanghan WP, Linder J. Breast carcinoma in bronchoalveolar lavage: a cytological and immunocytochemical study. *Arch pathol Lab Med* 1989; 113:333-336
110. Springmeyer SC, Hackman R, Carlson JJ, Mc Cellan JE. Bronchoalveolar cell carcinoma diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1983; 83:278-279
111. Westcott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988; 169:593-01
112. Westcott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localised pulmonary lesions: results in 422 patients. *Radiology* 1980; 137:31-35
113. Jereb M. The usefulness of needle biopsy in chest lesions of different sizes and locations. *Radiology* 1980; 134:13-15
114. Wernecke K. Percutaneous biopsy of mediastinal tumours under sonographic guidance. *Thorax* 1991; 46:157-159
115. Prakash NBS Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:158-164
116. Von Hoff DD, Li Volsi V. Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura: a review of 272 biopsies. *Am J Clin Pathol* 1979, 72:48-51



117. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev. Respir Dis* 1981; 124:588-592
118. Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NC. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:145-149
119. Shepard JO. Computed tomography of the mediastinum. *Clinics in Chest Med* 1984; 5:291-305
120. Ashbaugh DG. Mediastinoscopy. *Arch Surg* 1970; 100:568-575
121. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, et al: Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 8:396, 1990
122. Watkin SW, Hayhurst GK, Green SA: Time trends in the outcome of lung cancer management: A study of 9,090 cases diagnosed in the Mersey region, 1974-86. *Br. J Cancer* 61:590, 1990
123. Nou E, Brodin O, Bergh J: A randomized study of radiation treatment in small cell bronchial carcinoma treated with two types of four-drug chemotherapy regimens. *Cancer* 15:1079, 1988
124. Sanderson DR. Lung cancer screening. The Mayo study. *Chest* 1986; 89 (suppl):324S
125. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population. The Johns Hopkins study. *Chest* 1986; 89 (suppl): 324S-325S
126. Muhm JR, Miller WE, Fontana RS, Sanderson DR, Uhlenhopp MA. Lung cancer detected during a screening program using four months chest radiographs. *Radiology* 1983; 148:609-615
127. Huhti E, Saloheimo M, Sutinen S. The value of roentgenologic screening in lung cancer. *Am Rev, Respir Dis* 1983; 128:395-398
128. Martini N, Heelan R, Westcott J et al. Comparative merits of conventional computed tomographic and magnetic resonance imaging in assessing mediastinal involvement in surgically confirmed lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:639-648
129. Tyers GFO, McGavran MH: Diagnostic and therapeutic challenges following the cytologic diagnosis of in situ carcinoma of the lung. *Chest* 69:33-38, 1976
130. Potchen EJ, Bisesi MA. When is it malpractice to miss lung cancer on chest radiographs? *Radiology* 1990; 175:29-32



131. Woodring JH. Pitfalls in the radiologic diagnosis of lung cancer. *Am J Roentgenol* 1990; 154:1165-1175
132. Heelan RT, Flehinger BJ, Melamed MR, et al. Non-small cell lung cancer: results of the New York screening Program. *Radiology* 1984; 151:289-293
133. Set PAK, Flower CDR, Smith IE, Cahn AP, Twentyman OP, Shneerson JM. Hemoptysis: comparative study of the role of CT and fiberoptic bronchoscopy. *Radiology* 1993; 189:677-680
134. Kennedy T, Proudfoot S, Franken W, et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res.* 1996; 56: 4673-4678
135. George PJM. Fluorescence bronchoscopy for the early detection of lung cancer. *Thorax* 1999, 54(2): 180-183
136. Lam S, Kennedy T, Unger M et al. Localization of bronchogenic carcinoma. Diagnostic and therapeutic lessons prevention. *Chest* 1998, 113:696-702
137. Lam S, MacAulay CE. Endoscopic localization of preneoplastic lung lesions in Martinet Hirsch FR, Martinet N et al (eds). *Clinical and biological basis of lung cancer prevention*, Basel Switzerland, Bizkhauser, Verlag 1998 p.23
138. O'Neil KM and Johnson BE. Lights Flicker on fluorescence bronchoscopy in patients at risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:953-5
139. Martin L, New incoherent autofluorescence/fluorescence system for early detection of lung cancer. In: *Diagnostic and therapeutic endoscopy*, 1998; 5:pp71-75
140. Haubinger K, Stanrel F, Huber RM et al. Autofluorescence detection of bronchial tumors with the D-Light/AF. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*, 1998, 5:105-112
141. Braithwaite K, Rabbits P. Multi-step evolution of lung cancer. *Cancer Biology*, 1999, 9: pp255-265
142. Steiner RM, Liu JB, Goldberg BB, et al. The value of ultrasound-guided fiberoptic bronchoscopy. *Clin Chest Med* 1995, 16:519
143. Shannon JJ, Bude RO, Orens JB, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir. Crit Care Med* 1996, 153:1424
144. Coleman RE: PET in Lung Cancer. *J Nucl Med* 1999, 40:814-820
145. Prauer HW, Weber WA, et al: Controlled Prospective study of Positron Emission Tomography Using the Glucose analogue (18) Fluorodeoxyglucose in the Evaluation of Pulmonary Nodules. *Br. J Surg* 1998; 85:1506-1511



146. Erasmus JJ, Mc-Adams H P et al: Evaluation of primary pulmonary carcinoid Tumours Using FDG_PET. *AJR* 1998; 170:1369-1379
147. Boisselle PM, Ptz EF Jr et al: Imaging of Mediastinal Lymph nodes: CT, MR and FDG-PET. *Radiographics* 1998; 18:1061-1069
148. Lowe VJ, Naunheim KS: Positron Emission Tomography in Lung Cancer. *Ann Thorax Surgery* 1998; 65:1821-1829
149. Burry T, Barreto A et al: Fluorine-18 Deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Bone Metastases in patients with Non-small-cell Lung Cancer. *Eur. J Nucl Med* 1998; 25:1244-1247
150. Phillips M, Gleeson K, Michale J et al. Votalite organic compounds in breath as markers of lung cancer. *Lancet* 1999, 353:1930-33
151. Somers VA, Pietersen A, Theunissen PM et al. Defection of k-ras point mutations in sputum from patients with adenocarcinoma of the lung by point EXACCT. *J Clin Oncol* 1998, 16:3061-8
152. Somers VAMC, Henten AMJ. Velde GPM. Additional value of k-ras point mutations in bronchial wash fluids for diagnosis of peripheral lung tumours. *Eur. Respir. J* 1999, 13:1120
153. Yakubovskaya MS, Spiegelman V, Luo FC et al. High frequency of k-ras mutations in normal appearing lung tissues and sputum of patients with lung cancer. *Int. J cancer* 1995, 63:810-4
154. Mumford JL, Tian D, Younes M et al. Detection of P53 protein accumulation in sputum and lung adenocarcinoma associated with indoor exposure to unvented coal smoke in China. *Anticancer Res.* 1999, 19:951-58
155. Feng Z, Tian D, Lan Q, Mumford JL. A sensitive immunofluorescence assay for detection of p53 protein accumulation in sputum. *Anticancer Res.* 1999, 19:3847-52
156. Montuenga LM, Zhon J, Avis I et al. Expression of heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A₂/B₁ changes with critical stages of mammalian lung development. *Am J Respir. Cell Mol Biol* 1998, 19:554-62
157. Tockman MS, Mulshine JL, Piandotosi S et al. Prospective detection of preclinical lung cancer: Results from two studies of Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A₂/B₁ overexpression. *Clin. Cancer Res.* 1997, 3:2237-46
158. London SJ, Daly AK, Fairbrother KS, Holmes C, Carpenter CL, Navidi WC, Idle JR: Lung cancer risk in African-Americans in relation to a race-specific CYP1A1 polymorphism. *Cancer Research* 1995, 55:6035-6037



159. Bourchardy C, Benhamon S, Dayer: The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res* 1996, 56:251-253
160. Wu AH, Fontham ETH, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, Boyd P, Correa P: Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1996, 143:535-542
161. Suresh MR, Classification of tumor markers *Anticancer Res.* 16:2273-2278, 1996
162. Magdelenat H. Tumor markers in Oncology : past, present ant future. *J Immunol Meth* 150:133-143, 1992
163. Ferrigno D. Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur. Respir J* 1994, 7:186-197
164. Reeve JG. Clinical and biological relevance of lung tumour markers. *Diagn Oncol* 1990, 1:305-315
165. J Niklinski M, Furman: Clinical tumour markers in lung cancer Review : *Eur. J of cancer Prevention* 1995, 4,129-138
166. Coombes RC, Powels TS, Tumour markers in the management of human cancer. In Deely TJ ed. *Topical Reviews in Radiotherapy and Oncology*. Bristol Wright PGS, 1982, p39
167. Arroliga Ac, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clinics Chest Med* 14:87-98, 1993
168. Susan E Bates: Clinical applications of serum tumor Markers; Review. *Annals of Internal Medicine* 1991, Vol 115; No8 623-638
169. Sox HC Jr. Probability theory in the use of diagnostic tests. An introduction to critical study of the literature. *Ann Intern Med.* 1986; 104:60-6
170. Ebert W, Muley TH. DRINGS P.: Does the assessment of serum Markers in patients with Lung Cancer aid in the Clinical Decision Making Process? *Anticancer Research* 16:2161-2168 (1996)
171. Ebert W, Bodenmüller H and Holzel W: CYFRA 21-1. Medical decision-making and analytical standardization and requirements. *Scand J Clin Lab Invest* 55 (suppl 221): 72-80, 1995
172. Ebert W, Dienemang H, Fatch Moghadam A, ScheulenM, Konletzko N, Schleich T, Bombardieri E. Cytokeratin 19 fragment CYFRA21-1 compared with carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen and neuron-specific enolase in lung cancer. Results of an International Multicentre study. *Eur. J Clin Chem Clin Biochem* 32:189-199, 1994



173. Van der Gaast A, Schonmakers CH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornille F, Splinder TA. Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer: cyfra21-1, Br. J Cancer 69:525-528, 1994
174. Rastel D, Ramoioli A, Cornillie F, Thirion B. Cyfra 21-1, a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European Multicentre Evaluation. Eur. J Cancer 30A:601-606, 1994
175. Niklinski J, Furman M, Chycrewski I, Rogowski FR, Jaroszewicz E, Laudanski J. Evaluation of cyfra 21-1 as a new marker for non-small cell lung cancer. Eur. J Cancer Prev. 3:227-230, 1994
176. N.H.I carcinoembryonic antigen: its role as a marker in management of cancer. Br. Med J 282:373-375, 1981
177. Toumbis M, Rasidakis A, Passalidou E, Dimitroulis J, Gagr M, Alchanatis M, Ophanidou D, Jodranoglou J. Diagnostic usefulness of five tumour markers in patients with primary lung cancer. Oncol Reports 2:1135-1140, 1995
178. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S, Hoshimo K, Konishi K, Morigate T, Mazuyama M, Yamashita N, Yano S. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of the lung cancer with multiple tumor marker assay. Oncology 47:43-48, 1990
179. Jorgensen LG, Osterlind K, Genolla J, Gomm SA, Hernandez JR, Johnson PW, Lober J, Splinder TA, Sztumowicz M. Serum neuron-specific enolase and the prognosis in small cell lung cancer: a combined multivariable analysis on data from nine centres. Br. J Cancer 74:463-467, 1996
180. Ebert W, Bodenmuller H, Holzel W. CYFRA21-1. Medical decision-making and analytical standardization and requirements. Scand J Clin Lab Invest 55(suppl 221):72-80, 1995
181. Buccheri GF, Ferrigno D. Prognostic value of tissue polypeptide antigen in lung cancer. Chest 5:1287-1292, 1992
182. Ebert W, Leichtweis B, Bulzebruck H, Drings P. The role of Imx SCC assays in the detection and prognosis of primary squamous cell carcinoma of the lung. Diagn Oncol 2:203-210, 1992
183. Muller LC, Gasser R, Huber H, Klinger A, Saltrer GM. Neuron specific enolase (NSE), in small cell lung cancer: longitudinal tumor marker evaluation. Lung Cancer 8:29-36, 1992



184. Nitta T, Fukuoka M, Masudan, Kusunoki Y, Matsui K, Kudoh S, Hirashima T, Yana T, Ho K, Takada M. Significance of serum neuron specific enolase as a predictor of relapse of small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 25:179-183, 1995
185. Buccheri G, Ferrigno D. Monitoring lung cancer with tissue polyopeptide antigen: an ancillary, profitable serum test to evaluate treatment response and posttreatment disease status. *Lung Cancer* 13:155-168, 1995
186. Van der Gaast A, Kok TC, Kho GS, Blijenberg BG, Splinter TA. Disease monitoring by the tumour markers CYFRA 21-1 and TPA in patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J Cancer*, 31A: 1790-1793, 1995



II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος πνεύμονα είναι ο πιο συχνός καρκίνος σήμερα (1,2). Στα προηγούμενα χρόνια υπήρξαν πολλές δημοσιεύσεις που αναφέρονταν στην ευαισθησία και ειδικότητα μεγάλου αριθμού καρκινικών δεικτών στον καρκίνο πνεύμονα. Παρά την εκτεταμένη έρευνα όμως, η διαγνωστική αξία τους δεν έχει αποδειχθεί (3,4,5,6). Από την άλλη πλευρά η βρογχοσκόπηση είναι ένα ισχυρό διαγνωστικό μέσο στα χέρια των πνευμονολόγων που προσφέρει διάγνωση στο 55-85% κεντρικών βλαβών (7,8,9,10,11). Τα ποσοστά αυτά θα ήταν ευχής έργο να μπορούσαν να βελτιωθούν. Έτσι θελήσαμε να εξετάσουμε εάν η συνδυασμένη χρήση επιλεγμένων καρκινικών δεικτών και βρογχοσκοπικών αποτελεσμάτων, αυξάνει την ευαισθησία στην διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου και των άλλων κακοηθειών του θώρακα.

1.2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1.2.1. Ομάδες ασθενών

Χρησιμοποιήθηκαν οροί 320 ασθενών (275 άνδρες και 63 γυναίκες, 19 - 85 ετών (μ.ο. 62,45 ± 13,52) που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο 1995 έως τον Δεκέμβριο 1995 (Εικόνα 1). Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 2 κατηγορίες σύμφωνα με την διαγνωστικότητα της βρογχοσκόπησης. Ως διαγνωστική (Κατηγορία Α), θεωρήθηκε η βρογχοσκόπηση όταν έδωσε βεβαία διάγνωση ιστολογική, κυτταρολογική ή μικροβιολογική. Ως μη διαγνωστική (Κατηγορία Β), όταν δεν έδωσε διάγνωση. Εδώ περιλαμβάνονται πολλοί ασθενείς που η διάγνωση τους δεν μπορούσε να γίνει με βρογχοσκόπηση π.χ. χρ. βρογχίτις, πνευμονία, κ.α..



A κατηγορία : 127 ασθενείς που διακρίθηκαν σε :

Ομάδα I : 101 ασθενείς με βρογχοσκόπηση διαγνωστική για κακοήθη νόσο

Ομάδα II : 26 ασθενείς με βρογχοσκόπηση διαγνωστική για καλοήθη νόσο

B κατηγορία : 193 ασθενείς που διακρίθηκαν σε :

Ομάδα III : 40 ασθενείς με μη διαγνωστική βρογχοσκόπηση αλλά κακοήθη νόσο. Η διάγνωση στην ομάδα III τέθηκε με βιοψία υπό CT θώρακος, μεσοθωρακοσκόπηση, ανοιχτή βιοψία πνεύμονος ή βιοψία υπεζωκότα είτε τέλος από την κλινική πορεία και έκβαση του ασθενούς σε διάστημα ενός έτους που ήταν θανατηφόρα -προφανώς από την νόσο.

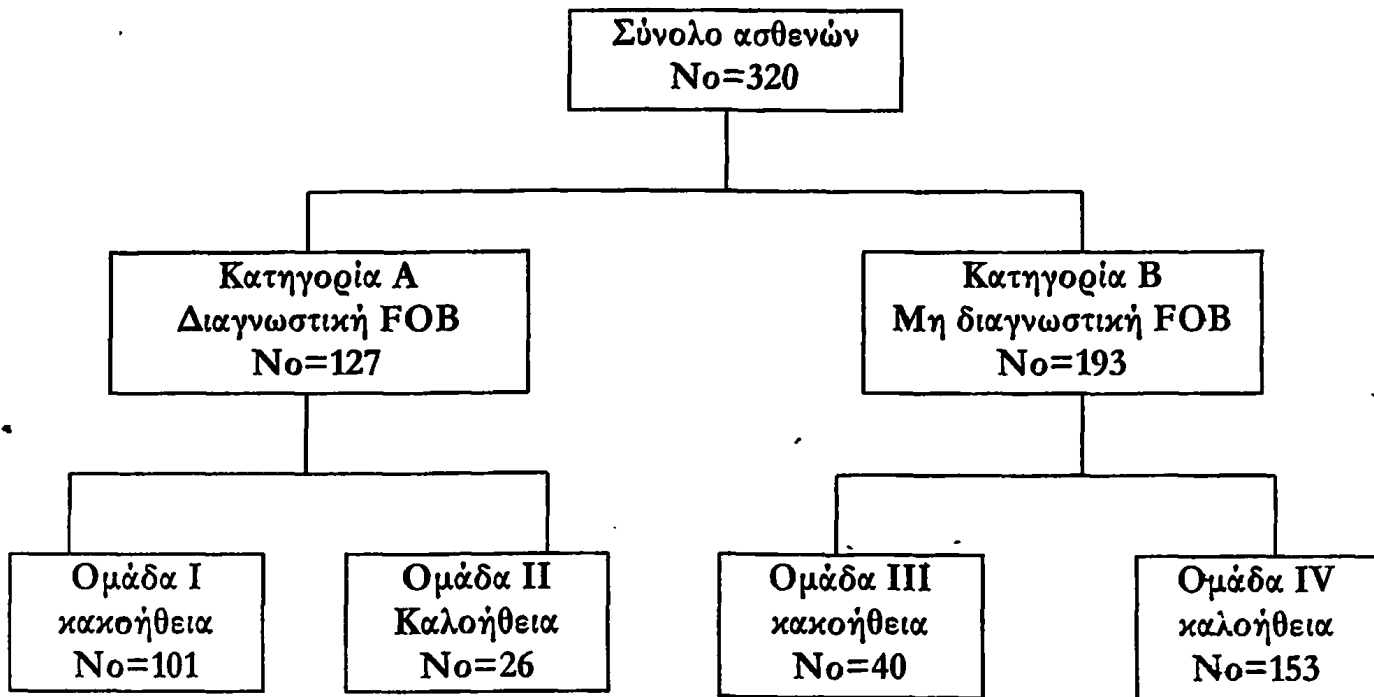
Ομάδα IV : 153 ασθενείς με μη διαγνωστική βρογχοσκόπηση αλλά καλοήθη νόσο. Η διάγνωση στην ομάδα IV τέθηκε είτε με βιοψία άλλου οργάνου είτε με μικροβιολογικές εξετάσεις είτε με την παρακολούθηση της κλινικής πορείας για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους η οποία ήταν σταθερή και χωρίς ευρήματα συμβατά με κακοήθεια. (Πίνακες 1 και 2).

1.2.2 ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η βρογχοσκόπηση έγινε με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο Olympus, BF type IT 20 D και P20 D. Πρίν από την εξέταση γινόταν τοπική αναισθησία με ψεκασμούς διαλύματος ξυλοκαΐνης 4% από την μύτη και την στοματική κοιλότητα και εδίδοντο στους ασθενείς πεθιδίνη - ατροπίνη ενδομυϊκά ως προνάρκωση 30 λεπτά πριν από την εξέταση (12).



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση της ταξινόμησης των ασθενών της μελέτης μας.



Πίνακας 1. Τελική διάγνωση 141 ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και άλλες νεοπλασίες

Ομάδα I (διαγνωστική βρογχοσκόπηση και Ca)	Αριθμός Ασθενών
Πλακώδες καρκίνωμα	40
Αδενοκαρκίνωμα	17
Μικροκυτταρικό	12
Μη μικροκυτταρικό	15
Μεγαλοκυτταρικό	1
Βρογχοκυψελιδικό	1
“In situ”	1
Μεταστατικό (2 από μαστό, 1 από μελάνωμα, 1 αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας)	4
Συνολικά	101

Ομάδα III (μη διαγνωστική βρογχοσκόπηση και Ca)	Αριθμός Ασθενών
Πλακώδες καρκίνωμα	3
Αδενοκαρκίνωμα	3
Λέμφωμα	2
Μικροκυτταρικό	1
Μεσοθηλίωμα	2
Μεταστατικό (1 από μαστό, 1 από προστάτη)	2
Αδιαφοροποίητο μεσοθωρακίου	1
Αδιευκρίνιστου τύπου *	26
Συνολικά	40

* Σ' αυτούς τους ασθενείς η νεοπλασία δεν αποδείχθηκε ιστολογικά, αλλά όλοι πέθαναν σε λιγότερο από 1 χρόνο με γρήγορη επιδείνωση της κλινικής εικόνας και συμβατή με κακοήθεια



Πίνακας 2. Τελική διάγνωση 179 ασθενών με καλοήγη πνευμονική νόσο

Ομάδα II (διαγνωστική βρογχοσκόπηση και καλοήθεια)	Αριθμός Ασθενών
Φυματίωση	20
Σαρκοείδωση	4
Διάμεση Ίνωση	1
Tracheobronchitis osteochondroplastica	1
Συνολικά	26

Ομάδα IV (μη διαγνωστική βρογχοσκόπηση και καλοήθεια)	Αριθμός Ασθενών
Φυματίωση	14
Πνευμονία	15
Πνευμονικό απόστημα	9
Σαρκοείδωση	6
Πνευμονική Ίνωση	5
Σκληρόδερμα	2
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	1
Τοξικότητα αμιοδαρόνης	1
Βρογχεκτασίες	4
Καλοήγη πλευριτική συλλογή	3
Χρόνια βρογχίτις	12
Επανελέγχος υποτροπής μετά λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή	2
Αιμόπτυση με αρνητικό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο	31
Αιμοπτύσεις με ύποπτες προηγούμενες βρογχοσκοπήσεις που επανελέχθηκαν	4
Ύποπτη κλινικοεργαστηριακή εικόνα, (επιμένων βήχας, πληκτρο-δακτυλία, παρατεινόμενη πνευμονία, περιφερική νευροπάθεια, υπερουριχαιμία, ύποπτη κυτταρολογική πτυέλων	44
Συνολικά	153



1.2.3. ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Οι αιμοληψίες έγιναν πριν την βρογχοσκόπηση, τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε 3000g για 15 λεπτά και οι οροί διατηρήθηκαν στους -20°C μέχρι να χρησιμοποιηθούν για τις μετρήσεις.

Αναλυτικά για κάθε δείκτη χωριστά εφαρμόστηκαν οι παρακάτω μέθοδοι:

A. TPSTM ELISA

Η TPSTM ELISA είναι μια ανοσοενζυμική μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό του TPS (tissue polypeptide specific antigen-ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο) στον ορό (ή σε άλλα σωματικά υγρά) (13).

Το TPA έχει ανευρεθεί σε διάφορους καρκίνους του ανθρώπου με τη χρήση απ' τον Bjorklund αντισωμάτων έναντι αδιάλυτων καρκινικών υπολειμάτων (14). Τα αντισώματα αυτά ανταποκρίνονται ανοσολογικά στις κυτταροκερατίνες (15,16).

Η μονοκλωνική χαρτογράφηση του TPA αποκάλυψε ότι περιέχει 35 διαφορετικούς επιτόπους. Η κρίσιμη αντιγονική ειδικότητα του TPA η οποία συσχετίζεται με την καρκινική δραστηριότητα συνδέεται με τον Επίτοπο M₃ (17). Το μονοκλωνικό αντίσωμα M₃ αποτελεί τη βάση για την TPSTM μέθοδο. Το M₃ αντίσωμα παρασκευάστηκε χρησιμοποιώντας HeLa κύτταρα σαν αντιγόνο.

Η DNA γονιδιακή ανάλυση της δομής του M₃ επιτόπου έδειξε ότι το M₃ αντίσωμα συνδέεται σε περιοχή που βρίσκεται στο σπείραμα 2 της κυτταροκερατίνης 18. Η Cytokeratin 18 είναι μια όξινη κυτταρο-πλασματική πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 45KD που εκφράζεται στα απλά επιθηλιακά κύτταρα.

Το TPSTM ELISA μετράει ένα κλάσμα της κυτταροκερατίνης 18 στον ορό καρκινοπαθών και το κλάσμα αυτό υπολογίζεται χρησιμοποιώντας συνδυασμό πολυκλωνικών αντισωμάτων αλόγου για τη δέσμευση και μονοκλωνικού M₃ αντισώματος για την ανίχνευση.

Λογή της μεθόδου: Η TPSTM ELISA είναι μια ανοσοενζυμική μέθοδος στερεάς-φάσης 2θέσεων. Τα δείγματα που περιέχουν κλάσματα της



κυτταροκερατίνης 18 (CK 18) αντιδρούν σ' ένα πολυτροβλίο πολυστυρενίου καλά επιστρωμένο με πολυκλωνικά αντισώματα έναντι του TPS και ταυτόχρονα με ένα HRP (Horse radish peroxidase) συζευγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα M_3 χρησιμοποιούμενο σαν ανιχνευτής. Μετά το σχηματισμό του sandwich από αντίσωμα στερέας φάσης /TPS/ιχνηθετημένο αντίσωμα, το περίσσειμα του αδέσμευτου ιχνηθέτη αφαιρείται με ξέπλυμα.

Στη συνέχεια στο HRP substrate προστίθεται υπόστρωμα υπεροξειδάσης και μετά από επώαση η αντίδραση σταματάει. Τελικά η απορρόφηση σε κάθε well μετράται σε ένα microplate reader στα 450nm.

Σχεδιάζοντας μια standard καμπύλη από γνωστές TPS συγκεντρώσεις, μπορεί να υπολογιστεί η ποσότητα του TPS του δείγματος. Η συγκέντρωση του TPS εκφράζεται σε Units per Litre (U/L).

Εύρος τιμών: Το εύρος της μεθόδου είναι 30-1200U/L . Δείγματα που δίνουν συγκεντρώσεις TPS μεγαλύτερες των 1200U/L θα πρέπει να διαλυθούν κατάλληλα πριν από την μέτρηση.

1. Ειδικότητα: Τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στην TPS™ ELISA μέθοδο είναι ειδικά για το TPS, χωρίς διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα ογκικά αντιγόνα που μπορεί να είναι παρόντα στα δείγματα που λαμβάνονται.

2. Cut-off value: Μελέτη της κατασκευάστριας εταιρείας που περιελάμβανε 195 υγιή άτομα έδωσε ένα ανώτερο όριο (cut-off value) 80U/L (95%).

Λόγω διαφορών που μπορεί να υπάρχουν μεταξύ εργαστηρίων, τεχνικής και επιλογής των υπό μελέτη ομάδων συνιστάται για κάθε εργαστήριο να καθιερώσει τιμές αναφοράς με παρόμοιο τρόπο.

3. Ευαισθησία: Η ελάχιστη προσδιοριζόμενη συγκέντρωση της TPS™ ELISA είναι 4U/L οριζόμενη σαν η συγκέντρωση του TPS που αντιστοιχεί στην απορρόφηση +2 SD (standard deviation) από την απορρόφηση του διαλύτη.



B. CEA IMx system

Η IMx CEA μέθοδος είναι μια ανοσοενζυμική μέθοδος με μικροσωματίδια (MEIA) για την ποσοτική μέτρηση του CEA στον ορό ή στο πλάσμα που εκτελείται στον ημιαυτόματο αναλυτή IMx /ABBOT. Σε γενικές γραμμές η μέθοδος έχει ως εξής (18):

- Το ρύγχος του αναλυτή μεταφέρει το δείγμα και anti-CEA (καλυμμένα μικροσωματίδια) στο διαμέρισμα επώασης του δοχείου αντίδρασης.
- Στη διάρκεια της επώασης του μείγματος το CEA δεσμεύεται στα anti-CEA καλυμμένα μικροσωματίδια σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα αντισώματος-αντιγόνου.
- Ένα μέρος από το αντιδρών μείγμα μεταφέρεται στο ειδικό glass fiber matrix.
- Τα μικροσωματίδια δεσμεύονται μη αναστρέψιμα στο glass fiber matrix.
- Το matrix ξεπλένεται ώστε να φύγει το αδέσμευτο υλικό.
- Anti-CEA: Alkaline Phosphatase Conjugate (αντισώματα έναντι CEA συζευγμένα με αλκαλική φωσφατάση ώστε να αναγνωρίζεται η ύπαρξη της από τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης) προστίθεται στο matrix το οποίο δεσμεύεται στο σύμπλεγμα αντισώματος-αντιγόνου.
- Τα matrix ξεπλένονται ώστε να φύγει το αδέσμευτο υλικό (συζευγμένο αντίσωμα).
- Το υπόστρωμα της αλκαλικής φωσφατάσης προστίθεται στο matrix και το φθορίζων (fluorescent product) παράγωγο μετράται με MEIA optical assembly.

Ευαισθησία: Η ευαισθησία της IMx CEA μεθόδου είναι καλύτερη από 0,5ngCEA/ml. Η ευαισθησία αυτή έχει οριστεί σαν η συγκέντρωση 2 SD πάνω από την συγκέντρωση του std AI (0ng CEA/ml), είναι δηλ. η χαμηλότερη μετρούμενη συγκέντρωση του CEA που μπορεί να διακριθεί απ' το μηδέν.

Ειδικότητα: Λιπιδαιμικά δείγματα με έως 1000mg/dl τριγλυκερίδια, ικτερικά δείγματα έως 36mg/dl χολερυθρίνης,, αιμολυμένα δείγματα έως 1000mg/dl αιμοσφαιρίνης, δεν επηρεάζουν τον προσδιορισμό του CEA .



Δείγματα με συνολική συγκέντρωση πρωτεΐνης από 3-12g/dl και δείγματα με IgC συγκεντρώσεις από 454-2410mg/dl δεν δείχνουν σημαντική επίδραση στον προσδιορισμό

Γ. SCC IM_x system

IM_x SCC assay είναι μια ανοσοενζυμική μέθοδος (19) με μικροσωματίδια (MEIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό του SCC αντιγόνου στον ορό ή το πλάσμα. Η διαδικασία προσδιορισμού είναι η ίδια με αυτή που ακολουθείται στον προσδιορισμό του CEA.

Ευαισθησία: Έχει υπολογιστεί ότι η ευαισθησία για την IM_x SCC assay είναι μεγαλύτερη από 0,3ngScc/ml. Αυτή η ευαισθησία έχει οριστεί σαν η συγκέντρωση 2 SD πάνω από την συγκέντρωση του IM_x SCC calibrator A (0ngScc/ml) και πρόκειται για τη χαμηλότερη μετρούμενη συγκέντρωση Scc αντιγόνου που μπορεί να διακριθεί από το μηδέν.

Ειδικότητα: Λιπαιμικά δείγματα με τριγλυκερίδια έως 353mg/dl, ικτερικά δείγματα με χολερυθρίνη έως 16mg/dl και αιμολυμένα δείγματα με αιμοσφαιρίνη έως 1000mg/dl δεν επηρεάζουν την IM_x SCC μέθοδο. Συγκεντρώσεις IgG έως 12 g/dl επίσης δεν επηρεάζουν την μέθοδο.

Δ. ELISA-NSE

Η ELISA-NSE είναι μια ανοσοραδιομετρική μέθοδος (20) στερεάς φάσης 2 θέσεων για τον ποσοτικό προσδιορισμό του NSE αντιγόνου στον ορό.

Δύο μονοκλωνικά αντισώματα παρασκευάζονται έναντι στερεοχημικά απομακρυσμένων αντιγονικών θέσεων στο μόριο της NSE. Το πρώτο ειδικό αντίσωμα για το NSE καλύπτει τη στερεά φάση και το δεύτερο αντίσωμα ραδιοσημασμένο με ιώδιο 125 χρησιμοποιείται σαν ανιχνευτής. Τα μόρια NSE δεσμεύονται μεταξύ των 2 αντισωμάτων. Μετά το σχηματισμό του συμπλέγματος αντίσωμα/αντιγόνο/I¹²⁵ αντίσωμα, το περίσσειμα του αδέσμευτου ιχνηθέτη εύκολα απομακρύνεται με ξέπλυμα.



Η ραδιενέργεια που δεσμεύτηκε στην στερεά φάση είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της NSE του δείγματος.

Δείγματα που εμφανίζουν θολερότητα, αιμόλυση, υπερλιπαιμία ή περιέχουν ινική μπορεί να δώσουν λανθασμένα αποτελέσματα και πρέπει να διαλυθούν και να ξαναμετρηθούν.

Ειδικότητα: Τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται στην μέθοδο είναι ειδικά για την γ -υποομάδα της NSE. Έτσι αυτά αναγνωρίζουν τις αγ και γγ ισομορφές της ενολάσης.

Όριο ανίχνευσης: Έχει οριστεί να είναι η μικρότερη καταδεικνυόμενη συγκέντρωση διαφορετική του μηδενός με probability 95%. Έχει υπολογιστεί να είναι 0,3ng/ml (M.O. +2SD πιθανότητα 95%).

1.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για όλους τους υπολογισμούς, όπως κατανομή των τιμών των καρκινικών τιμών, ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (true positive/true positive + false positive) και αρνητική προγνωστική αξία (true negative/true negative + false negative), προσδιορισμό των νέων τιμών, καθώς και συσχέτιση μεταξύ καρκινικών δεικτών και βρογχοσκόπησης, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα (λογισμικό) statistica (21).

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1. Κατανομή και σύγκριση των καρκινικών δεικτών σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις.

Οι 4 καρκινικοί δείκτες βρέθηκαν αυξημένοι, όπως ανεμένετο, στις κακοήθεις συγκριτικά με τις καλοήθεις παθήσεις και αυτό αναδείχθηκε με Kruskal - Wallis και Median test ανάλυση ANOVA ($p < 0,05$ για όλες τις περιπτώσεις). Υπήρχαν όμως τεράστιες σταθερές αποκλίσεις που έκαναν τις διαφορές αυτές στις τιμές των δύο ομάδων κλινικά άχρηστες. Αυτό γιατί υπήρχε μεγάλος αριθμός ατόμων με νεοπλασία που είχε τιμή Κ.Δ. μικρότερη από την μέση τιμή της ομάδας με καλοήθεια και το αντίθετο.

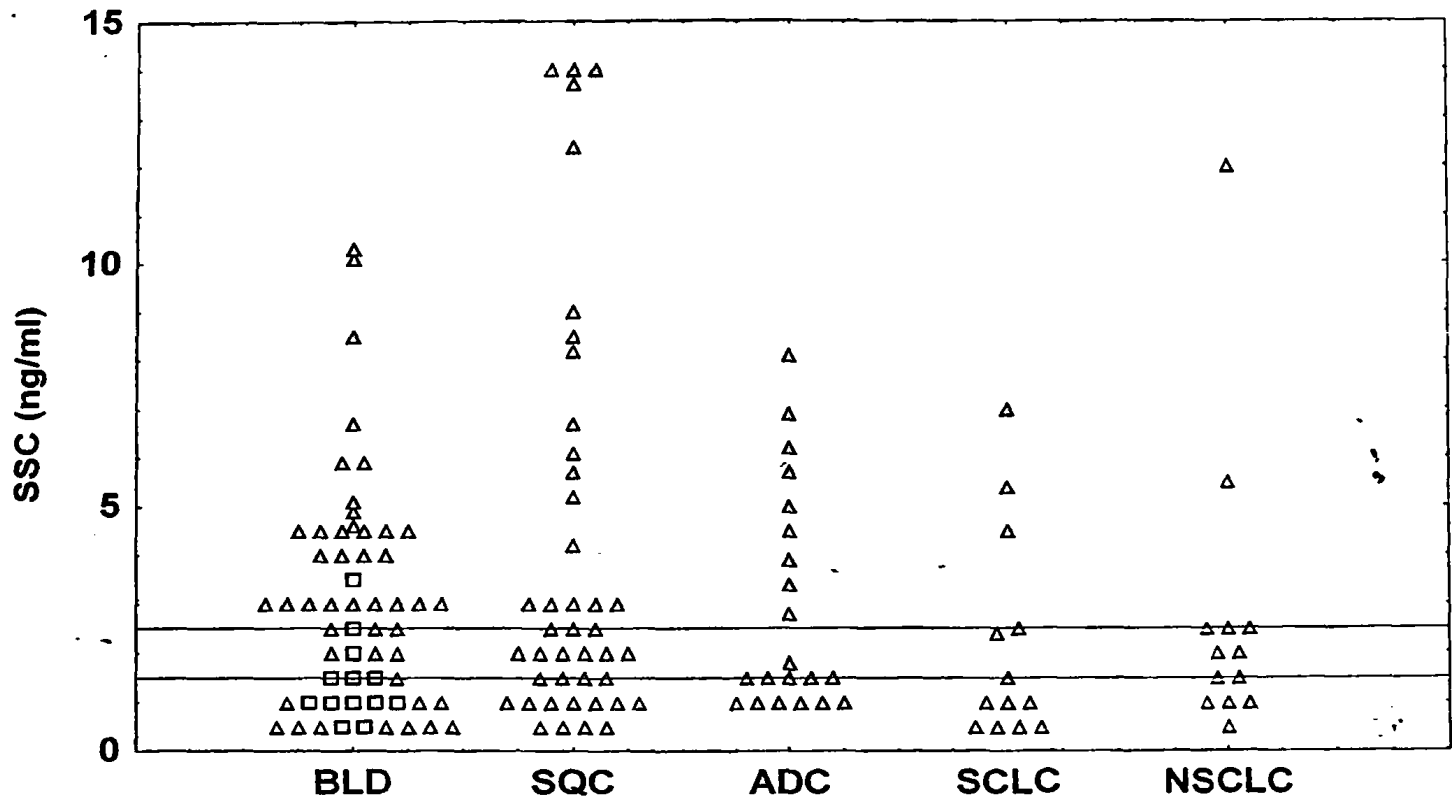


Οι τιμές για καθέναν από τους καρκινικούς δείκτες χωριστά στις 4 ομάδες ασθενών αναδεικνύονται στις εικόνες 2, 3, 4 και 5.

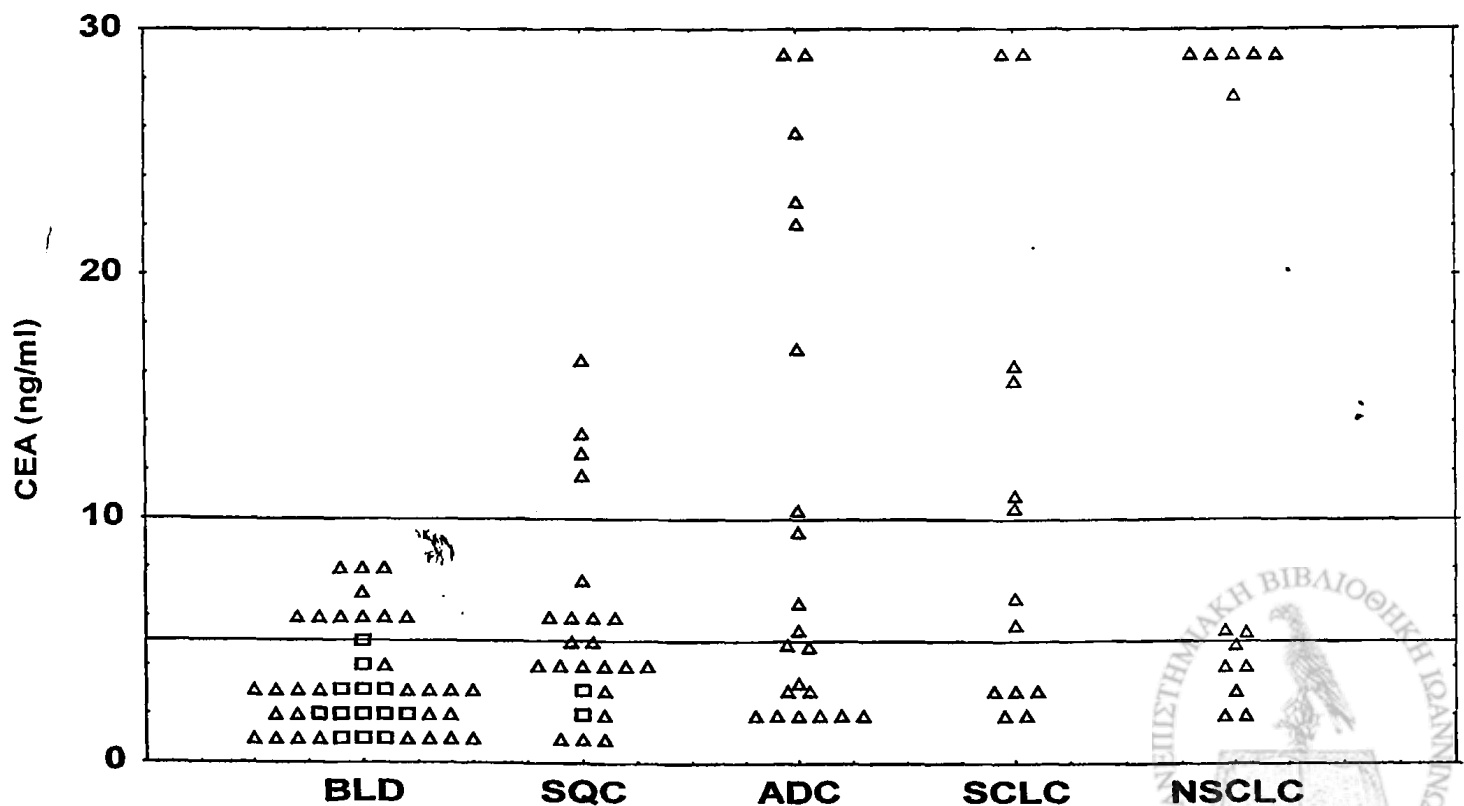
Τα επίπεδα του SCC ήταν σαφώς αυξημένα μόνο στο πλακώδες, αλλά χωρίς σημαντική διαφορά με τους άλλους τύπους καρκίνου. Τα επίπεδα του CEA ήταν αυξημένα σε όλους τους τύπους με υψηλότερες τιμές στο αδеноκαρκίνωμα. Το NSE ήταν σημαντικά αυξημένο στο μικροκυτταρικό. Τα επίπεδα του TPS ήταν σαφώς αυξημένα στο επιδερμοειδές και το αδеноκαρκίνωμα και σε μικρότερο βαθμό στο μικροκυτταρικό.



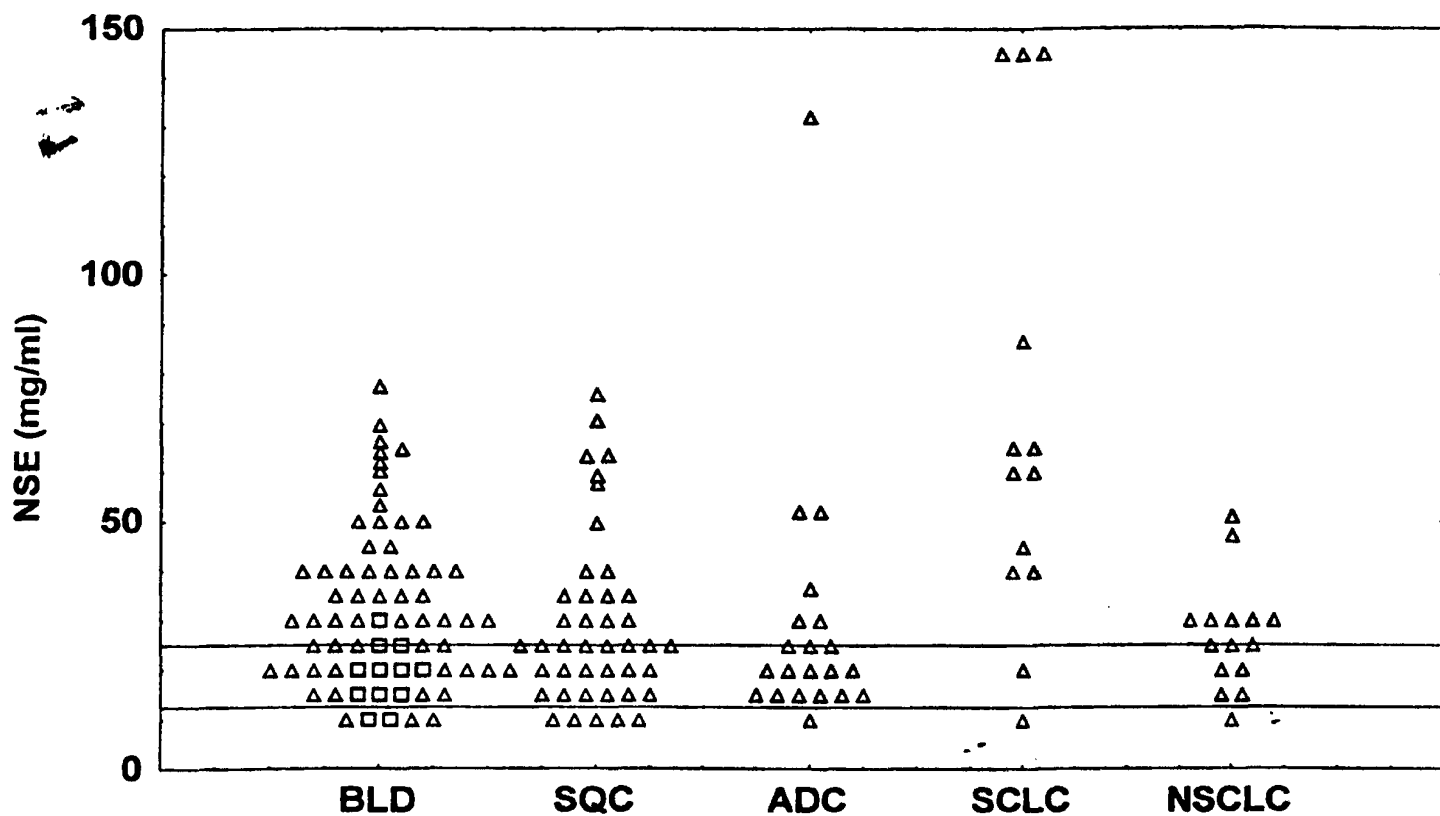
Εικόνα 2. Τιμές SCC σε καλοήθεις καταστάσεις (BLD) και κάθε τύπο καρκίνου (SQC = επιδερμοειδές, ADC=αδeno-, SCLC=μικροκυτταρικό και NSCLC=μη μικροκυτταρικό)



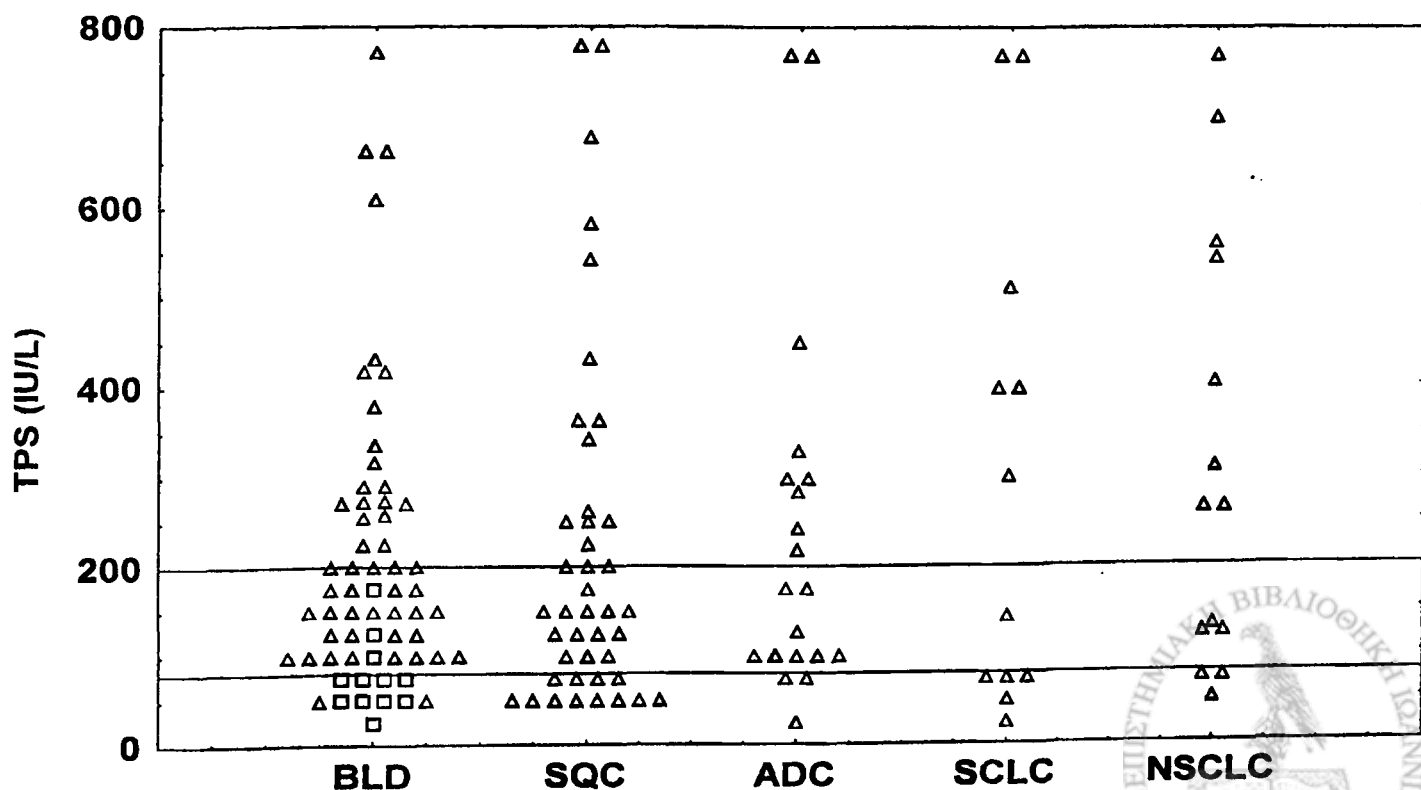
Εικόνα 3. Τιμές CEA σε καλοήθεις καταστάσεις (BLD) και κάθε τύπο καρκίνου (SQC = επιδερμοειδές, ADC=αδeno-, SCLC=μικροκυτταρικό και NSCLC=μη μικροκυτταρικό)



Εικόνα 4. Τιμές NSE σε καλοήθειες καταστάσεις (BLD) και κάθε τύπο καρκίνου (SQC = επιδερμοειδές, ADC=αδeno-, SCLC=μικροκυτταρικό και NSCLC=μη μικροκυτταρικό)



Εικόνα 5. Τιμές TPS σε καλοήθειες καταστάσεις (BLD) και κάθε τύπο καρκίνου (SQC = επιδερμοειδές, ADC=αδeno-, SCLC=μικροκυτταρικό και NSCLC=μη μικροκυτταρικό)



2.2. Υπολογισμός των καρκινικών δεικτών με χρήση νέων (home made) θετικών τιμών.

Η μελέτη των 4 καρκινικών δεικτών έδειξε μια μεγάλη διασπορά τιμών ώστε η αξία τους στην κλινική διάγνωση να είναι αμφισβητήσιμη. Αυτό φαίνεται επίσης και από τα αναλυτικά χαρακτηριστικά των 4 καρκινικών δεικτών (Πίνακας 3). Στον πίνακα αυτό αναδεικνύονται τα αναλυτικά χαρακτηριστικά των 4 καρκινικών δεικτών χωριστά σε τρία διαφορετικά επίπεδα τιμών. Όπως φαίνεται μόνο για το CEA η χρήση των θετικών τιμών της κατασκευάστριας εταιρίας δίνει αποδεκτά αποτελέσματα (ευαισθησία 39,7%, ειδικότητα 94,4%, αρνητική προγνωστική αξία 66,3%, θετική προγνωστική αξία 84,8%) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του. Επιπλέον οποιοσδήποτε συνδυασμός των 4 καρκινικών δεικτών χρησιμοποιώντας αυτές τις θετικές τιμές, δεν μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ευαισθησία χωρίς ταυτόχρονα να μειώσει την ειδικότητα. Παρόμοια αποτελέσματα όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 έχουμε και με τις τιμές της ενδιάμεσης ζώνης (συνδυασμός 4 Κ.Δ. με 1 Κ.Δ. τουλάχιστον θετικό έδωσε ευαισθησία 57% και ειδικότητα 43%).

Γι' αυτό το λόγο θέσαμε νέες θετικές τιμές τέτοιες ώστε το 95% των ασθενών με καλοήγη νόσο να βρίσκονται κάτω από τις τιμές αυτές για κάθε δείκτη χωριστά. Σ' αυτή την περίπτωση η ευαισθησία της SCC, NSE, TPS (θετικές τιμές τριπλάσιες από τις προτεινόμενες του κατασκευαστή) έγινε πολύ χαμηλή και είναι φανερό ότι οι νέες τιμές μπορεί να είναι χρήσιμες μόνο με συνδυασμό των καρκινικών δεικτών. Αντίθετα η νέα υπολογισμένη τιμή για το CEA είναι πολύ κοντά σ' αυτή του κατασκευαστή (5,3ng/ml έναντι 5ng/ml).



Πίνακας 3. Αναλυτικά χαρακτηριστικά των SCC, CEA, NSE, TPS που προέκυψαν από τις μετρήσεις που έγιναν σε 320 ασθενείς (141 καρκίνους και 179 καλοήθειες παθήσεις)

ΚΔ	cut-off		Ειδικότητα (%)	Ευαισθησία (%)	Αρνητική	Θετική
					προγνωστική αξία (%)	προγνωστική αξία (%)
SCC	Κατασκευαστής	1,5(ng/ml)	61.5	55.2	62.5	52.1
	"gray zone"	2,5(ng/ml)	77.7	36.2	60.6	56.1
	Νέες καθορισμένες τιμές	4,9(ng/ml)	95	21.4	60.5	76.9
CEA	Κατασκευαστής	5(ng/ml)	94.4	39.7	66.3	84.8
	"gray zone"	10(ng/ml)	100	24.8	62.5	100
	Νέες καθορισμένες τιμές	5,3(ng/ml)	96	38.3	66.2	88.5
NSE	Κατασκευαστής	12,5(ng/ml)	25.7	83.8	66.7	47.2
	"gray zone"	25(ng/ml)	51.4	45	54.1	42.4
	Νέες καθορισμένες τιμές	57(ng/ml)	95	16.2	58.8	71.9
TPS	Κατασκευαστής	80 (V/L)	54.4	75.2	73.4	57.2
	"gray zone"	160(V/L)	80.1	67.9	75.7	73.2
	Νέες καθορισμένες τιμές	320(V/L)	94.2	27.7	61.9	79.2



Ο πίνακας 4 παρουσιάζει την συσχέτιση των λογαρίθμων των τιμών των 4 καρκινικών δεικτών. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των καρκινικών δεικτών που χρησιμοποιούνται, γεγονός που σημαίνει ότι ο συνδυασμός τους θα μπορούσε να δώσει πρακτικά καλά αποτελέσματα.

Ο συνδυασμός των 4 καρκινικών δεικτών CEA, SCC, NSE, TPS στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο που είχαν τουλάχιστον 1 Κ.Δ. πάνω από τις νέες θετικές υπολογισμένες τιμές, έδωσε ειδικότητα 81% και ευαισθησία 67,4%. Η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 75,9% και η θετική προγνωστική αξία 73,6%.

Βρογχοσκόπηση (-) και 4 Κ.Δ. (-) ακόμα και 3 Κ.Δ. (-) κάνει την διάγνωση κακοήθειας εξαιρετικά απίθανη. Αυτό ισχύει τόσο για αιμόπτυση, όσο και για εμμένουσα πύκνωση.

2.3. Χρήση των καρκινικών δεικτών σαν επικουρικό διαγνωστικό εργαλείο της βρογχοσκόπησης.

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει την ευαισθησία των 4 καρκινικών δεικτών στους ασθενείς με καρκίνο στις δύο κατηγορίες που διακρίναμε σύμφωνα με την διαγνωστικότητα ή μη της βρογχοσκόπησης. Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια επίπεδα ευαισθησίας και για τους 4 καρκινικούς δείκτες ανεξάρτητα απ' το αν οι ασθενείς είχαν διαγνωστική ή όχι βρογχοσκόπηση. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε και με Kruskal - Willis ANOVA test και έδειξε ότι οι καρκινικοί δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ξεχωριστό επικουρικό διαγνωστικό εργαλείο της βρογχοσκόπησης.

Ο συνδυασμός βρογχοσκόπησης σαν πρώτο βήμα και καρκινικών δεικτών σαν δεύτερο αυξάνει την ευαισθησία από 71,6% σε 92,2% (130/141 ασθενείς με κακοήθεια διαγνώστηκαν σωστά). Επίσης δίνει ειδικότητα 84,7% (153/179 ασθενείς με καλοήθεια διαγνώστηκαν σωστά), αρνητική προγνωστική αξία 93,3% και θετική προγνωστική αξία 83,3%.



Πίνακας 4. Συσχέτιση των λογαρίθμων των τιμών των 4 καρκινικών δεικτών

	SCC	CEA	NSE	TPS
SCC	1	0.126	0.061	0.221
CEA	0.126	1	0.179	0.302
NSE	0.061	0.179	1	0.158
TPS	0.221	0.302	0.158	1

Πίνακας 5. Τιμές ευαισθησίας των καρκινικών δεικτών στις δύο FOB κατηγορίες ασθενών για τις νέες καθορισμένες τιμές.

	CEA	SCC	NSE	TPS
FOB διαγνωστική	37.6	21.8	16.7	26.3
FOB μη διαγνωστική	40	20	15	31.6



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

A. Χρήση ΚΔ στον καρκίνο πνεύμονα. Ανασκόπηση προηγούμενων μελετών

1. Καρκίνοεμβρυϊκό αντιγόνο (Carcinoembryonic Antigen = CEA)

Το καρκίνοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) αποτελεί μία ετερογενή ομάδα γλυκοπρωτεϊνών με κοινούς αντιγονικούς προσδιορισμούς. Η μονή πολυπεπτιδική αλυσίδα της πρωτεΐνης αποτελεί μόνο το 1/3 του μορίου, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 είναι υδρογονάνθρακας (21,22). Η αναλογία πρωτεΐνης/υδρογονάνθρακα ποικίλει από 1:1 σε 1:5 ανάλογα με την προέλευση του από διαφορετικούς καρκίνους (23). CEA παράγεται επίσης σε φυσιολογικά άτομα από τα εκκριτικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα (24).

Το CEA αναγνωρίστηκε από τους Gold και Freedman (25) το 1965, οι οποίοι το διέκριναν σε εκχυλίσματα αδενοκαρκινώματος εντέρου ενήλικα και σε εμβρυϊκό έντερο, αλλά δεν μπόρεσαν να το ανιχνεύσουν σε φυσιολογικό έντερο ενήλικα (26). Ανευρίσκεται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης απ' όπου αποπίπτει στα γειτονικά σωματικά υγρά. Ανιχνεύεται σε μικρές ποσότητες και σε μη νεοπλασματικούς, μη εμβρυϊκούς ιστούς όπως στο φυσιολογικό βλεννογόνο του εντέρου και σε γαλακτοφόρο μαστό (26).

Μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις ορού ήταν ψηλότερες σε υγιείς καπνιστές από μη καπνιστές (27,28). Αυτό θεωρήθηκε ότι οφείλεται στην επιθηλιακή καταστροφή σε ορισμένους καπνιστές με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση αντιγόνου από τους πνεύμονες στον ορό (28). Έτσι ίσως το CEA να αποτελεί μια ένδειξη του μικρού ποσοστού καπνιστών που είναι περισσότερο "ευαίσθητοι" στο κάπνισμα και άρα επιρρεπείς σε πνευμονική νόσο (29).

Σε ένα πληθυσμό 903 ατόμων χωρίς σαφή κακοήθεια, αύξηση του CEA ανιχνεύθηκε σε 13,6% βαριών καπνιστών συγκρινόμενο με 1,8% των μη καπνιστών (30,31). Σε άλλη μελέτη 98,7% φυσιολογικών ατόμων μη καπνιστών



είχαν τιμές CEA < 5ng/ml ενώ 33% 857 ατόμων υγιών καπνιστών είχαν τιμές CEA = 5ng/ml (32).

Αύξηση των συγκεντρώσεων του CEA στο αίμα και στα άλλα σωματικά υγρά οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων όπως: αύξηση του αριθμού των κυττάρων που το παράγουν, αυξημένη αναλογία σύνθεσης κακοηθών κυττάρων, μειωμένη ικανότητα απέκκρισης από το σώμα. Η κάθαρση του CEA γίνεται βασικά στο ήπαρ (33), γι' αυτό οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του δείκτη ανιχνεύονται σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο εντέρου. Μη κακοήθεις παθήσεις του ήπατος και κυρίως εξηπατική χολική απόφραξη και ενδοηπατική χολόσταση αυξάνουν τα επίπεδα του CEA τα οποία επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα με την ύφεση της νόσου (34,35).

Πιο συγκεκριμένα μη κακοήθεις παθήσεις που σχετίζονται με υψηλές τιμές CEA είναι: αλκοολική κίρρωση (36), ηπατίτιδα (37), αποφρακτικός ίκτερος (35), ελκώδης κολίτιδα (38), βρογχίτιδα και εμφύσημα (27). Αυτές οι παθήσεις παρουσιάζουν παροδική και μέτρια αύξηση των επιπέδων του CEA, σπάνια πάνω από 10ng/ml και μειώνονται όταν οι αντίστοιχες παθήσεις βελτιώνονται (39).

Οι κακοήθειες που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα CEA είναι : εκτός του καρκίνου του πνεύμονα, καρκίνος εντέρου, καρκίνος παγκρέατος, καρκίνος μαστού, καρκίνος προστάτη, καρκίνος ουροδόχου κύστης, καρκίνος στομάχου, καρκίνος ωοθηκών, καρκίνος χοληφόρων, νευροβλάστωμα και οστεοσάρκωμα (27,40,41).

Το CEA έχει μικρή ή καμιά αξία σαν εργαλείο πρώιμου ελέγχου πληθυσμού για κακοήθεια. Οι Stevens et al (42) εξέτασαν 956 άτομα άνω των 60 ετών και ανέδειξαν καρκίνο σε 6 από τους 44 (14%) ασθενείς με αυξημένα CEA επίπεδα συγκρινόμενα με 18 (2%) απ' αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα CEA. Επανεξέταση σε 21 απ' τους 44 ασθενείς 5 χρόνια μετά έδωσε μόνο 2 ακόμη περιπτώσεις καρκίνου.

Υψηλά επίπεδα CEA ανευρίσκονται στο 40 - 80% ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC) με χαμηλότερη ευαισθησία σε



πρώιμα στάδια καρκίνου παρά σε προχωρημένα (43-47). Σαφής αύξηση σημειώνεται σε ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα (48,49). Σε μια μελέτη 17% ασθενών με περιορισμένη νόσο και 51% ασθενών με εκτεταμένη νόσο είχαν επίπεδα CEA=10ng/ml. Ασθενείς με επίπεδα CEA>50ng/ml είχαν επιβίωση σημαντικά μικρότερη απ' ό τι ασθενείς με μικρότερες τιμές CEA.

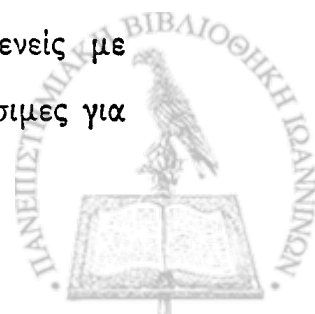
Επανειλημμένες μετρήσεις CEA έχουν επίσης κάποια αξία στην παρακολούθηση απάντησης στη χημειοθεραπεία και για πρόβλεψη υποτροπής.

Οι Sculier et al (50) ανέφεραν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αλλαγών στο CEA και απάντηση στη χημειοθεραπεία στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (SCLC). Στη μελέτη αυτή το CEA ήταν τουλάχιστον 6ng/ml σε 23% ασθενών με περιορισμένη νόσο και 47% ασθενών με εκτεταμένο SCLC.

Οι Krischke et al (51) έκαναν κατά σειρά μετρήσεις στο CEA σε 128 SCLC στη διάρκεια χημειοθεραπείας. Προθεραπευτικά επίπεδα $\geq 5\text{ng/ml}$ σχετίζονται με σχετικά φτωχή επιβίωση συγκρινόμενα με εκείνα αρχικών τιμών $<5\text{ng/ml}$, αλλά ο αριθμός των ασθενών για τους οποίους ο προσδιορισμός του CEA μπορούσε πραγματικά να προβλέψει το στάδιο και την εξέλιξη μετά τη θεραπεία ήταν μικρός.

Ανάλογα ο Lotich (52) μελέτησε 61 ασθενείς με SCLC και δεν διαπίστωσε σαφή σχέση μεταξύ επιπέδων CEA προθεραπευτικά και σταδίου νόσου και επιβίωσης.

Οι Shinkai et al (53) αναφέρθηκαν στη χρησιμότητα προσδιορισμών του CEA για παρακολούθηση προχωρημένου καρκίνου πνεύμονα όλων των ιστολογικών τύπων. Η συχνότητα προθεραπευτικών επιπέδων CEA=20ng/ml ήταν : 43% στο αδenoκαρκίνωμα, 24% στο SCLC, 13% στο large cell, 7% στο SCC. CEA=20ng/ml ανιχνεύθηκαν σε 38% 163 ασθενών με εξωθωρακικές μεταστάσεις και 22% 80 ασθενών χωρίς μεταστάσεις ($p<0,002$). Στους ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα προθεραπευτικά επίπεδα CEA δεν σχετίζονταν με την απάντηση στη χημειοθεραπεία ή την επιβίωση. Σε ασθενείς με προθεραπευτικά επίπεδα =20ng/ml, μετρήσεις του CEA ήταν χρήσιμες για



παρακολούθηση απάντησης στη χημειοθεραπεία αλλά μόνο το 1/3 των ασθενών με προχωρημένη νόσο είχαν τόσο υψηλές τιμές.

Λίγες μελέτες υπολογίζουν την προγνωστική σημασία των CEA σε χειρουργήσιμο πρώιμο στάδιο νόσου. Οι Gail et al (54) αναφέρθηκαν σε μια σειρά 392 σταδίου I χειρουργηθέντων που αντιμετωπίστηκαν από το Lung Cancer Study Group. Στη μελέτη αυτή τα προθεραπευτικά επίπεδα του CEA ήταν προγνωστικά σημαντικά. Υποτροπές παρατηρήθηκαν σε 12% (4 στους 32) ασθενών με CEA=2,5ng/ml, συγκρινόμενο με 42% (35 στους 83) ασθενών με προθεραπευτικά επίπεδα CEA>2,5ng/ml (p=0,004).

2. Αντιγόνο πλακωδών κυττάρων (Squamous Cell Carcinoma antigen = SCC)

Είναι μια πρωτεΐνη με MB 48.000 Da απομονωθείσα αρχικά το 1997 απ' τους Kato και Torigoi από SCC του τραχήλου της μήτρας. Εφαρμόστηκε τότε επιτυχώς μια ραδιοανοσολογική μέθοδος η οποία απέδειξε την χρησιμότητα αυτού του δείκτη στον έλεγχο της θεραπείας και στην ανάδειξη υποτροπής του SCC του τραχήλου (55,56,57). Μετά απ' αυτό ερευνήθηκε η αξία του δείκτη αυτού σε SCC άλλων οργάνων όπως λάρυγγα, οισοφάγου, στομάχου, προσώπου κλπ. Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν μια μέτρια κλινική χρησιμότητα αυτού του δείκτη ιδιαίτερα στην παρακολούθηση ασθενών, παρά τη χαμηλή ευαισθησία (58, 59).

Στον καρκίνο του πνεύμονα η εικόνα δεν ήταν τόσο ξεκάθαρη. Στην πραγματικότητα τα αναφερόμενα αληθώς θετικά αποτελέσματα για το SCC ποικίλουν πάρα πολύ, πιθανά λόγω της χρήσης πολυκλωνικών ή μονοκλωνικών αντισωμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στην ραδιοανοσολογική μέθοδο ή στην επίδραση στη νεφρική λειτουργία των SCC-Ag επιπέδων (58,60,61). Οι Fischback and Rink (61) ανέφεραν ένα ποσοστό ανίχνευσης 53%, οι Castell et al 55%, οι Ebert et al (62) 78%. Αντίθετα οι Body et al (63) και οι Lorenz et al (64) ανέφεραν ποσοστά ανίχνευσης 31% και 35% αντίστοιχα.

Το SCC-Ag δεν είναι ένας ειδικός δείκτης για το SCC εφ' όσον υψηλά επίπεδα αυτών ανιχνεύθηκαν και σε άλλους τύπους κυττάρων καρκίνου



πνεύμονα ιδιαίτερα στο αδеноκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό (large cell Ca) (65,66).

Το 1988 οι Mino et al (58) βρήκαν υψηλά επίπεδα ορού σε 59% ασθενών με SCC πνεύμονα και 20% ασθενών με άλλους τύπους κυττάρων. Τα μέσα επίπεδα του δείκτη ήταν 3,6 φορές υψηλότερα σε ασθενείς με SCC πνεύμονα απ' ότι σε υγιείς και ασθενείς πάσχοντες από άλλους τύπους καρκίνου πνεύμονα ή καλοήθεις πνευμονικές παθήσεις.

Απ' την άλλη μεριά τα προθεραπευτικά επίπεδα του SCC-Ag αποτελούν ένα προγνωστικό παράγοντα για ασθενείς με SCC πνεύμονα (63,64,67). Σε μια πρόσφατη μελέτη 291 ασθενών με 129 μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (SCLC) και 162 μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC) συμπεριλαμβανομένων 36 με SCC οι Body et al (63) μέτρησαν τα CEA και SCC και έφτασαν στα ακόλουθα συμπεράσματα :

1. Η χρήση του SCC είναι ακατάλληλη για ανίχνευση καρκίνου πνεύμονα σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.
2. Υψηλές τιμές μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με καλοήθεις πνευμονικές νόσους.
3. Τα επίπεδα του SCC-Ag σε αντίθεση με το CEA δεν επηρεάζονται απ' την καπνιστική συνήθεια.
4. Το SCC έχει χαμηλότερη ευαισθησία αλλά υψηλότερη ειδικότητα απ' το CEA στο SCC.
5. Υψηλά προθεραπευτικά επίπεδα είναι ενδεικτικά αρνητικής πρόγνωσης.
6. Ο συνδυασμός SCC-Ag για το πλακώδες και CEA για το αδено-καρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό είναι αποτελεσματικότερος στην ανάδειξη πνευμονικού καρκίνου, από ότι ο καθένας χωριστά.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλη μελέτη απ' τους Mirushima et al (68):



3. Ειδική νευρωνική ενολάση (Neuron Specific Enolase = NSE)

Η ενολάση είναι ένα γλυκολυτικό ένζυμο που ανιχνεύεται ευρέως στους ιστούς των θηλαστικών και συντίθεται από 3 ανοσολογικά διαφορετικές υποομάδες (69,70,71). Η α-υποομάδα είναι ευρέως κατανεμημένη σε διάφορους ιστούς, η β-υποομάδα ανιχνεύεται κυρίως στην καρδιά και σε άλλους γραμμωτούς μύς. Η γ-υποομάδα ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα νεύρα, νευροενδοκρινή κύτταρα νευρογενείς όγκους (72,73) και γιαυτό ονομάστηκε NSE (neuron specific enolase).

Σημαντικά επίπεδα ανευρίσκονται επίσης σε λείους μυϊκούς ιστούς (74,75), αιμοπετάλια και λεμφοκύτταρα (76). Πρόσφατα οι Haimoto et al (77) βρήκαν γ-ενολάση σε άλλα μη νευρογενή κύτταρα και μη νευροενδοκρινή κύτταρα όπως στα επιθηλιακά κύτταρα της αγκύλης του Henle, στα νεφρά, στο δίκτυο αγωγιμότητας της καρδιάς, στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα και στα τύπου II πνευμονοκύτταρα.

Για κατάδειξη των επιπέδων ορού της NSE τα οποία είναι αυξημένα στον ορό ασθενών με νευροβλάστωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, μελάνωμα, καρκίνο παγκρέατος και υπερνέφρωμα, χρησιμοποιείται μια ραδιοανοσολογική μέθοδος (26).

Η NSE αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη σε ασθενείς με SCLC. Αυξημένα προθεραπευτικά επίπεδα αναφέρονται σε 40-70% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο και σε 83 - 98% ασθενών με εκτεταμένη νόσο SCLC (70,71,72,78,79). Γενικά τα επίπεδα της NSE αλλάζουν ανάλογα με την πορεία της νόσου (80, 81,82,83). Η NSE είναι ένα ενδοκυττάριο ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή ενέργειας. Γι' αυτό και τα επίπεδα της NSE στον ορό αντικατοπτρίζουν την ταχύτητα κυτταρικού θανάτου (84). Έτσι ημερήσιοι προσδιορισμοί της NSE στη διάρκεια χημειοθεραπείας δείχνουν μια παροδική αύξηση αμέσως μετά τη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων (tumor lysis syndrome), ακολουθούμενη από μια μείωση έως φυσιολογικά επίπεδα σε



πλήρως ή μερικώς απαντώντες στη θεραπεία (83,85,86). Αυτό δείχνει την ευαισθησία του όγκου στη χημειοθεραπεία (87).

Αρκετές εργασίες αφορούν στην προγνωστική ικανότητα του NSE. Μια σημαντικά αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων NSE και επιβίωσης έχει βρεθεί σε μια μονοπαραγοντική ανάλυση (88,89,90) ενώ πιο ισοδύναμα αποτελέσματα αναφέρθηκαν απ' τους Jorgensen et al (91) και Gronowitz et al (88) χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντικές μεθόδους.

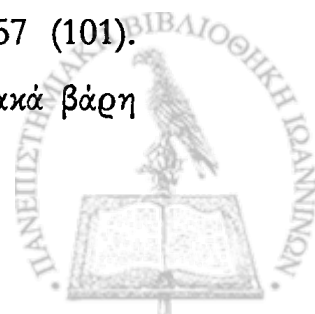
Σχετικά λίγες μελέτες έχουν αναφερθεί στη διευκρίνιση του ρόλου της NSE στο NSCLC. Αυξημένα NSE επίπεδα ανιχνεύονται σε 11-41% ασθενών με NSCLC (81,92,93) επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι όλοι οι καρκίνοι έχουν μια κοινή κυτταρική αρχή και ότι η νευροενδοκρινική διαφοροποίηση ίσως ανευρίσκεται σ' όλους τους ιστολογικούς υπότυπους του καρκίνου του πνεύμονα (94).

Προκαταρκτικές παρατηρήσεις θεωρούν ότι τα NSCLC που καταδεικνύονται με νευροενδοκρινείς δείκτες είναι πιο ευαίσθητα σε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία από τα μη νευροενδοκρινή NSCLC (95,96, 97,98) αλλά ίσως έχουν συντομότερη επιβίωση (99).

Γενικά πρέπει να σημειωθεί ότι η NSE δεν είναι ένας ειδικός δείκτης για νευροενδοκρινή διαφοροποίηση και αυξημένα NSE επίπεδα ορού δεν αποτελούν απόδειξη νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης (100).

4. Ιστικό πολυπεπτιδικό ειδικό αντιγόνο (Tissue Polypeptide Specific Antigen = TPS)

Το TPS είναι μία όξινη κυτταροπλασματική πρωτεΐνη με MW 45KDa που εκφράζεται στα απλά επιθηλιακά κύτταρα. Αντιστοιχεί στο M₃ επίτοπο που είναι ένας από τους 35 διαφορετικούς επίτοπους που αποκάλυψε η μονοκλωνική χαρτογράφηση του ιστικού πολυπεπτιδικού αντιγόνου (TPA). Το TPA αναγνωρίσθηκε από τους Bjorklund and Bjorklund το 1957 (101). Αποτελείται από 4 πρωτεϊνικές υποομάδες (A₁, B₁, B₂, C) με μοριακά βάρη



από 20.000-45.000 Da (102, 103). Πρόσφατα, αντισώματα που αντιδρούν με το TPA έχει δείχθει ότι αντιδρούν με τις κυτταροκερατίνες 8,18, 19 (104).

Η κρίσιμη αντιγονική ειδικότητα του TPA που συσχετίζεται με την καρκινική δραστηριότητα συνδέεται με τον επίτοπο M₃ (TPS) η γονιδιακή ανάλυση του οποίου έδειξε ότι ανήκει στις κυτταροκερατίνες και μάλιστα αντιστοιχεί στην κυτταροκερατίνη 18 (17).

Το TPS ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με ηπατική νόσο (105), νεφρική νόσο, λοιμώξεις (106), εγκυμοσύνη (107,108).

Υψηλά επίπεδα του δείκτη ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, μαστού, ωθηκών, προστάτη, κύστεως, γαστρεντερικού (109,110).

Τα επίπεδα του δείκτη αντανακλούν την επιθετικότητα του όγκου γιατί η συγκέντρωση του αντιγόνου αυτού είναι δείκτης της ταχύτητας κυτταρικής διαίρεσης (111).

Οι Mizushima et al (68) μελέτησαν ταυτόχρονα διάφορους Κ.Δ. όπως τους CA19 - 9, CEA, NSE, SCC, TPA και έδειξαν ότι το TPA έχει σχετικά υψηλή ευαισθησία και καλή διαγνωστική ασφάλεια (66% και 82% αντίστοιχα).

Τα προθεραπευτικά επίπεδα σχετίζονται με την έκταση της νόσου (112) αλλά και τα μετά θεραπεία επίπεδα σχετίζονται με τη νέα κατάσταση της νόσου (112).

Είναι επίσης χρήσιμος δείκτης στην πρόβλεψη της πορείας της νόσου. Οι Gronowitz et al (113) υπολόγισαν πέντε Κ.Δ. (LDH, CEA, S - TK, NSE, TPA) για να ελέγξουν την συμμετοχή τους στην πρόγνωση 125 ασθενών με SCLC. Το TPA διαπιστώθηκε ότι ήταν ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας. Σε μια μελέτη 563 αθεράπευτων ασθενών με καρκίνο πνεύμονα (114) διαπιστώθηκε ότι οι αυξημένες τιμές αυτού του δείκτη σχετίζονται με σύντομη επιβίωση. Σε μια μετέπειτα μελέτη, μια πολυπαραγοντική ανάλυση που περιλάμβανε όλους τους μέγιστους προγνωστικούς παράγοντες ο TPA θεωρήθηκε ο τέταρτος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης.

Η χρησιμότητα του δείκτη αυτού είναι μέγιστη στο αδenoκαρκίνωμα το μικροκυτταρικό και το μεγαλοκυτταρικό (114).

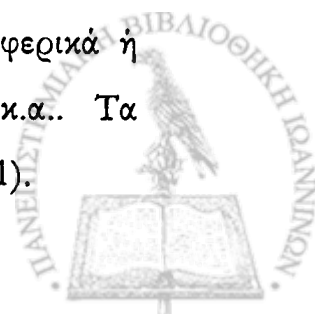


B. Η αξία των ΚΔ σαν διαγνωστικό εργαλείο επικουρικό της βρογχοσκόπησης. Συσχέτιση της μελέτης μας με προηγούμενες.

Βέβαια διάγνωση στον καρκίνο πνεύμονα έχουμε μόνο μέσω κυτταρολογικής ή/και ιστολογικής επιβεβαίωσης βρογχοσκοπικού υλικού ή υλικού από βιοψία δια βελόνης κ.α. Οι καρκινικοί δείκτες θα μπορούσαν να είναι χρήσιμοι στις περιπτώσεις που δεν έχουμε κυτταρολογικό ή βιοπτικό υλικό.

Η μελέτη μας έδειξε ότι μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την βρογχοσκόπηση σαν πρώτο βήμα στην διάγνωση του καρκίνου πνεύμονα και στις περιπτώσεις που αυτή είναι μη διαγνωστική, να συνεχίσουμε με τις μετρήσεις των καρκινικών δεικτών. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι όμως η χρήση "home made" θετικών τιμών καρκινικών δεικτών. Γι' αυτό χρησιμοποιήσαμε τιμές που να αντιστοιχούν σε ειδικότητα 95% συγκρίνοντας ομάδα με καλοήγη έναντι ομάδας με κακοήγη νοσήματα. Αυτό μας έδωσε πολύ καλύτερα αποτελέσματα απ' αυτά που μας έδωσαν οι τιμές των κατασκευαστών, διότι μιμείται καλύτερα την καθημερινή κλινική πράξη. Στην κλινική πράξη έχουμε να διαφοροδιαγνώσουμε κακοήθεις από καλοήθεις (αλλά πάντως νοσηρές) καταστάσεις π.χ. ανάμεσα σε αιμόπτυση συνεπεία χρόνιας βρογχίτιδος και αιμόπτυση συνεπεία καρκίνου. Γι' αυτό οι τιμές αναφοράς πρέπει να προέρχονται από ασθενείς με μη κακοήθεις καταστάσεις και όχι από φυσιολογικά άτομα όπως συμβαίνει με τις τιμές των κατασκευαστών.

Μπορούμε έτσι να λάβουμε μια πολύ καλή διαγνωστική ευαισθησία της τάξεως του 92,2% (130 ασθενείς με κακοήθεια θώρακα διαγνώστηκαν σωστά σε σύνολο 141) με μια καλή ειδικότητα 84,7% (153/179 ασθενείς με καλοήγη νόσο διαγνώστηκαν σωστά). Αυτό σημαίνει ότι οι καρκινικοί δείκτες προσέφεραν σωστή ^ή διάγνωση σε 29/40 ασθενείς με κακοήθεια όπου η βρογχοσκόπηση είχε αποτύχει να το κάνει, ως ανεμένετο σε περιφερικά ή μεταστατικά καρκινώματα, λεμφώματα, όγκους μεσοθωρακίου κ.α.. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με ανάλογη μελέτη των Bates et al (111).

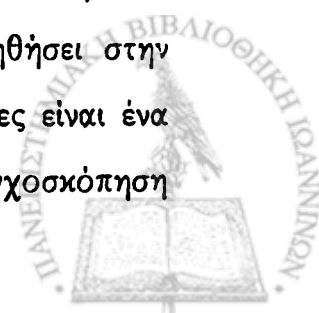


Η βελτίωση στην αρνητική προγνωστική αξία είναι ακόμα πιο καλοδεχούμενη. Η βρογχοσκόπηση απέτυχε να διαγνώσει 153/193 ασθενείς με καλοήγη νόσο, επίσης αναμενόμενο, αφού παθήσεις όπως χρόνια βρογχίτιδα, βρογχεκτασίες, πνευμονία, απόστημα ή αιμόπτυση μη εμφανούς αιτιολογίας, δεν είναι λογικό να ζητούμε να διαγνωστούν με βρογχοσκόπηση.

Τέτοιες κλινικές καταστάσεις όμως, (π.χ. αιμόπτυση σε βαρείς καπνιστές με αρνητικό ακτινολογικό και βρογχοσκοπικό έλεγχο) δημιουργούν μεγάλο άγχος διότι πρέπει να απαντηθεί με βεβαιότητα αν υπάρχει κακοήθεια. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η αρνητική βρογχοσκόπηση είναι ήδη ένα γεγονός που καθυστερεί αλλά, πρέπει να επαναληφθεί τουλάχιστον άλλη μια φορά για να αποκλεισθεί η κακοήθεια. Γι' αυτό είναι σημαντικό να έχουμε βοήθεια με άλλο μέσο. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι καρκινικοί δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δεύτερο βήμα μετά από μια μη διαγνωστική βρογχοσκόπηση με τις νέες τιμές που καθορίσαμε.

Στις περισσότερες εργασίες όπου αξιολογήθηκαν καρκινικοί δείκτες, σπάνια έγινε χρήση τους μ' αυτόν τον τρόπο. Κατά κανόνα πρόκειται για εργασίες παρακολούθησης της πορείας μιας νεοπλασίας προ και μετά θεραπεία, για πρώιμη ανάδειξη υποτροπής, σαν προγνωστικό εργαλείο (115, 116, 117, 118). Όταν οι καρκινικοί δείκτες χρησιμοποιήθηκαν διαγνωστικά, αυτό έγινε σε σύγκριση / αντιπαράθεση με τις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους (π.χ. βρογχοσκόπηση), όπως στην εργασία των Ebert et al (3) αλλά και σε άλλες (8, 119, 120, 121).

Κατά τη γνώμη μας οι καρκινικοί δείκτες δεν είναι σκόπιμο να συγκρίνονται με τις κλασικές διαγνωστικές μεθόδους ή ακόμα και να αντιπαρατίθενται σε αυτές. Ο ρόλος τους πρέπει να είναι συμπληρωματικός. Εξ' άλλου κανείς κλινικός γιατρός δεν θα διαγνώσει καρκίνο πνεύμονα χωρίς βρογχοσκόπηση. Όταν όμως η βρογχοσκόπηση είναι μη διαγνωστική τότε χρειάζεται κάποιος άλλος μη επεμβατικός τρόπος που να βοηθήσει στην διάγνωση. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι οι καρκινικοί δείκτες είναι ένα τέτοιο μέσο βοήθειας. Συνδυασμός καρκινικών δεικτών με βρογχοσκόπηση



έδωσε ευαισθησία 92,2%, ειδικότητα 84,7%, αρνητική προγνωστική αξία 93,3%, θετική προγνωστική αξία 83,3%.

Οι Goldstein, Lippman et al είχαν παρόμοια αποτελέσματα σε παλιότερη μελέτη (8) με Κ.Δ. βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης όπου έδειξαν ότι η ευαισθησία της βρογχοσκόπησης αυξήθηκε από 50 σε 89% με δύο τουλάχιστον θετικούς Κ.Δ. και είχαν ειδικότητα 71%. Όταν βρογχοσκόπηση και 3 καρκινικοί δείκτες ήταν αρνητικοί, η αρνητική προγνωστική αξία έφτασε το 100%.

Άλλο ένα κρίσιμο σημείο είναι η σωστή επιλογή των καρκινικών δεικτών που θα χρησιμοποιηθούν ώστε να έχουν μικρή ή καμία σχέση μεταξύ τους και να καλύπτουν τους πιο κοινούς τύπους καρκίνου πνεύμονα ή άλλων κακοηθειών του θώρακα. Γι' αυτό πιστεύουμε ότι προσέχοντας όλα αυτά, η συνδυασμένη χρήση των καρκινικών δεικτών που επιλέξαμε, έδωσε καλύτερα αποτελέσματα από την εργασία των Plebani et al (121). Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν αρκετοί ΚΔ όπως και στην δική μας δουλειά, αλλά το ενδιαφέρον εστιάστηκε ειδικά στην κατηγορία των δεικτών κυτταροκερατίνης, συνδυασμός των οποίων δεν προσέφερε συγκρινόμενος με κάθε ένα ΚΔ χωριστά.

Με τον τρόπο που χρησιμοποιήσαμε τους καρκινικούς δείκτες, δηλαδή ως επικουρικό (και όχι ανταγωνιστικό) διαγνωστικό μέσο μαζί με την βρογχοσκόπηση πετύχαμε να διαγνώσουμε σημαντικό αριθμό νεοπλασιών (29/40) που η βρογχοσκόπηση δεν μπόρεσε (ως ανεμένετο) να το επιτύχει και να επιβεβαιώσουμε την καλοήθεια σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων καθησυχάζοντας ασθενείς και ιατρούς.

Συμπερασματικά η εργασία αυτή έδειξε ότι οι Κ.Δ. αυξάνουν τη διαγνωστική ευαισθησία της βρογχοσκόπησης στις νεοπλασίες του αναπνευστικού και πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό όταν η βρογχοσκόπηση είναι αρνητική αλλά εξακολουθεί να υπάρχει υποψία καρκίνου.



4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην εργασία αυτή θελήσαμε να εξετάσουμε αν η συνδυασμένη χρήση βρογχοσκόπησης και επιλεγμένων καρκινικών δεικτών αυξάνει την ευαισθησία στη διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου και των άλλων κακοηθειών του θώρακα και γενικότερα αν συνεισφέρει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας. Στην προσπάθειά μας αυτή χρησιμοποιήσαμε 4 καρκινικούς δείκτες που καλύπτουν το μεγαλύτερο φάσμα των καρκίνων πνεύμονα, τους CEA, SCC, NSE, TPS.

Χρησιμοποιήθηκαν οροί από 320 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση, εκ των οποίων όπως αποδείχτηκε οι 179 έπασχαν από καλοήθεις παθήσεις και οι 141 από κακοήθεις παθήσεις. Λόγω της χαμηλής ειδικότητας που λαμβάναμε με τις τιμές της κατασκευάστριας εταιρείας, υπολογίσαμε νέες τιμές αναφοράς σύμφωνα με τις οποίες το 95% των ασθενών με καλοήθεις παθήσεις να βρίσκεται κάτω από τις τιμές αυτές. Οι νέες αυτές τιμές και πάλι δεν ήταν χρήσιμες αν χρησιμοποιηθεί ο κάθε δείκτης χωριστά, λόγω χαμηλής ευαισθησίας. Ο συνδυασμός όμως των Κ.Δ. δίνει ευαισθησία 67,4% και ειδικότητα 81% για κακοήθεια.

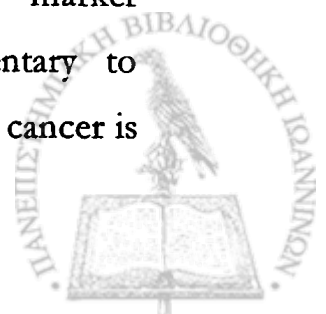
Έτσι δείξαμε τελικά ότι η συνδυασμένη χρήση βρογχοσκόπησης σαν πρώτο βήμα και καρκινικών δεικτών σαν 2^ο βήμα για τη διάκριση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας έδωσε ευαισθησία 92,7% και ειδικότητα 84,7% ενώ η χρήση της βρογχοσκόπησης μόνη της, δίνει ευαισθησία 71% για τους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Με τη συνδυασμένη αυτή προσέγγιση μόνο 11/140 ασθενείς με κακοήθεια δεν μπόρεσαν να διαγνωσθούν.

Η μελέτη μας έδειξε ότι ο προσδιορισμός των καρκινικών δεικτών είναι ένα ανεξάρτητο εργαλείο συμπληρωματικό της βρογχοσκόπησης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αυτή όταν υποψιαζόμαστε καρκίνο πνεύμονα και η βρογχοσκόπηση δεν είναι διαγνωστική.



5. SUMMARY

It is generally accepted that tumor markers (TMs), when used alone, have a minor value in clinical diagnosis, although their value in post-operational management is indisputable. In order to evaluate their diagnostic usefulness in combination with bronchoscopy in lung cancer, we determined four TMs, covering the most common forms of lung cancer. Sera of 320 patients with benign (179 patients) or malignant (141 patients) lung diseases who underwent fiberoptic bronchoscopy (FOB) were used. The four TMs: carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC), neuron specific enolase (NSE) and tissue polypeptide specific antigen (TPS), were determined by common commercial kits at the time of bronchoscopy. Because of their low specificity with the cut-off values provided by the suppliers, we estimated new cut-off values, corresponding to 95% of our patients with benign lung diseases. The new cut-off values: 5.3 ng/ml for CEA, 4.9 ng/ml for SCC, 57 ng/ml for NSE and 320 U/l for TPS, do not apply if the tumor marker is used alone because of the low sensitivity under these conditions. The combination of the four TMs alone, with at least one TM over the calculated cut-off, gave a sensitivity of 76.4% and a specificity of 81.0% for malignancy. The combined use of bronchoscopy (as the first step) and serum TM determinations (as a second step) for the discrimination between malignant and benign lung diseases in patients undergoing bronchoscopy resulted in a sensitivity of 92.7% and a specificity of 84.7% respectively. This is obviously better than the use of bronchoscopy alone, where the sensitivity reaches 71% for cancer patients. Only 11/140 patients with malignant disease could not be detected by our approach. It is also notable that all patients with two TM levels over the estimated cut-off values had a malignant disease. Our results suggest that tumor marker determinations are an independent diagnostic tool complementary to bronchoscopy and could be used in combination with it when lung cancer is suspected and bronchoscopy is not-diagnostic.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. Olsen J. H. Epidemiology of lung cancer. *Eur. Resp. J. Monograph*, vol. 1, oct. 1995, 1 -17
2. Beckett S. W. Epidemiology and Etiology of lung cancer. *Clinics in Chest Medicine*, March 1993, vol. 14(1) : 1 - 17
3. Ebert W. , Muley T., Drings P. (1996). Does the assessment of serum tumor markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? *Anticancer Res.* 1996, 16(4B) : 2161 - 2168
4. A.Poster, R. Menender Q Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA 21 - 1 in lung cancer a bayesian analysis. *Eur. Resp. J.* 1997 10: 603 - 609
5. Toumbis M., Rassidakis A. Diagnostic usefulness of five TM' s in patients with primary lung cancer. *Oncol. Reports* 2: 1135 - 1140, 1995
6. Mituchima Y, Himata H.: Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of the lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 47: 43 - 48, 1994
7. Arroliga A. C. Matthay R. A. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin. Chest Med.*, 1993 14 (1) 87 - 98
8. Goldstein N., Lippmann M.L., Goldberg S. K., Fein A. M., Shapiro B., Leon S.A. Usefulness of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage of patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132 (1): 60 - 64
9. Fraser Pare - Pare Fraser Genereaux ii. Neoplastic disease of the lung: 1453 - 1454
10. Baughman R. P., Pine F. M.: Role of bronchoscopy in lung cancer research. *Clin. Ghest Med.* 1999, 20 (1): 191 - 199
11. Moti K., Yavase N., Kaneko M., Ono R. Kede S. Diagnosis of peripheral lung cancer in cases of tumors 2cm or less. *Chest* 1989 Feb.: 95 (2): 304 - 308
12. Constantopoulos S. H., Dalavanga Y. A., Sakellariou K., Goudevenos J., Kotoulas O.B. Lymphocytic Alveolitis and Pleural Calcifications in Non-occupational Asbestos Exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992 146: 1565 - 1570
13. TPS™ ELISA instructions for use. BEKI diagnostics AB
14. Björklund B. A conceptual approach to tumor antigen in the past and in the future with special reference to TPS. Updating on tumor markers in tissues and in biological fluids. *Minerva Medica*, Torino 1993; 651-66
15. Lane EB, Alexander CM. Use of keratin antibodies in tumor diagnosis. *Cancer Biol* 1990; 1:165-79



16. Moll R, Franke WW, Schiller DL. The catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epitheliam tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31:11-24
17. Bonfur JMG, Groeneveld EM, Korse CM, van Dalen A, Oomen LCJM, Ivanyi D. Monoclonal antibody M₃ used in TPS assay for the quantification of TPA recognizes Keratin 18. *Tumor Biol* 1994; 15:210-222
18. CEA IMx system. Instructions for Use. Abbott Laboratories February 1996
19. SCC IMx system. Instructions for Use. Abbott Laboratories March 1997
20. ELSA-NSE. Direction for use. Cis bio international ORIS Group
21. Glantz SA. Mathematics for biomedical applications. In: Fourier analysis, spectra, and filters. University of California Press 1979: 217-91
22. Pritchard DG, Todl CW. The chemistry of carcinoembryonic antigen. In: Herberman RB McIntire J, (Eds): Immuno-diagnosis of cancer. New York, Marcel Dekker, 1979
23. Banjp C, Shuster J Gold P. Intermolecular heterogeneity of the carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1974: 34:2114-2121
24. Go VLW, Ammon HW, Heltermuller KH, et al. Quantification of carcinoembryonic antigen like activities in normal human gastrointestinal secretions. *Cancer* 1975; 36:2346-2350
25. Gold P Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439-462
26. Beatty JD, Tezz JJ. Value of carcinoembryonic antigen in clinical medicine. *Prog Clin Cancer* 1982; 8:9-29
27. Hansen HJ, Snyder LG, Miller E, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum Pathol* 1974; 5:139-147
28. Clarke C, Hine HR, Dykes PW, Whitehead TP, Whitefield AGW. Carcinoembryonic antigen and smoking. *J Roy Coll Phys (Lond)*, 1980; 14:227-228
29. Merril WW, Goodman M, Matthay RA, Naegel CP, et al. Quantitation of carcinoembryonic antigen in lung lining fluids of normal smokers and nonsmokers. *Am Rev. Respir. Dis* 1981; 123:29-31
30. Gary M. Strauss, Arthur T Skarin. Use of tumor markers in lung cancer. *Hematology/oncology Clinics of North America* Vol 8, No 3 June 1994, 507-528



31. Stevens DP, Mac Kay IR. Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. *Lancet* 2:1238, 1973
32. Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, et al: carcinoembryonic antigen (CEA) assay: A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum pathol* 5:139-147, 1974
33. Thomas P, Zamcheck N. Role of the liver in clearance and excretion of circulating carcinoembryonic antigen. *Dig Dis Sci* 1983, 28:216-224
34. Moore TL, Ohar P, Zamcheck N, et al. Carcinoembryonic antigen(s) in liver disease: I. Clinical and morphological studies. *Gastroenterology* 1972; 63:88-94
35. Lurie BB, Loewenstein MS, Zanchek N. Elevated carcinoembryonic antigen levels and biliary tract obstruction. *J Am Med Assoc* 1975; 233:326-330
36. Khoo SK, Warner NL, Lie JT, et al. Carcinoembryonic antigen activity of tissue extracts : a quantitative study of malignant and benign neoplasms cirrhotic liver, normal adult and fetal organs. *Int J Cancer* 1973; 11:681-687
37. Khoo SK, Mackay IR-carcinoembryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas. *J Clin pathol* 1973; 26:470-475
38. Gardner RC, Feinerman AE, Kantrowitz PA, et al. Serial carcinoembryonic antigen (CEA) blood levels in patients with ulcerative colitis. *Am J Dig Dis* 1978; 23:129-134
39. Loewenstein MS, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen and the liver. *Gastroenterology* 1977; 72:161-166
40. Stewart AM, Nixon D, Zamcheck N, et al. Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: serum levels and disease progress. *Cancer* 1974; 33:1246-1254
41. Moore TH, Kupchik HZ, Marcon N et al. Carcinoembryonic antigen in carcinoma of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am J Dig Dis* 1971; 16:1-7
42. Stevens DP, Maekay IR, Cullen KJ. Carcinoembryonic antigen in an unselected elderly population: A four-year follow-up. *Br J Cancer* 1975; 32:147-151
43. Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978; 42:1477-1483
44. Rasmuson T, Bjork GR, Dambe L, et al. Tumour markers in bronchogenic carcinoma. *Acta Radiol Oncol* 1983; 22:209-214



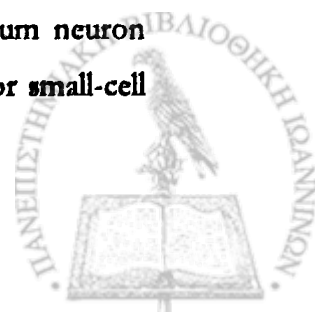
45. Muller T, Marshall RS, Cooper EH, Watson DA, Walker DA, Mearns AJ, The role of serum tumour markers to aid the selection of lung cancer patients for surgery and the assessment of prognosis. *Eur. J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:1461-1466
46. Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM, Ferrigno D, Curcio A, Vola F. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57:2389-2396
47. Hansen M. Serum tumor markers in lung cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1991, 206:93-101
48. Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozlowski M. Prognostic value of pretreatment CEA-SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur. J Cancer Prev.* 1992, 1:401-406
49. Bergman B, Brericka FT, Engstrom CP, Larsson S. Clinical usefulness of serum assays of neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA 50 antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur. J Cancer* 1993, 29A:198-202
50. Sculier JP, Feld R, Evans WK, et al. Carcinoembryonic antigen. A useful prognostic marker in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3:1349-1354, 1985
51. Krischke W, Niederle N, Schutte J, et al. Is there any clinical relevance of serial determinations of serum carcinoembryonic antigen in small cell lung cancer patients? *Cancer* 62:1348-1354, 1988
52. Lotich JJ: Plasma CEA levels in small cell lung cancer. Correlation with stage, distribution of metastases and survival. *Cancer* 50:2154-2156, 1982
53. Shinkai T, Saijo N, Tominagr K, et al: Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement for manitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. *Cancer* 57:1318-1323, 1986
54. Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al: Prognostic factors in patients with resected stage I NSCLC : A report from the lung cancer study Group. *Cancer* 54:1802-1813, 1984
55. Kato H, Tamai K, Morioka H, Nagai M, Nagaya M, Torigoe I. Tumor-antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54:1544-1546
56. Duk JM, De Bruijn HV, Croenier KH et al. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and antigen determinations. *Cancer* 1990; 65:1830-1837
57. Scambia G, Panici PB, Foti E, Amoroso M, Puglia G, Mancuso S. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of



- neoadjuvant chemotherapy response in cervical uter. *J Clin Oncol* 1994; 12:2309-2316
58. Mino N, Atsushi I, Hamamoto K. Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer* 1988; 62:730-734
 59. Fischbach W, Meyer T, Barthel K. Squamous cell carcinoma antigen in the diagnosis and treatment follow-up of oral and facial squamous cell carcinoma. *Cancer* 1990; 65:1321-24
 60. Molino R, Torres X, Filella PJ, Menual CA, Ballestra AM. Serum SCC antigen in patients with head and neck tumors. *J Tumor Marker Oncol* 1987; 2:277-282
 61. Fischbach W, Rink C. SCC antigen: a sensitive and specific tumour marker for squamous cell carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113:289-293
 62. Ebert W, Stabrey A, Bulrebruck H, Kaiser K, Merkle N. Efficiency of SCC antigen determinations for diagnosis and therapy-monitoring of squamous cell carcinoma. *Tumor diagn Ther* 1988; 9:87-95
 63. Body JJ, Sculier JP, Ray markers N et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990; 65:1552-1556
 64. Lorenz J, Gillmann-Blum D, Jensen M, Kreiemberg R. Die serummarker neuronspezifische enolase (NSE) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in der diagnostik des bronchialkarrinoms C (summary in English). *Pneumologie* 1990; 44:1259-1263
 65. Masuoka T, Matneda Y, Ookawa H, Watanabe K, Mimoto S. The measurement of SCC antigen in squamous cell carcinoma of the lung. *Gan No Rinsho* 1985; 31:914-918
 66. Ebert W, Leichtweis B, Bulrebruck H, Drings P. The role of IMx SCC assays in the detection and prognosis of primary squamous-cell carcinoma of the lung. *Diag Oncol* 1992; 2:203-210
 67. Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozlowski M. Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J cancer prev* 1992; 1:401-406
 68. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S et al. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990; 47:43-48
 69. D. Ferrigno, G. Buccheri: Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respiratory Medicine* (1995) 89, 587-597



70. Fletcher L, Rider CC, Taylor CB. Enolase isoenzymes III. Chromatographic and immunological characteristics of rat brain enolases. *Biochim Biophys Acta* 1976; 452:245-252
71. Rider CC, Taylor CB. Enolase isoenzyme in rat tissues. Electrophoretic, chromatographic and kinetic properties. *Biochim Biophys Acta* 1974; 365:285-300
72. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neuron specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978; 276:834-836
73. Warton J, Polak JM, Cole GA, Marangos PJ, Pearse AGE. Neuron-specific enolase as an immunocytochemical marker for the diffuse neuroendocrine system in human fetal lung. *J Histochem cytochem* 1981; 29:1359-1364
74. Kato K, Ishigoro Y, Ariyoshi Y. Enolase isozymes as disease markers. Distribution of three enolase subunits (α, β, γ) in various human tissues. *Disease Markers* 1983; 1:213-220
75. Kato K, Ishigoro Y, Suzuki F, Ito A, Semba R. Distribution of nervous system-specific forms of enolase in peripheral tissues. *Brain Res* 1982; 237:441-448
76. Kato K, Asai R, Shimizu A, Suzuki F, Ariyoshi Y. Immunoassay of three enolase isoenzymes in human serum and in blood cells. *Clin Chim Acta* 1983; 127:353-363
77. Haimoto M, Takahashi Y, Koshikawa T, Nagura H, Kato K. Immunohistochemical localization of γ -enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues. *Lab. Invest* 1985; 52:257-263
78. Sobol RE, O'connor DT, Addison J, Suchaki K, Royston I, Deflos LJ. Elevated serum chromogranin A concentration in small-cell lung carcinoma. *Ann Intern Med* 1986; 105:689-700
79. Rider CC, Taylor CB. Evidence for a new form of enolase in rat brain. *Biochim Biophys Res Commun* 1975; 66:814-820
80. Johnson DH, Marangos PS, Forbes JT et al. Potential utility of serum neuron-specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1984; 44:5409-5414
81. Cooper EH, Splinter TAW, Brown DA, Muers M, Peake M, Pearson S. Evaluation of a radioimmuno-assay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1985; 52:333-338
82. Akoun GM, Scarna HM, Milleron BJ, Benichon MP, Herman DP. Serum neuron specific enolase. A marker for disease extent and response to therapy for small-cell lung cancer. *Chest* 1985; 1:39-43



83. Splinter TAW, Cooper EH, KhO GS, Osterom R, Peaker MD. Neuron specific enolase as a guide to the treatment of small cell lung cancer. *Eur. J Cancer Clin oncol* 1987; 23:171-176
84. Jorgensen LGM, Hansen HH, Cooper EH. Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. *Eur. J Cancer Clin Oncol* 1987; 1:123-128
85. Esschez T, Steinholtz L, Bergh J, Non E, Nilsson K, Pahlman S. Neuron specific enolase : a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1985; 40:85-90
86. Fukuoka M, Takade M, Kamei T et al. Serial measurements of serum carcinoembryomic antigen (CEA) and neuron-specific enolase (NSE) during chemotherapy of patients with inoperable lung cancer. *Gan To Kagakn Ryoho* 1987; 14:871-880
87. Ariyoski Y, kato K, Veda P et al. Biological and clinical implication of neuron-specific enolase and creatine kinase BB in small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16:213-221
88. Gronowitz JS, Bergstrom R, Non E et al. Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 66:722-732
89. Ferrigno D, Buccheri GF, Cecchini C, Marchetti G (Clinical value of a multiple biomarker assay CEA, TPA, NSE) in patients with SCLL. *GIMT* 1990; 44:135-140
90. Szturmowicz M, Roginska E, Roszkowski K, Kwiek S, Filipecki S, Rowinska-Zakrzewska E. Prognostic value of neuron-specific enolase in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 8:259-264
91. Jorgensen LG, Hirsch FR, Skov BG, Osterlind K, Cooper EH, Larsson LI. Occurence of neuron specific enolase in tumor tissue and serum in small cell lung cancer. *Br. J Cancer* 1991; 63:151-153
92. Gazdaz AF, Carney DN, Becker KL et al. Expression of peptide and other markers in lunh cancer cell lines. *Rec Res Cancer Res* 1985; 99:167-174
93. Van Zandwijk N, Jassem E, Bonfrer JMG, Mooi WJ, Van Tinteren H. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenese as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19 (Suppl 2): 37-43



94. Baylin SB, Mendelsohn G. Ectopic (inappropriate) hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications. *Endocr·Rev.* 1980; 1:45-77
95. Ariyoshi Y, Kato K, Sugiura T et al. Therapeutic significance of neuron-specific-enolase (NSE) in lung cancer. *Pro Am Soc Clin Oncol* 1986; 5:23
96. Mulshine J, Ihde D, Linnoila RI et al. Preliminary report of a prospective trial of neuroendocrine (NE) marker analysis and in vitro drug sensitivity (IVDS) testing in patients (PTS) with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 6:181
97. Gardac AF, Linnoila RI. The pathology of lung cancer. Changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 1988; 15:215-225
98. Graziano SL, Marid R, Newman N et al. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1398-1406
99. Berendsen HH, de Leij L, Poppema S et al. Clinical characterisation of non-small cell lung cancer. Tumors showing neuroendocrine differentiation features. *J Clin Oncol* 1989; 7:1614-1620
100. Vinores SA, Bonnin JM, Rubinstein LS et al. Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues. *Arch pathol Lab Med* 1989; 108:536-540
101. Bjözkund B, Bjözkund V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissue by cyto-immunological technique: presence of an insoluble heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 1957; 10:153-183
102. Luning B, Redelius P, Wiklund B, Bjözkund B. Chemical studies of TPA. In: Petrus H, (Ed). *Protides of the Biological Fluids*. Oxford, Pergamon Press, 1976; p. 513
103. Bjözkund B. Tissue polypeptide antigen (TPA) In: Hautkamp H, Hogman A, (Eds) *Laboratory Testing in cancer*. Stockholm, Folksam, 1979; p.5
104. Niklinski J, Furman M. Clinical tumour markers in lung cancer. *Eur. J Cancer Prev.* 1995; 4 (In press)
105. Sylvan S TPA in acute hepatitis. In: Hautkamp H, Hogman A, (Eds). *Laboratory Testing in cancer* Stockholm, Folksam, 1979; p.35
106. Lundstrom R, Bjözkund B, Eklund G. A tissue derived polypeptide antigen: its relation to cancer and its temporary occurrence in certain infectious diseases. In: Bjözkund B (Eds). *Immunological techniques for Detection of cancer*. Stockholm, Bonniers, 1973; p.243



107. Bjözklund B, Bjözklund V, Wiklund B, et al. A human tissue polypeptide related to cancer and placenta I. Preparation and properties. II Assay technique. III Clinical studies of 1.483 individuals with cancer and other conditions. In : Bjözklund B eds. Immunological technique for Detection of cancer. Stockholm, Folksam, 1973; p.133
108. Oehr P, Bellmann O, Hamann D. Measurement of tennessee antigen, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and alpha-protein in body fluids associated with pregnancy. Clin. Biochem 1982; 15(1):13
109. Menendez-Botet CJ, Oettgen HF, Pinsky CM, Schwartz MK. A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasm. Clin Chem 1978; 24:868-872
110. Goddard MS, Wilson B. Comparison of commercially available cytokeratin antibodies in normal and neoplastic adult epithelial and non-epithelial tissues. J.Clin. Pathol. 1991; 44: 660-3
111. Bates J, Rutherford R, Divilly M, Finn J, Grimes H. Clinical value of CYFRA 21.1, CEA, NSE, TPS, TPA in the diagnosis of lung cancer. Eur. Respir. J. 1997, 10: 2535-2538
112. Buccheri GF, Ferrigno O. Usefulness of tissue polypeptide antigen in staging, monitoring and prognosis of lung cancer. Chest 1988; 93:565-570
113. Granowitz JS, Bergstrom R, Non E, Pahalman S et al. Clinical and serological markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. Cancer 1990; 66:722-732
114. Buccheri GF, Ferrigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen (TPA) in lung cancer. Chest 1992; 5:1287-1292
115. Ferrigno D., Luccheri G., Biggi A. Serum tumor markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. Eur. Respir. J., 1994; 7: 186 - 197
116. Bates S. E. Clinical applications of tumor markers. Ann Int Med, 1991,282: 373 - 375
117. Ebert W., Muley T., Drings P. (1996). Does the assessment of serum tumor markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? Anticancer Res. (1996), 16 (4B): 2161 - 2168
118. Clinical Use of the TM' s in Oncology: Case problem Cancer - November - December 1991
119. Lombardi C., Tassi G. F., Pirrocolo G., Donato F. Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. Chest, 1990, 97: 639 - 644



120. Strauss G. M., Skatin A.T., Use of tumor markers in lung cancer. *Hematology / Oncology Clinics of North America*, 1993,vol.8, nr 3
121. Plebani M., Basso D., Navaglia F., De Paoli M., Tommasini A., M, Ciprian A. Clinical evaluation improve the results ? *Br. J. Cancer*, 1995,72: 170 – 173

