



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Συχνότητα του Μονήρους Πνευμονικού Όζου στο Γενικό  
Πληθυσμό και Συσχέτισή του με τους Παράγοντες Κινδύνου του  
Καρκίνου του Πνεύμονα**

Μάρκου Ευαγγελία

Ειδικευόμενη Ακτινοδιαγνωστικής

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Κερενίδα Θεοδώρα, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας... Επιβλέπουσα Καθηγήτρια  
Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Πνευμονολογίας ... Μέλος Τριμελούς Επιτροπής  
Μακρής Δημοσθένης, Επίκουρος Καθηγητής Εντατικολογίας... Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2015**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**THE INCIDENCE OF SOLITARY PULMONARY NODULE IN ROUTINE POPULATION  
AND ITS CORRELATION WITH THE RISK FACTORS OF LUNG CANCER**

## Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT .....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	10
1 ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ .....	10
1.1 Μονήρης πνευμονικός όζος και γενικός πληθυσμός .....	10
1.2 Διαφορική διάγνωση των μονήρων πνευμονικών όζων .....	10
2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ .....	12
2.1 Απλή ακτινογραφία θώρακος.....	12
2.2 Υπολογιστική Τομογραφία (CT).....	13
2.3 Μαγνητική Τομογραφία (MRI).....	13
2.4 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET).....	14
2.5 Χαρακτηριστικά του ΜΠΟ κατά την απεικόνισή του που σχετίζονται με καλοήθεια ή κακοήθεια .....	14
3 ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ .....	16
3.1 Μονήρης πνευμονικός όζος και πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα .....	16
3.2 Παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα .....	17
3.2.1 Κάπνισμα .....	17
3.2.2 Επαγγελματική έκθεση .....	18
3.2.3 Παθήσεις πνευμόνων .....	20
3.2.4 Κληρονομικότητα .....	21
3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων με ΜΠΟ και κακοήθεια .....	22
4 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	23
4.1 Η σημασία του προληπτικού ελέγχου.....	23
4.2 Κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα.....	24
4.2.1 The National Lung Comprehensive Network (NCCN) .....	24
4.2.2 The American Lung Association (ALA) .....	25
4.2.3 The American College of Chest Physicians (ACCP) .....	26

4.2.4	American Society of Clinical Oncology (ASCO) .....	27
4.2.5	American Association of Thoracic Surgery (AATS) .....	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....		28
Σκοπός.....		28
Πληθυσμός της μελέτης και μέθοδος.....		28
Αποτελέσματα .....		30
Συζήτηση.....		41
Συμπεράσματα.....		45
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....		46

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Κερενίδη, επιβλέπουσα καθηγήτρια της εργασίας μου, για την πολύμορφη στήριξη που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και συγγραφής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Ακτινολογικό Τμήμα του Γ.Ν. Τρικάλων, και ιδιαίτερα τους διευθυντές Σ. Περίφανο και Η. Αναγνωστόπουλο για την συμβολή τους στην έρευνα και μελέτη των περιστατικών, καθώς και την ομάδα τεχνολόγων – ακτινολόγων του Αξονικού Τομογράφου, η προσφορά των οποίων υπήρξε καίρια.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Ο ΜΠΟ είναι ένα από τα πιο συχνά τυχαία ευρήματα που εντοπίζονται σε ασυμπτωματικά άτομα και συχνά αποτελεί αρχικό στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να υπολογιστεί η συχνότητα εμφάνισης του ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό και να μελετηθεί το αν υπάρχει συσχέτιση εμφάνισης ΜΠΟ με τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα.

**Μέθοδος:** Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 107 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε CT θώρακος στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων για οποιαδήποτε λόγο κατά την περίοδο Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2014. Όλοι οι ασθενείς απάντησαν σε ένα ερωτηματολόγιο και όλες οι CT θώρακος γνωματεύθηκαν από ακτινοδιαγνώστη ιατρό. Σε περίπτωση ανίχνευσης ΜΠΟ στην εξέταση, ο ιατρός συμπλήρωνε ένα έντυπο με τα χαρακτηριστικά του ΜΠΟ.

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη συμμετείχαν 62 άνδρες (57,9%) και 45 γυναίκες (42,1%) με μέσο όρο ηλικίας τα  $66,99 \pm 13,21$  έτη. Από τους 107 ασθενείς στους 6 (5,6%) εντοπίστηκε ΜΠΟ. Από το σύνολο των ασθενών οι 55 (51,4%) ήταν πρώην ή νυν καπνιστές με μέσο όρο  $38,22 \pm 25,56$  pack-years, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό αυτών (64,5%) ανέφερε ατομικό ιστορικό κακοήθειας, πλην του καρκίνου του πνεύμονα. Επίσης, υπήρχαν άτομα που ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα (14%), αλλά και άτομα που εμφάνιζαν συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (41,1%). Από τους 6 ασθενείς με ΜΠΟ οι 3 δεν είχαν καπνίσει ποτέ στη ζωή τους, ενώ οι υπόλοιποι 3 είχαν μέσο όρο  $40 \pm 17,321$  pack-years. Επιπλέον, οι 4 στους 6 ανέφεραν ατομικό ιστορικό κακοήθειας, πλην του καρκίνου του πνεύμονα. Το 17,7% του πληθυσμού της μελέτης ανήκει στην ομάδα υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα, όπως την ορίζει ο NCCN.

**Συμπεράσματα:** Ανιχνεύτηκαν ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό οι οποίοι δεν συσχετίστηκαν με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα. Φαίνεται όμως πως ένα σημαντικό τμήμα του γενικού πληθυσμού είναι εκτεθειμένο σε παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα, το οποίο θα μπορούσε να επωφεληθεί από ένα πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου.

## ABSTRACT

**Objective:** SPN is one of the most often incidental findings in asymptomatic individuals and usually constitutes an initial stage of lung cancer. The aim of this research was to estimate the incidence of SPN in general population and to assess any correlation with the risk factors of lung cancer.

**Method:** In total 107 patients, who underwent lung CT in the General Hospital of Trikala for any reason during the period September – December 2014, participated in the present study. All patients answered a questionnaire and the chest CTs were diagnosed by radiologist. In case of detection of SPN the doctor filled in a form with the characteristics of SPN.

**Results:** 62 males (57,9%) and 45 females (42,1%) participated in the research with a mean age  $66,99 \pm 13,21$  years old. SPN was detected in 6 out of 107 participants (5,6%). Fifty five (51,4%) were former or active smokers with the average of  $38,22 \pm 25,56$  pack-years, while a high percentage of them (64,5%) mentioned cancer history, except of lung cancer. Furthermore, there were some patients who referred to family history of lung cancer (14%), but also people who had respiratory symptoms (41,1%). Out of 6 patients with SPN, 3 had never smoked while the other 3 with SPN had in average  $40 \pm 17,321$  pack-years. Furthermore, 4 in 6 mentioned cancer history, other than lung cancer. 17,7% of the population was at high risk for lung cancer, according to NCCN.

**Conclusion:** SPNs were detected in our population which were not correlated with the risk factors of lung cancer. Furthermore, it appears that a part of general population was exposed to risk factors of lung cancer which could benefit from lung cancer screening.

## KEY WORDS

Solitary pulmonary nodule, lung cancer, screening, risk factors

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως Μονήρης Πνευμονικός Όζος (ΜΠΟ) ορίζεται η μονήρης, ακτινολογικά ορατή βλάβη, που έχει διάμετρο έως 3 cm και περιβάλλεται από όλες τις πλευρές από πνευμονικό παρέγχυμα. Η βλάβη αυτή δεν συνοδεύεται από άλλη παθολογία στο θώρακα που σχετίζεται με αυτή (π.χ. λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο).

Ο ΜΠΟ είναι ένα από τα πιο συχνά τυχαία ευρήματα που εντοπίζονται σε ασυμπτωματικά άτομα. Αυτό αποδεικνύεται από μία μελέτη στην οποία ασυμπτωματικά άτομα υποβλήθηκαν σε ολόσωμη Αξονική Τομογραφία (CT) και στο 14,8% αυτών εντοπίστηκε ΜΠΟ.<sup>1</sup>

Ο ΜΠΟ μπορεί να είναι καλοήθης (π.χ. αμάρτωμα, φυμάτωμα, ρευματοειδής όζος, απόστημα, βρογχογενής κύστη κλπ.) ή κακοήθης (π.χ. βρογχογενές καρκίνωμα, λέμφωμα ή μετάσταση). Η πλειοψηφία των ΜΠΟ είναι καλοήθεις. Ωστόσο, το 35% είναι κακοήθεις, ενώ το 23% αυτών αποτελεί μετάσταση κάποιας πρωτοπαθούς νόσου.<sup>2 3</sup>

Η σημασία της εντόπισής του είναι αρκετά μεγάλη, καθώς το 40 - 60% των βρογχογενών καρκίνων στην ανακάλυψή τους εμφανίζονται με τη μορφή ΜΠΟ. Σε περίπτωση εντόπισης του όγκου όταν έχει διάμετρο <3 cm, χωρίς την παρουσία λεμφαδένων μεσοθωρακίου, η 5ετής επιβίωση μπορεί να φτάσει το 70 – 80%.<sup>4</sup>

Γενικά, όλοι οι ΜΠΟ πρέπει να θεωρούνται κακοήθεις μέχρι να αποδειχτεί το αντίθετο.

Ο ΜΠΟ μπορεί να ανιχνευθεί ακτινολογικά με απλή ακτινογραφία θώρακος, με Αξονική Τομογραφία (CT) θώρακος, με Μαγνητική Τομογραφία (MRI) θώρακος, καθώς και με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET). Από τις προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις η CT θώρακος θεωρείται η εξέταση εκλογής, καθώς είναι σε θέση να δώσει αρκετές πληροφορίες για τη φύση του όζου (καλοήθεια ή κακοήθεια).<sup>19</sup>

Εξαιτίας του γεγονότος ότι ο ΜΠΟ μπορεί να αποτελεί αρχικό στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά και επειδή ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος στους άνδρες και δεύτερος στις γυναίκες, γίνονται προσπάθειες δημιουργίας προγράμματος προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα.<sup>8</sup>

Κατάλληλοι για τη συμμετοχή σε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι άτομα που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη αυτού του είδους του καρκίνου.



Τα κριτήρια επιλογής αυτών των ατόμων ορίζονται από διάφορους οργανισμούς (NCCN, ALA, ACCP, ASCO, AATS). Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα, σύμφωνα με τους παραπάνω οργανισμούς, θεωρούνται η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου (ενεργητική ή παθητική), η επαγγελματική έκθεση, το ατομικό ιστορικό κακοήθειας, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα και το ιστορικό παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος, συγκεκριμένα η ΧΑΠ και η πνευμονική ίνωση.

Παρά του ότι έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης ΜΠΟ, καμία από αυτές δεν έχει πραγματοποιηθεί στην Ελλάδα. Έτσι, σκοπός αυτής της έρευνας είναι να υπολογιστεί η συχνότητα εμφάνισης ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό και να μελετηθεί το αν υπάρχει συσχέτιση εμφάνισης του ΜΠΟ με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Δευτερεύοντα σκοπός της μελέτης αυτής αποτελεί ο υπολογισμός του ποσοστού του γενικού πληθυσμού που θα μπορούσε να επωφεληθεί από την πραγματοποίηση ενός πιθανού προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1 ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ

Ως ΜΠΟ ορίζεται η μονήρης ακτινολογικά ορατή βλάβη, που έχει διάμετρο έως 3 cm και περιβάλλεται από όλες τις πλευρές από φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα. Η βλάβη αυτή δεν συνοδεύεται από άλλη παθολογία στο θώρακα που σχετίζεται με αυτή (π.χ. λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο, υπεζωκοτική συλλογή, ατελεκτασία κλπ).

#### 1.1 Μονήρης πνευμονικός όζος και γενικός πληθυσμός

Ο ΜΠΟ φαίνεται πως είναι ένα αρκετό συχνό εύρημα στις απεικονιστικές εξετάσεις το οποίο μπερδεύει τους ακτινοδιαγνώστες.

Μία από τις έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί για τον υπολογισμό του επιπολασμού του ΜΠΟ στις ακτινολογικές εξετάσεις στον γενικό πληθυσμό είναι αυτή που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία. Συμμετέχοντες ήταν όλοι οι ασθενείς, άνω των 35 ετών, δύο νοσοκομείων που παραπέμφθηκαν για απεικόνιση του θώρακα τα έτη 2010 – 2011. Ο επιπολασμός του ΜΠΟ ήταν 2,1% (95% δ.ε. 1,9 – 2,3) στις ακτινογραφίες θώρακος και 17% (95% δ.ε. 15,5 – 18,5) στις αξονικές τομογραφίες θώρακος.<sup>5</sup> Ωστόσο, τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα μίας ομάδας μελετών καταλήγουν πως ο επιπολασμός του ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό μπορεί να κυμαίνεται από 3 έως 51%.<sup>6</sup>

Επίσης, από άλλες μελέτες προκύπτει πως η ανίχνευση ΜΠΟ είναι συχνή στην πλειοψηφία των καπνιστών που υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία θώρακος, οι περισσότεροι των οποίων έχουν διάμετρο μικρότερη από 7 mm.<sup>7</sup>

#### 1.2 Διαφορική διάγνωση των μονήρων πνευμονικών όζων

Οι αιτίες των ΜΠΟ μπορούν να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις καλοήθειες και τις κακοήθειες (Πίνακας 1).

Τα ποσοστά των δύο κατηγοριών διαφέρουν στις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μεταξύ τους λόγω του είδους του πληθυσμού και της μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε για την εντόπισή τους. Αυτό γίνεται αντιληπτό αν αναλογιστούμε πως στις βιομηχανοποιημένες περιοχές, όπως η Ευρώπη και η Β. Αμερική κυριαρχεί ο καρκίνος του πνεύμονα, ενώ σε περιοχές όπως η Ινδία, η Κεντρική, Νότια και Δυτική Αφρική καθώς και σε μέρη της Ν. Αμερικής υπάρχει αυξημένη επίπτωση των μολυσματικών παθήσεων του πνεύμονα και σχεδόν πλήρης απουσία του καρκίνου του πνεύμονα.<sup>8</sup>

Οι μελέτες που αφορούν τις υποδιαίρεσεις των δύο μεγάλων κατηγοριών φαίνεται να είναι πιο αξιόπιστες.

Οι καλοήθειες όζοι παριστούν κατά 80% κοκκιώματα ή ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες.<sup>9 10</sup> Η πιο κοινή αιτία των κοκκιωμάτων είναι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης το οποίο ακολουθείται από τους μύκητες.<sup>9</sup> Επιπλέον, 10% των καλοήθων ΜΠΟ αντιστοιχεί σε αμαρτώματα και το υπόλοιπο 10% περιλαμβάνει άλλες καλοήθειες βλάβες. Στις λοιπές καλοήθειες βλάβες ανήκουν οντότητες όπως τα αποστήματα, τα σηπτικά έμβολα, οι νευρογενείς όγκοι, η αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία, το ρευματοειδές οζίδιο, αλλά και συγγενείς εξεργασίες όπως η ατρησία βρόγχου και η βρογχογενής κύστη.<sup>10 11</sup>

Από τις κακοήθειες αιτίες των ΜΠΟ πρώτη είναι ο πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα σε ποσοστό 84%, ενώ η μετάσταση εμφανίζεται σε ποσοστό 8%.<sup>12</sup> Άλλες πιο σπάνιες κακοήθειες αιτίες των ΜΠΟ είναι το καρκινοειδές και το λέμφωμα. Από τους πρωτοπαθείς καρκίνους του πνεύμονα το 50% αντιστοιχεί σε αδενοκαρκίνωμα, με τυπική περιφερική εντόπιση στους πνεύμονες και ακολουθεί το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων με τα 2/3 αυτού να εντοπίζονται σε κεντρικότερα σημεία των πνευμόνων.<sup>12 13</sup>

Η μία από τις δύο κατηγορίες των αιτιών του ΜΠΟ είναι η κακοήθεια. Από τους κακοήθεις ΜΠΟ η πλειοψηφία αντιστοιχεί σε βρογχογενή καρκίνο, ενώ σε μικρότερο ποσοστό οι ΜΠΟ είναι μετάσταση από καρκίνο άλλου οργάνου.

#### **Πίνακας 1:** Διαφορική διάγνωση του ΜΠΟ

##### **Καλοήθεια**

Μολυσματικός	Κοκκίωμα (μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, μύκητες) Πνευμονία Απόστημα
Φλεγμονώδους αιτιολογίας	Νόσος του συνδετικού ιστού (Wegener, ρευματοειδές οζίδιο) Σαρκοείδωση Μη ειδική φλεγμονή
Νεοπλασία	Αμάρτωμα Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία
Συγγενής	Ατρησία βρόγχου Βρογχογενής κύστη

## **Κακοήθεια**

Νεοπλασία

Βρογχογενής καρκίνος (αδενοκαρκίνωμα, καρκίνος εκ πλακωδών κυτταρων, βρογχοκυψελιδικό και μικροκυτταρικό)

Μονήρης μετάσταση

Λέμφωμα

Καρκινοειδές

---

## **2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΟΖΟΥ**

Η ευρέως διαδεδομένη χρήση διαφόρων μεθόδων απεικόνισης έχει οδηγήσει σε αύξηση της ανίχνευσης ΜΠΟ. Λόγω του ότι πολλοί από τους ΜΠΟ παριστούν πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα σε αρχικό στάδιο, υπάρχει μεγάλη απαίτηση από τους γιατρούς για ανάπτυξη ακριβέστερων και μη – επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων για την ανίχνευση και τον περαιτέρω χαρακτηρισμό των ΜΠΟ ως καλοήγη ή κακοήγη.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό των ΜΠΟ είναι η Απλή Ακτινογραφία Θώρακος, η Υπολογιστική Τομογραφία (CT), η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET). Κάθε μία από τις παραπάνω μεθόδους απεικόνισης έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της. Επιπλέον, κάθε μία μέθοδος παρέχει πληροφορίες που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση του ΜΠΟ, με την Αξονική Τομογραφία (CT) να παρέχει ίσως τις περισσότερες πληροφορίες για τη φύση του ΜΠΟ.

### **2.1 Απλή ακτινογραφία θώρακος**

Η απλή ακτινογραφία θώρακος αποτελεί την πιο απλή και φτηνή απεικονιστική εξέταση για τον έλεγχο των πνευμόνων. Ωστόσο, αυτού του είδους η εξέταση δεν αποτελεί την ιδανική για τον εντοπισμό των ΜΠΟ. Αυτό συμβαίνει γιατί οι όζοι μπορεί να παραβλεφθούν στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος όταν εντοπίζονται στις κορυφές των πνευμόνων, πέριξ των πυλών, οπίσθια της καρδιάς, κοντά στο διάφραγμα ή σε περιοχές που καλύπτονται από τα οστά.<sup>14 15</sup> Επιπλέον, στην πλάγια ακτινογραφία θώρακος ένας ΜΠΟ μπορεί να μην εντοπιστεί όταν βρίσκεται οπίσθια στα σημεία που καλύπτονται από τη σπονδυλική στήλη ή πρόσθια στα σημεία όπου επιπροβάλλει η καρδιά.<sup>14</sup> Τέλος, η ακτινογραφία θώρακος δεν έχει την ανάλυση που απαιτείται για τη διευκρίνιση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των όζων.<sup>16</sup>

Υπάρχει μελέτη όπου συμμετείχαν 259 ασθενείς με διαγνωσμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε απλή ακτινογραφία θώρακος και στο 19% των περιπτώσεων δεν εντοπίστηκε η βλάβη στους πνεύμονες. Σε αυτούς τους ασθενείς ο όζος είχε

μικρή διάμετρο (μέση διάμετρος 16 mm), ενώ τα όρια της βλάβης στην ακτινογραφία ήταν ασαφή ή υπήρχε προβολή άλλων δομών (π.χ. οστά) πάνω από τη βλάβη.<sup>17</sup>

## 2.2 Υπολογιστική Τομογραφία (CT)

Η CT θώρακος θεωρείται η εξέταση εκλογής για τον εντοπισμό των πνευμονικών όζων. Θεωρείται η πιο ευαίσθητη μέθοδος καθώς είναι σε θέση να απεικονίσει τους περισσότερους πνευμονικούς όζους, με εξαίρεση τους πολύ μικρούς οι οποίοι ίσως δεν απεικονιστούν αν το μέγεθός τους είναι μικρότερο του πάχους των τομών.<sup>18</sup>

Υπάρχει μελέτη στην οποία φάνηκε πως το 62% των όζων που δεν εντοπίζονται στη CT έχουν μέγεθος μικρότερο των 4 mm, το 37% έχει μέγεθος μεταξύ 4 με 7 mm, ενώ μόνο το 2% έχει διάμετρο 8 με 20 mm.<sup>14</sup>

Επιπλέον, η CT βοηθά και στη διαφορική διάγνωση των ΜΠΟ καθώς αποκαλύπτει τα μορφολογικά του χαρακτηριστικά.<sup>14</sup> Ειδικά μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου η εξέταση θεωρείται ιδανική, καθώς μπορεί να βοηθήσει στο χαρακτηρισμό του όζου ως καλοήθης ή κακοήθης ανάλογα με τη σκιαγραφική του ενίσχυση.<sup>19</sup>

Τέλος, η CT μπορεί να βοηθήσει στη γενικότερη εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς καθώς ανιχνεύει άλλες πνευμονικές εντοπίσεις ή μεταστάσεις στο ήπαρ, στα επινεφρίδια ή στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου. Επίσης, βοηθά στην εκτίμηση των θωρακικών τοιχωμάτων, του διαφράγματος, του μεσοθωρακίου καθώς και των δομών πέριξ των κορυφών των πνευμόνων (για όγκο Pancoast).<sup>20</sup>

## 2.3 Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Η MRI δεν ενδείκνυται για την εκτίμηση των ΜΠΟ. Ίσως εκτιμά καλύτερα το θωρακικό τοίχωμα και το διάφραγμα, αλλά ο ρόλος της για την εκτίμηση των πνευμονικών όζων είναι περιορισμένος. Ειδικά το κόστος της θεωρείται αρκετά μεγάλο σε σχέση με το κόστος της CT αλλά και την ακρίβεια που παρέχει αυτού του είδους η εξέταση στην ανίχνευση και στον χαρακτηρισμό των όζων.<sup>21</sup>

Στη Γερμανία πραγματοποιήθηκε μία μελέτη για να συγκριθεί η ανίχνευση των όζων στον πνεύμονα στην MRI και στη CT θώρακος. Συμμετείχαν 49 άτομα με ύποπτη βλάβη για κακοήθεια στην CT. Οι ασθενείς αυτοί εξετάστηκαν και με MRI θώρακος χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση και στη συνέχεια οι εξετάσεις τους αναμίχθηκαν με 30 εξετάσεις υγιών εθελοντών και μελετήθηκαν από δύο ακτινοδιαγνώστες. Συνολικά, η ευαισθησία και η ειδικότητα της MRI ήταν 48% (26/54) και 88% (29/33) αντίστοιχα συγκρινόμενες με αυτές της CT. Η ευαισθησία της MRI ήταν υψηλότερη για τους κακοήθεις όζους (78%) συγκριτικά με τους καλοήθεις (36%).<sup>21</sup> Οπότε, φαίνεται πως η MRI έχει μεγαλύτερη ευαισθησία για τους κακοήθεις όζους παρά για τους καλοήθεις και έτσι συμπεραίνουμε πως δεν είναι ιδανική για τη διαφορική τους διάγνωση.

## 2.4 Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η PET θεωρείται μία άριστη μέθοδος απεικόνισης των όγκων. Έχει ίδια ευαισθησία με τη CT, αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα.<sup>22</sup>

Ωστόσο, δεν θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος για την απεικόνιση των πνευμονικών όζων, ειδικά όσων το μέγεθος είναι μικρότερο του 1 cm. Στους όζους που είναι μικρότεροι του 1 cm η μάζα των μεταβολικά ενεργών κυττάρων είναι πολύ μικρή για να ανιχνευθεί.<sup>23</sup>

Επιπλέον, η PET με χορήγηση FDG (18 - fluorodeoxyglucose) μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα, καθώς μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε κακοήθεις όγκους και ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε όζους που οφείλονται σε μόλυνση ή φλεγμονή.<sup>24</sup>

Στην Κίνα πραγματοποιήθηκε μελέτη με 298 ασθενείς με κλινική υποψία κακοήθειας πνευμόνων, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προεγχειρητικό έλεγχο με PET με χορήγηση FDG. Ιστοπαθολογικά αποδείχθηκε πως οι 248 ασθενείς είχαν κακοήθεια και οι 50 καλοήθεια. Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία, η αρνητική προγνωστική αξία και η ακρίβεια της PET στην ανίχνευση της κακοήθειας ήταν 80,2%, 38%, 86,5%, 27,9% και 73,1% αντίστοιχα. Άρα, η ειδικότητα και η αρνητική προγνωστική αξία εμφάνιζαν πολύ χαμηλές τιμές. Από τους ασθενείς οι 219 είχαν μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) με ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα στους 43. Τέλος, φάνηκε ότι η PET έχει υπερεκτιμηθεί και ότι ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε PET ασθενών με NSCLC αποτελούν η εντόπιση του καρκίνου στην περιφέρεια των πνευμόνων, η μη προσβολή του υπεζωκότα, το μέγεθος της βλάβης (μικρότερο από 3 cm), το αδενοκαρκίνωμα και οι μη καπνιστές ασθενείς.<sup>25</sup>

## 2.5 Χαρακτηριστικά του ΜΠΟ κατά την απεικόνισή του που σχετίζονται με καλοήθεια ή κακοήθεια

Η πιθανότητα ένας ΜΠΟ να είναι καλοήθης ή κακοήθης εξαρτάται από το μέγεθός του, τα όρια και το τοίχωμά του, την υφή και τα εσωτερικά του χαρακτηριστικά, τις σχετιζόμενες με αυτό δομές καθώς και από τη συμπεριφορά του στο ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο. Η καλύτερη απεικονιστική εξέταση για την εκτίμηση των παραπάνω είναι η CT θώρακος.

Η πιθανότητα κακοήθειας του ΜΠΟ εξαρτάται από το μέγεθός του και συγκεκριμένα αυξάνει, όσο αυξάνει και αυτό.<sup>26</sup>

Τα όρια και το τοίχωμα του ΜΠΟ είναι δύο άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Όσο πιο ανώμαλα είναι τα όρια του όζου, τόσο αυξάνει η πιθανότητα κακοήθειας. Έρευνα των Zwirowich et al απέδειξε πως τα μη ομαλά όρια του ΜΠΟ σχετίζονται κατά 90% με πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, στο 4,5% των περιπτώσεων η βλάβη αποδείχθηκε φυματίωση.<sup>14</sup> Οι Honda et al μελέτησαν,

επιπλέον, και την ακανόνιστη παρυφή του τοιχώματος προς το εσωτερικό της κοιλότητας που, ίσως, σχηματίζεται στο ΜΠΟ και κατέληξαν πως το ακανόνιστο σχήμα προς το εσωτερικό σχετίζεται κατά 49% με κακοήθεια και κατά 29% με καλοήθεια.<sup>27</sup> Υπάρχουν, ωστόσο, και έρευνες που μελετούν τη σχέση μεταξύ του πάχους του τοιχώματος του ΜΠΟ και της κακοήθειας. Σε μία από αυτές έγινε ανάλυση ακτινογραφιών θώρακος και αποδείχθηκε πως τοίχωμα με πάχος μικρότερο των 4 mm σχετίζεται με καλοήθεια στο 92% των περιπτώσεων, ενώ πάχος τοιχώματος μεγαλύτερο των 16 mm σχετίζεται με κακοήθεια στο 95% των περιπτώσεων. Οι όζοι που φέρουν τοίχωμα με ενδιάμεσο πάχος αποτελούν κακοήθεια στο 51% των περιπτώσεων.<sup>28</sup>

Όσον αφορά την υφή και τα εσωτερικά χαρακτηριστικά των ΜΠΟ έχει παρατηρηθεί πως και αυτά σχετίζονται με τις πιθανότητες καλοήθειας και κακοήθειας. Οι ΜΠΟ μπορεί να έχουν συμπαγή υφή (solid nodules), να αποτελούν περιοχή δίκην θολής υάλου ή να είναι συνδυασμός των δύο παραπάνω (sub – solid nodules). Οι συμπαγείς όζοι συνήθως είναι καλοήθους αιτιολογίας. Οι όζοι δίκην θολής υάλου αποδίδονται συνήθως σε φλεγμονή. Ωστόσο, όταν οι όζοι που αποτελούνται από συνδυασμό συμπαγούς και δίκην θολής υάλου περιοχής αποδίδονται κυρίως σε κακοήθεια και πιο συχνά σε αδενοκαρκίνωμα.<sup>14</sup>

Επιπλέον, στο εσωτερικό των όζων μπορεί να εμφανιστούν αποτιτανώσεις, λίπος, κοιλότητα ή αεροβρογχόγραμμα. Όταν οι αποτιτανώσεις είναι ομοιογενείς, κεντρικές ή με κατανομή τύπου pop corn σχετίζονται με καλοήθεια. Συγκεκριμένα, οι ομοιογενείς και κεντρικές αποτιτανώσεις παρατηρούνται κυρίως στις κοκκιωματώδεις νόσους, ενώ η κατανομή των αποτιτανώσεων τύπου pop corn συναντάται κυρίως σε αμαρτώματα. Οι έκκεντρες αποτιτανώσεις στους όζους απαντώνται κυρίως σε κακοήθεια.<sup>14</sup> Αν ο όζος περιέχει λίπος, αποτελεί το πιθανότερο κάποια καλοήθεια, π.χ. αμαρτώματα. Οι Siegelman et al μελέτησαν 47 βλάβες οι οποίες πιθανά ήταν αμαρτώματα. Από αυτές οι 28 περιείχαν λίπος.<sup>14</sup> Τέλος, από τα εσωτερικά χαρακτηριστικά των όζων, η κοιλότητα και το αεροβρογχόγραμμα φαίνεται πως σχετίζονται τόσο με καλοήθεια, όσο και με κακοήθεια.<sup>29</sup>

Η πιθανότητα κακοήθειας των όζων εξαρτάται και από τις σχετιζόμενες με αυτό δομές, ένα κριτήριο το οποίο δε βοηθά συχνά στη διαφορική διάγνωση. Εξαίρεση, όμως, σε αυτό αποτελεί η περίπτωση όπου ένα αγγείο εισέρχεται ή εξέρχεται από τον ΜΠΟ, μία εικόνα η οποία εμφανίζεται στις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες (AVM).<sup>14</sup>

Τελευταίο στοιχείο που καθορίζει αν η φύση του ΜΠΟ είναι καλοήθης ή κακοήθης είναι η συμπεριφορά του όζου μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου. Αυτό το κριτήριο αφορά όζους με διάμετρο μεταξύ 7 και 30 mm, χωρίς αποτιτανώσεις, κοιλότητα ή θολή ύαλο. Σε μία πολυκεντρική μελέτη αποδείχθηκε πως αύξηση της πυκνότητας του όζου λιγότερο από 15 HU σχετίζεται με καλοήθεια, ενώ περισσότερο από 15 HU σχετίζεται με κακοήθεια. Εξαιτίας αυτής της

οριακής διαφοράς προτείνεται η μείωση του κατωφλιού εμπλουτισμού στις 10 HU για την καλοήθεια ώστε να αποφευχθούν οι ψευδώς αρνητικές διαγνώσεις.<sup>19</sup> Μία άλλη περίπτωση που πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν μελετώνται ΜΠΟ μετά από ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου είναι οι όζοι οι οποίοι προσλαμβάνουν έντονα σκιαγραφικό μέσο και αποδίδονται κυρίως σε οντότητες με αγγεία, όπως τα ψευδοανευρύσματα και οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες (AVM).<sup>14</sup>

### 3 ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΪΟΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Η μία από τις δύο μεγάλες κατηγορίες των αιτιών του ΜΠΟ είναι η κακοήθεια. Από τους κακοήθεις ΜΠΟ η πλειοψηφία αντιστοιχεί σε βρογχογενή καρκίνο, ενώ σε μικρότερο ποσοστό οι ΜΠΟ αποτελούν μετάσταση από καρκίνο άλλου οργάνου.

Ειδικά για τον πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα φαίνεται πως υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου. Από αυτούς οι πιο σημαντικοί, οι οποίοι συνεχίζουν ακόμα να μελετώνται, είναι το κάπνισμα, η επαγγελματική έκθεση σε διάφορες ουσίες, η κληρονομικότητα, και οι άλλες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος.

#### 3.1 Μονήρης πνευμονικός όζος και πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα

Πολλές φορές είναι δυσχερής η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς καρκίνου και μετάστασης μόνο με τα ακτινολογικά κριτήρια. Είναι σημαντικό να έχει ληφθεί ένα πλήρες ιστορικό από τον ασθενή, αφού στην περίπτωση που πάσχει από κάποια άλλη κακοήθεια εκτός του πνεύμονα, η πιθανότητα ο ΜΠΟ να είναι μετάσταση είναι αυξημένη σε σχέση με την πιθανότητα να είναι πρωτοπαθής καρκίνος. Πάντα, βέβαια, υπάρχει και η πιθανότητα ο ΜΠΟ να είναι καλοήθους αιτιολογίας παρά το ιστορικό κακοήθειας.

Μία μελέτη που αποδεικνύει τα παραπάνω έλαβε χώρα στην Ιταλία και συμπεριέλαβε 131 ασθενείς με ιστορικό καρκίνο εκτός του πνεύμονα και ΜΠΟ. Σε αυτή τη μελέτη μετά τη βιοψία των ΜΠΟ αποδείχθηκε πως οι 65 ήταν μετάσταση, οι 57 πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα και οι υπόλοιποι 9 αποτελούσαν καλοήθεις βλάβες.<sup>30</sup>

Άλλη αντίστοιχη έρευνα αποτελούνταν από 45 ασθενείς με ιστορικό άλλης κακοήθειας εκτός του πνεύμονα και ΜΠΟ. Αποδείχθηκε πως το 41,3% (19/46) των ΜΠΟ ήταν μετάσταση του αρχικού καρκίνου, το 32% (15/46) ήταν νέος πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα και το 27% (12/46) οφείλονταν σε καλοήθεια.<sup>31</sup>

Υπάρχουν και μελέτες οι οποίες συσχετίζουν τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου εκτός του πνεύμονα με αυτά του ΜΠΟ. Μία από αυτές συμπεριέλαβε 149 ασθενείς. Μετά την ιστολογική ανάλυση τόσο του αρχικού καρκίνου, όσο και του ΜΠΟ, φάνηκε πως οι ασθενείς με



πρωτοπαθή καρκίνο εγκεφάλου, τραχήλου, ουροδόχου κύστης, μαστού, τραχήλου της μήτρας, χοληφόρων, οισοφάγου, ωοθηκών, προστάτη ή στομάχου ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν πρωτοπαθή βρογχογενή καρκίνο, παρά μετάσταση στον πνεύμονα (σε αναλογία 25:3 για ασθενείς με καρκίνο εγκεφάλου και τραχήλου, 26:8 για ασθενείς με άλλους τύπους καρκίνων). Οι ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο των σιελογόνων αδένων, των επινεφριδίων, του παχέος εντέρου, των παρωτίδων, των νεφρών, του θυρεοειδούς αδένου, του θύμου ή της μήτρας έχουν σχεδόν ίσες πιθανότητες εμφάνισης πρωτοπαθούς βρογχογενούς καρκίνου και μετάστασης στον πνεύμονα (αναλογία 13:16). Η μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μετάστασης παρά βρογχογενούς καρκίνου υπήρχε στους ασθενείς με μελάνωμα, σάρκωμα ή καρκίνο των όρχεων (αναλογία 23:9). Η ιστολογική ανάλυση έδειξε πως οι 30 από τους 149 ΜΠΟ ήταν καλοήθεις. Υπήρχε, όμως, σημαντική επικάλυψη μεταξύ των ηλικιών των ασθενών που εμφάνιζαν καλοήγη νόσο, βρογχογενή καρκίνο και μετάσταση. Ωστόσο, κανείς ασθενής νεότερος των 44 ετών δεν εμφάνισε πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα.<sup>32</sup>

Μία αντίστοιχη μελέτη είχε πραγματοποιηθεί το 1978, πριν την εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας, από τους Cahhan et al. όπου οι ΜΠΟ εντοπίστηκαν μόνο με απλή ακτινογραφία θώρακος και στη συνέχεια έγινε ανάλυση των ευρημάτων της θωρακοτομής. Η έρευνα συμπεριέλαβε περισσότερους από 800 ασθενείς και αποδείχθηκε πως ο ΜΠΟ ήταν πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα περίπου στους 500 ασθενείς, μετάσταση στους 196 και καλοήγη βλάβη στους 11 (για τους υπόλοιπους ασθενείς δεν υπήρχαν αποτελέσματα). Και εδώ ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο στον εγκέφαλο και τον τράχηλο ήταν πιο πιθανό να έχουν πρωτοπαθή βρογχογενή καρκίνο παρά μετάσταση. Αντίθετα, ασθενείς με μελάνωμα, καρκίνο οστών ή όρχεων ήταν πιο πιθανό να έχουν μετάσταση.<sup>33</sup>

## **3.2 Παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα**

### **3.2.1 Κάπνισμα**

Το κάπνισμα αποτελεί ίσως τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα, αφού φαίνεται πως πάνω από 80% του πληθυσμού που είναι σε κίνδυνο για ανάπτυξη αυτής της νόσου είναι καπνιστές.<sup>34</sup>

Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν πως ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας του πνεύμονα στους άρρενες καπνιστές είναι περίπου δεκαπλάσιος του κινδύνου που υπάρχει για τους μη καπνιστές. Άλλες έρευνες δείχνουν πως ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα αυξάνεται κατά 15 με 35 φορές για τους βαρείς καπνιστές.<sup>7</sup>

Μία μεγάλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ καπνίσματος και κακοήθειας του πνεύμονα περιελάμβανε 1012 ασθενείς με τη μελετώμενη νόσο. Από αυτούς οι 126 (12,5%) ήταν κάτω των 50 ετών τη στιγμή της διάγνωσης, με μέση ηλικία τα 44 έτη. Οι υπόλοιποι 886 ασθενείς ήταν άνω των 50 ετών, με μέση ηλικία τα 65 έτη. Το φύλο και η φυλή των ασθενών που

συμμετείχαν στις δύο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά. Ωστόσο, και στις δύο ομάδες περισσότερο από 90% των ασθενών ήταν καπνιστές. Η διαφορά που υπήρχε μεταξύ των δύο ομάδων ήταν το γεγονός ότι στους νεότερους ασθενείς η επίπτωση του αδενοκαρκινώματος ήταν μεγαλύτερη (48,4% vs 36,0%,  $p < 0,001$ ). Φάνηκε, επίσης, πως στις νεότερες ηλικίες ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν συχνότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες καπνιστές.<sup>35</sup>

Ειδικά στη μελέτη των Zang και Wynder αναφέρεται πως οι γυναίκες καπνίστριες είχαν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα κατά 1,5, ακόμα και αν έλεγχαν την έκθεσή τους στον καπνό.<sup>36</sup>

Έχει μελετηθεί αρκετά και η σχέση που υπάρχει μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και διάρκειας καπνίσματος αλλά και διάρκειας αποχής από το κάπνισμα. Υπάρχουν έρευνες που δείχνουν πως όσοι διακόπτουν το κάπνισμα δεν εμφανίζουν περαιτέρω μείωση του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα με την πάροδο του χρόνου, αλλά ο κίνδυνός τους σχετίζεται μόνο με τη διάρκεια της έκθεσης στο κάπνισμα.<sup>37</sup> Υπάρχουν, όμως, και άλλες μελέτες που υποστηρίζουν πως η μείωση του κινδύνου για κακοήθεια του πνεύμονα μειώνεται όσο αυξάνει ο χρόνος αποχής από το κάπνισμα και αυτή η μείωση είναι ανεξάρτητη της διάρκειας έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου.<sup>38</sup>

Τέλος, μία έρευνα προσπαθεί να προσδιορίσει καλύτερα τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της ηλικίας των ατόμων, του βαθμού και της διάρκειας της έκθεσης στον καπνό τσιγάρου. Αυτή καταλήγει πως άτομα χαμηλού κινδύνου θα έπρεπε να θεωρούνται όσοι είναι νεότεροι από 50 έτη και έχουν ιστορικό καπνίσματος μικρότερο από 20 pack years. Επίσης, μετρίου βαθμού κίνδυνο έχουν όσοι είναι άνω των 50 ετών με ιστορικό καπνίσματος μεγαλύτερο από 20 pack years ή με ιστορικό παθητικού καπνίσματος, χωρίς ωστόσο να έχουν κάποιον άλλον παράγοντα κινδύνου (π.χ. επαγγελματική έκθεση, ιστορικό άλλου καρκίνου, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου κλπ.).<sup>7</sup>

Το σίγουρο συμπέρασμα από όλα τα παραπάνω είναι πως υπάρχει σχέση μεταξύ καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

### **3.2.2 Επαγγελματική έκθεση**

Η επαγγελματική έκθεση είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα για μεγάλες ομάδες ατόμων. Ειδικά για τον αμιάντο, το ραδόνιο και το ουράνιο η σχέση έκθεσης και καρκίνου του πνεύμονα είναι αποδεδειγμένη.

#### **3.2.2.1 Αμιάντος**

Η έκθεση στον αμιάντο πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, ο οποίος φαίνεται πως εξαρτάται αναμφίβολα από το είδος του αμιάντου, το βαθμό, αλλά και τη διάρκεια έκθεσης σε

αυτόν. Φαίνεται πως η έκθεση σε αυτή την ουσία είναι επιβλαβής τόσο για τους καπνιστές, όσο και για τους μη καπνιστές.

Οι επιστήμονες έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν ποιο μοντέλο περιγράφει τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και έκθεσης στον αμίαντο με τον καρκίνο του πνεύμονα. Τα δύο πιθανά μοντέλα είναι ο κίνδυνος να είναι αθροιστικός ή πολλαπλασιαστικός. Οι μελέτες δείχνουν ξεκάθαρη απόκλιση από το αθροιστικό μοντέλο. Όσον αφορά το πολλαπλασιαστικό μοντέλο, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη πολλαπλασιαστικής σχέσης με ελάχιστες (μόνο 4) να απομακρύνονται από αυτή τη θεωρία.<sup>39</sup>

### 3.2.2.2 Ραδόνιο

Το ραδόνιο είναι ένα αέριο το οποίο μπορεί να διαχέεται ελεύθερα στην ατμόσφαιρα. Η σχέση του με τον καρκίνο του πνεύμονα είναι αποδεδειγμένη από μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε αυτό μέσα σε εργαστήρια, καθώς και σε μεταλλωρύχους που δουλεύουν υπογείως και εκτίθενται σε μεγάλες ποσότητες ραδονίου.

Ωστόσο, πραγματοποιήθηκε και μία επιδημιολογική μελέτη ελέγχου του γενικού πληθυσμού της Αϊόβα από το 1993 μέχρι το 1997 όπου τα ποσοστά του ραδονίου στην ατμόσφαιρα ήταν αυξημένα. Στη μελέτη συμμετείχαν μόνο γυναίκες κάτοικοι της Αϊόβα, οι οποίες κατοικούσαν στο ίδιο σπίτι για τουλάχιστον 20 έτη. Κατά τη διάρκεια της έρευνας έγινε υπολογισμός της δόσης της έκθεσης με ανιχνευτές που τοποθετήθηκαν σε κάθε σπίτι. Επιπλέον, υπολογίστηκαν και τα επίπεδα ραδονίου στους εξωτερικούς χώρους από ειδικούς σταθμούς δειγματοληψίας. Συνολικά στην τελική ανάλυση συμμετείχαν 614 άτομα από τα οποία τα 413 είχαν διαγνωστεί με πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα. Η έκθεση στο ραδόνιο πριν τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα διήρκησε από 5 μέχρι 19 έτη και υπολογίστηκε πως αναλογεί σε 11 μήνες εργασίας σε μεταλλεία ραδονίου.<sup>40</sup>

### 3.2.2.3 Ουράνιο

Η σχέση μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και ουρανίου φάνηκε όταν άρχισε η εξόρυξη του στις Νότιο – Δυτικές Ηνωμένες Πολιτείες από τους Ινδιάνους στους οποίους μέχρι τότε ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν μία σπάνια πάθηση.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το ουράνιο εισέρχεται στο ανθρώπινο σώμα είναι η εισπνοή. Συγκεκριμένα, το ουράνιο μετατρέπεται σε ραδόνιο το οποίο διαχέεται στην ατμόσφαιρα με τη μορφή μικρών σωματιδίων. Τα σωματίδια αυτά εισπνέονται και συγκεντρώνονται στο επιθήλιο του τραχειοβρογχικού δέντρου.

Από τον Φεβρουάριο του 1965 μέχρι τον Μάιο του 1979 πραγματοποιήθηκε μία μελέτη όπου συμπεριλήφθησαν 17 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα από τους οποίους οι 16 ήταν μεταλλωρύχοι. Η

χαμηλή έκθεση των ασθενών στον καπνό του τσιγάρου έκανε την έκθεση στο ουράνιο την κυρίαρχη αιτία του καρκίνου του πνεύμονα στους μεταλλωρύχους ουρανίου. Η μέση έκθεση για αυτούς εκτιμήθηκε σε επίπεδο αντίστοιχο με 1139,5 μήνες εργασίας σε μεταλλείο εξόρυξης ουρανίου.

Τα επικίνδυνα επίπεδα ουρανίου υπήρχαν μέχρις ότου οι αμερικάνικες έρευνες, οι οποίες συνέκλιναν με τις ευρωπαϊκές, να αναφέρουν τη συσχέτιση του καρκίνου του πνεύμονα με τα αυξημένα επίπεδα έκθεσης σε από το αέριο.<sup>41</sup>

Οι Lundin et al περιέγραψαν αύξηση της επίπτωσης της κακοήθειας του πνεύμονα σε μεταλλωρύχους ουρανίου που η έκθεσή τους είχε υπολογιστεί πως αναλογούσε από 120 έως 359 μήνες εργασίας σε μεταλλεία εξόρυξης ουρανίου.<sup>42</sup> Επιπλέον, οι Wagoner et al το 1965 ανέφεραν πως η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα αύξανε από 3,1 ανά 10,000 μεταλλωρύχων ανά έτος σε 116,1 ανά 10,000 μεταλλωρύχων ανά έτος αν αυξηθεί ο βαθμός έκθεσης από χρόνο που αντιστοιχεί σε 120 μήνες εργασίας σε χρόνο που αντιστοιχεί σε πάνω από 3700 μήνες εργασίας.<sup>43</sup>

### 3.2.3 Παθήσεις πνευμόνων

Στους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα, εκτός από το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, πρέπει να συνεκτιμώνται και οι πιθανά υπάρχουσες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Οι κυριότερες είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και η πνευμονική ίνωση.<sup>5</sup>

Όσον αφορά τη ΧΑΠ και τον καρκίνο του πνεύμονα φαίνεται πως η ΧΑΠ επηρεάζει τον μηχανισμό δημιουργίας της κακοήθειας. Ένα πιθανό σενάριο αφορά τους περιορισμούς στη ροή του αέρα στις αεροφόρους οδούς όσων έχουν ΧΑΠ. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη απομάκρυνση των καρκινογόνων σωματιδίων που εισπνέονται. Έτσι αυτά παραμένουν εκεί και συμμετέχουν σε διάφορα γενετικά μονοπάτια, π.χ. προκαλούν λάθη κατά την επιδιόρθωση του DNA, ενεργοποιούν ογκογονίδια κλπ. Άλλη υπόθεση για τη σχέση της ΧΑΠ με τον καρκίνο του πνεύμονα περιλαμβάνει τη συσχέτιση χρόνιας φλεγμονής και καρκίνου, κάτι που έχει ήδη αποδειχθεί από τη μελέτη παθήσεων άλλων οργάνων, π.χ. κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Τέλος, φαίνεται πως στα άτομα τα οποία εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου παρατηρείται μεταβολή της δραστηριότητας διάφορων ενζύμων, κάτι που επηρεάζει τα επίπεδα πολλών πρωτεϊνών αυξάνοντας τον κίνδυνο για εμφάνιση ΧΑΠ και καρκίνου του πνεύμονα.<sup>44</sup>

Ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο έχουν και οι ασθενείς με πνευμονική ίνωση. Πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ πνευμονικής ίνωσης και κακοήθειας του πνεύμονα. Φάνηκε πως αυτή η πάθηση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα. Η πνευμονική ίνωση έχει τους ίδιους παράγοντες κινδύνου με την κακοήθεια του πνεύμονα, δηλαδή κάπνισμα, άρρεν φύλο και ηλικία. Εδώ όμως, ο καρκίνος ξεκινά από τα περιφερικά τμήματα των

πνευμόνων, όπου κυριαρχούν οι μεταβολές του πνευμονικού παρεγχύματος λόγω της ίνωσης. Σε αυτή την περίπτωση, εκτός από το αδενοκαρκίνωμα, είναι συχνός και ο καρκίνος εκ πλακαωδών κυττάρων.<sup>45</sup>

### 3.2.4 Κληρονομικότητα

Παρά την ύπαρξη ισχυρής σχέσης μεταξύ του καπνού του τσιγάρου και του καρκίνου του πνεύμονα, φαίνεται πως υπάρχουν και κληρονομικοί γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της κακοήθειας.

Συγκεκριμένα, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα σε όσους φέρουν κάποιες συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων. Για παράδειγμα, έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο 3q28 στις οποίες αποδίδονται πολλές από τις περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα των Ασιατών, ειδικά της Ανατολικής Ασίας, κάτι που δεν ισχύει στους Καυκάσιους.<sup>34</sup> Άλλο ένα γονίδιο το οποίο σχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα είναι το 6q23-25 το οποίο εντοπίστηκε μετά από ανάλυση του γενετικού υλικού 52 γενεολογικών δέντρων όπου υπήρχαν πολλοί συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού που έπασχαν από κακοήθεια του πνεύμονα.<sup>46</sup>

Οι περισσότερες μελέτες, ωστόσο, για τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα σε οικογένειες έχουν γίνει σε άτομα που καπνίζανε. Έτσι, οι συνήθειες καπνίσματος φαινόταν να εξηγούν τον αυξημένο κίνδυνο για αυτή την πάθηση. Κάποιοι ερευνητές προσπάθησαν να μελετήσουν και τις καπνιστικές συνήθειες των μελών των οικογενειών χωριστά. Συγκεκριμένα, οι Tokuhata και Lilienfeld έκαναν μία προσεκτική ανάλυση του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα σε οικογένειες λαμβάνοντας υπόψη τους τις καπνιστικές συνήθειες του κάθε μέλους χωριστά. Παρατήρησαν πως υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για κακοήθεια του πνεύμονα στα μέλη οικογενειών – ασθενών σε σχέση με τα μέλη των οικογενειών – μαρτύρων ανεξάρτητα από την καπνιστική συνήθεια του καθενός. Επίσης, ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε όσους δεν κάπνιζαν, κάτι που οδηγεί στην υπόθεση ότι ο κίνδυνος δεν υπάρχει μόνο εξαιτίας των καπνιστικών συνηθειών σε κάθε οικογένεια.<sup>47</sup>

Αντίστοιχα, έχουν γίνει και μελέτες μόνο με μη καπνιστές συμμετέχοντες. Μία από αυτές είναι των Wu et al, μία πολυκεντρική μελέτη για τον καρκίνο του πνεύμονα, η οποία πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες και συμπεριέλαβε 646 γυναίκες – ασθενείς (πάντα μη καπνιστές) και 1252 γυναίκες – μάρτυρες (επίσης πάντα μη καπνιστές). Ο καρκίνος του πνεύμονα εμφανιζόταν πιο συχνά στους συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού όσων είχαν κακοήθεια πνεύμονα σε σχέση με τους μάρτυρες. Ο κίνδυνος φάνηκε να είναι αυξημένος ειδικά στις περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος.<sup>48</sup>

Ωστόσο, πολλές μελέτες δείχνουν αύξηση στις συνολικές περιπτώσεις κακοηθειών στους συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού όσων εμφανίζουν καρκίνο του πνεύμονα συγκριτικά με τις ομάδες μαρτύρων. Στην Κίνα, οι Wang et al μελέτησαν το οικογενειακό ιστορικό οποιουδήποτε καρκίνου σε 135 γυναίκες που δεν κάπνισαν ποτέ και σε άλλες τόσες γυναίκες που αποτελούσαν το δείγμα μαρτύρων. Φάνηκε

πως υπήρχε στατιστικά αυξημένος κίνδυνος για οποιοδήποτε καρκίνο στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα (OR 2,29, 95% δ.ε. 1,01-5,17).<sup>49</sup>

Μία άλλη αντίστοιχη μελέτη ασθενών – μαρτύρων για τον καρκίνο του πνεύμονα σε μη καπνιστές πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη από το 1982 μέχρι το 1984. Οι μη καπνιστές περιελάμβαναν όσους δεν κάπνισαν ποτέ (45%) και πρώην καπνιστές που είχαν διακόψει το κάπνισμα τουλάχιστον 10 έτη πριν τη διάγνωση (55%). Συνεντεύξεις έγιναν σε 437 ασθενείς με κακοήθεια του πνεύμονα και σε 437 άτομα – μάρτυρες. Και στις δύο ομάδες ζητήθηκε να αναφέρουν την ύπαρξη οποιοδήποτε καρκίνου στο οικογενειακό ιστορικό τους καθώς και τις συνήθειες καπνίσματος των ατόμων της οικογένειάς τους. Τα άτομα στην ομάδα των ασθενών σε σχέση με αυτά της ομάδας των μαρτύρων ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν ιστορικό οποιοδήποτε καρκίνου του πατέρα τους. Επίσης, ανέφεραν πιο συχνά ιστορικό καρκίνου του αναπνευστικού, του πεπτικού ή του μαστού της μητέρας τους καθώς και ιστορικό οποιοδήποτε καρκίνου στα αδέρφια τους, με μια σημαντική αύξηση των καρκίνων του πνεύμονα, του γαστρεντερικού και του μαστού στις αδερφές τους. Συνολικά, ο αυξημένος κίνδυνος των συγγενών των ασθενών σε σχέση με αυτόν των συγγενών των μαρτύρων ήταν εμφανής. Έτσι, φαίνεται πως υπάρχει μία γενετική ευαισθησία σε διάφορες κακοήθειες στις οικογένειες των μη καπνιστών που εμφάνισαν καρκίνο του πνεύμονα.<sup>50</sup>

### 3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων με ΜΠΟ και κακοήθεια

Από τις μελέτες προκύπτει πως υπάρχουν κάποια κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων που σε περίπτωση εμφάνισης ΜΠΟ αυξάνουν την πιθανότητα το εύρημα αυτό να αποτελεί κακοήθεια.

Φαίνεται πως όσο πιο μικρή είναι η ηλικία του ατόμου με ΜΠΟ, τόσο αυξάνει η πιθανότητα αυτός να αποτελεί καλοήθεια. Αυτό συμβαίνει γιατί ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ασυνήθης σε άτομα νεότερα των 40 ετών και σπάνιος σε νεότερους των 35 ετών (1% όλων των περιπτώσεων).<sup>35</sup>

Ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την κακοήθη προέλευση του ΜΠΟ αποτελεί η καπνιστική συνήθεια. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο κίνδυνος κακοήθειας για τους καπνιστές αυξάνει ανάλογα με το βαθμό και τη διάρκεια έκθεσης στο τσιγάρο.<sup>51</sup>

Τέλος, άλλα δύο κλινικά χαρακτηριστικά που η ύπαρξή τους αυξάνει την πιθανότητα ο ΜΠΟ να είναι κακοήθης είναι το ατομικό αναμνηστικό άλλης κακοήθειας του ασθενούς, το οποίο έχει ήδη αναλυθεί, και η αιμόπτυση. Φαίνεται πως από όλα τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς (βήχας, δύσπνοια κλπ) η αιμόπτυση ίσως είναι αυτό που πρέπει να ληφθεί πιο σοβαρά υπόψη.<sup>18 52</sup>

## 4 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος στους άνδρες και ο δεύτερος στις γυναίκες. Ωστόσο, η συχνότητα διαφέρει μεταξύ των περιοχών. Συγκεκριμένα, στην Ευρώπη και στη Β. Αμερική έχουμε 40 – 60 περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες και 13 – 22 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες ετησίως, ενώ στην Ινδία και την Κεντρική και Δυτική Αφρική έχουμε τα χαμηλότερα ποσοστά στον κόσμο (0,9 – 10 περιπτώσεις ανά 100.000 άνδρες και 0,6 – 2,3 περιπτώσεις ανά 100.000 γυναίκες ετησίως).<sup>8</sup> Στις βιομηχανοποιημένες περιοχές ο καρκίνος του πνεύμονα αναλογεί στο 18% του συνολικού αριθμού των θανάτων και παρά τις νέες θεραπείες η πενταετής επιβίωση είναι ακόμη μόνο 15% ή και λιγότερο αφού οι περισσότερες περιπτώσεις ανιχνεύονται σε προχωρημένο στάδιο.<sup>53</sup>

### 4.1 Η σημασία του προληπτικού ελέγχου

Από τα παραπάνω φαίνεται πως είναι αρκετά σημαντική η ανίχνευση των κακοηθειών του πνεύμονα σε αρχικό στάδιο. Ωστόσο, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για να ερευνηθεί αν όντως υπάρχουν μέθοδοι που θα οδηγούσαν σε σημαντικού βαθμού μείωση της θνητότητας από τον καρκίνο αυτής της μορφής.

Στην Αμερική πραγματοποιήθηκε δοκιμαστικά προληπτικός έλεγχος για τον καρκίνο του πνεύμονα (National Lung Screening Trial) σε τρεις γύρους τόσο με απλή ακτινογραφία θώρακος, όσο και με CT θώρακος. Έγινε ανάλυση των δύο από τους τρεις γύρους. Και στους δύο γύρους το ποσοστό των θετικών CT θώρακος ήταν τριπλάσιο σε σχέση με αυτό των ακτινογραφιών θώρακος. Με τις CT θώρακος ο αριθμός των καρκίνων των πνευμόνων που ανιχνεύτηκαν ήταν κατά 2,7 αυξημένος και ο αριθμός των καρκίνων που εμφανίστηκαν, παρά τον αρνητικό προληπτικό έλεγχο, μειώθηκε κατά 70%. Επιπλέον, με τη χρήση της CT η μείωση της θνητότητας από καρκίνο του πνεύμονα διπλασιάστηκε εξαιτίας της ανίχνευσης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου (NSCLC) σε προωμότερο στάδιο.<sup>54</sup> Συνολικά, από τους τρεις ετήσιους προληπτικούς ελέγχους με CT θώρακος, που συγκρίθηκαν με ακτινογραφίες θώρακος, υπήρξε μείωση της θνητότητας κατά 20%. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν και πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα τα οποία πρέπει να ληφθούν υπόψη.<sup>55</sup>

Μία άλλη αντίστοιχη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 33 κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών από τον Αύγουστο του 2002 μέχρι τον Απρίλιο του 2004 στην οποία συμμετείχαν 53.454 άτομα υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα. Οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε τρεις ετήσιους προληπτικούς ελέγχους είτε με CT (26.722 άτομα), είτε με ακτινογραφία θώρακος (26.732 άτομα). Το 90% των συμμετεχόντων κατάφερε να συμμορφωθεί στο πρόγραμμα. Θετικός ήταν ο προληπτικός έλεγχος στο 24,2% των CT θώρακος και στο 6,9% των ακτινογραφιών στο σύνολο των τριών γύρων. Παρ' όλα αυτά, και σε αυτή την μελέτη τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ήταν αυξημένα (96,4% των θετικών CT

και 94,5% των θετικών ακτινογραφιών). Η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα ήταν 1060 περιπτώσεις καρκίνου στη CT θώρακος συγκριτικά με 941 περιπτώσεις για την ακτινογραφία. Στην ομάδα των CT θώρακος υπήρξαν 247 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα ανά 100.000 ανθρωποέτη και στην ομάδα των ακτινογραφιών 309 θάνατοι ανά 100.000 ανθρωποέτη. Αυτοί οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν μείωση της θνητότητας από καρκίνο του πνεύμονα κατά 20% για την ομάδα που εξετάστηκε με CT θώρακος.<sup>56</sup>

Οι δύο παραπάνω μελέτες αποδεικνύουν την ανάγκη πραγματοποίησης προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα αλλά και την υπεροχή της CT θώρακος στην πρώιμη ανίχνευση των κακοηθειών του πνεύμονα έναντι της ακτινογραφίας. Αυτό, όμως, που πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη είναι ο πιθανός επιπλέον κίνδυνος των ατόμων να αναπτύξουν καρκίνο εξαιτίας του ετήσιου προληπτικού ελέγχου με CT. Συγκεκριμένα σε πληθυσμό νυν και πρώην καπνιστών, ηλικίας 50 έως 75 ετών, ο κίνδυνος αυτός υπολογίζεται σε 0,5 έως 5,5%, κάτι που μπορεί να εξουδετερώσει τα θετικά αποτελέσματα του προληπτικού ελέγχου.<sup>21</sup>

#### 4.2 Κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα

Στις μέρες μας, ο προληπτικός έλεγχος για τον καρκίνο του πνεύμονα δεν είναι καθολικά αποδεκτός όπως ο προληπτικός έλεγχος για τις κακοήθειες του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη.

Από το 2011 και στη συνέχεια διάφοροι εθνικοί οργανισμοί δημοσίευσαν προτάσεις για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα. Σε αυτούς τους οργανισμούς περιλαμβάνονται οι The National Lung Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Lung Association (ALA), The American College of Chest Physicians (ACCP), American Society of Clinical Oncology (ASCO) και American Association for Thoracic Surgery (AATS). Όλοι οι οργανισμοί συμφωνούν πως ο προληπτικός έλεγχος για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι προτιμότερο να γίνεται με CT θώρακος.<sup>57</sup>

##### 4.2.1 The National Lung Comprehensive Network (NCCN) <sup>58</sup>

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του πνεύμονα δημιουργήθηκαν για πρώτη φορά το 2011 και από τότε ανανεώνονται συνεχώς, τουλάχιστον μία φορά το χρόνο.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN είναι αρκετά χρήσιμες αφού: α) περιγράφουν τους παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα, β) προτείνουν κριτήρια για την επιλογή ατόμων που θεωρείται πως έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του πνεύμονα και είναι κατάλληλοι να συμμετάσχουν σε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου, γ) παρέχουν προτάσεις για την εκτίμηση και την παρακολούθηση των όζων που ανιχνεύονται κατά τον προληπτικό έλεγχο, δ) συζητά την ακρίβεια



των πρωτοκόλλων προληπτικού ελέγχου με τη χρήση CT και ε) αναλύει τα οφέλη και τους κινδύνους του προληπτικού ελέγχου.

Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα ο NCCN θεωρεί: 1) το κάπνισμα (τόσο το ενεργητικό, όσο και το παθητικό), 2) την επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες (π.χ. αρσενικό, χρώμιο, αμίαντος, καυσαέρια κλπ) με πιο σημαντική την έκθεση σε ουράνιο και ραδόνιο, 3) το ατομικό αναμνηστικό κάποιας άλλης κακοήθειας, 4) το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα, 5) το ατομικό αναμνηστικό παθήσεων των πνευμόνων (κυρίως ΧΑΠ και πνευμονική ίνωση) και 6) τη θεραπεία με ορμονικά υποκατάστατα.

Ο NCCN χωρίζει τα άτομα σε ομάδες υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα. Θεωρεί πως όσοι ανήκουν στις δύο τελευταίες κατηγορίες δε χρειάζεται να συμμετέχουν στον προληπτικό έλεγχο.

Τα άτομα υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα χωρίζονται σε δύο ομάδες:

- Ομάδα 1: Άτομα ηλικίας 55 έως 74 ετών, με ιστορικό καπνίσματος 30 pack-years ή περισσότερο, οι οποίοι είναι νυν καπνιστές ή έχουν διακόψει το κάπνισμα τα τελευταία 15 έτη.
- Ομάδα 2: Άτομα ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτεροι, με ιστορικό καπνίσματος 20 pack-years ή περισσότερο και με έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου (από αυτούς που έχουν προαναφερθεί).

Για τα άτομα των δύο παραπάνω ομάδων που έχουν αρνητική CT ή όζο, ο οποίος δεν απαιτεί άλλου είδους έλεγχο, προτείνεται προληπτικός έλεγχος ανά έτος. Ωστόσο, υπάρχει μία αβεβαιότητα για το ποια θεωρείται η κατάλληλη διάρκεια του προληπτικού ελέγχου και σε ποια ηλικία ο έλεγχος δεν είναι πλέον απαραίτητος.

Ως άτομα με μετρίου βαθμού κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα θεωρούνται όσοι είναι 50 ετών ή μεγαλύτεροι, με ιστορικό καπνίσματος 20 pack-years ή περισσότερο ή με ιστορικό παθητικού καπνίσματος, αλλά χωρίς κανέναν άλλο παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα.

Τέλος, το NCCN ορίζει ως άτομα με χαμηλού βαθμού κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα όσους είναι νεότεροι από 50 έτη ή/και έχουν ιστορικό καπνίσματος μικρότερο από 20 pack-years.

#### 4.2.2 The American Lung Association (ALA) <sup>59</sup>

Η ALA αναγνώρισε την ανάγκη ύπαρξης προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα το 2012 χωρίς, ωστόσο, να υπάρξουν από τότε πολλές ανανεώσεις των κριτηρίων που προτείνει για την επιλογή των υποψηφίων για συμμετοχή σε προγράμματα προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του πνεύμονα.

Η απεικονιστική εξέταση που πρέπει να χρησιμοποιείται, σύμφωνα με την ALA, για τον προληπτικό έλεγχο είναι η CT θώρακος.

Τα άτομα που θα έπρεπε να συμμετέχουν σε αυτό τον έλεγχο είναι:

- οι νυν και οι πρώην καπνιστές, ηλικίας 55 έως 74 ετών
- όσοι έχουν ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 30 pack-years και
- όσοι δεν έχουν ατομικό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα.

Επιπλέον, η ALA προτείνει τη δημιουργία ενός φυλλαδίου που θα περιλαμβάνει πληροφορίες και θα εξηγεί τη διαφορά στο κοινό μεταξύ προληπτικού και διαγνωστικού ελέγχου. Επίσης, θα αναφέρει τα οφέλη, τους κινδύνους και το κόστος του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα, αλλά και το γεγονός ότι η CT θώρακος ίσως να μην ανιχνεύσει όλους τους καρκίνους του πνεύμονα που βρίσκονται σε αρχικό στάδιο. Στόχος αυτής της ενέργειας είναι οι ασθενείς να συζητήσουν με το γιατρό τους για τον προληπτικό έλεγχο.

Τέλος, η ALA τονίζει πως πρέπει να ενημερωθούν όλα τα νοσοκομεία και τα κέντρα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα και την ανάγκη επανεκτίμησης των όζων σε περίπτωση ανίχνευσής τους.

#### 4.2.3 The American College of Chest Physicians (ACCP) <sup>60</sup>

Το ACCP ουσιαστικά δεν έχει δημιουργήσει δικά του κριτήρια για την επιλογή ατόμων που θεωρούνται κατάλληλοι για συμμετοχή σε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα. Αντί αυτού έχει πραγματοποιήσει μία μελέτη των κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν δημιουργήσει επίσημοι οργανισμοί οι οποίοι έχουν μελετήσει τον καρκίνο του πνεύμονα. Σε αυτούς τους οργανισμούς περιλαμβάνονται οι ACS, ACCP, ASCO και NCCN.

Το ACCP μετά από τη μελέτη των κατευθυντήριων οδηγιών των οργανισμών που αναφέρθηκαν συμπεραίνει:

- η Απλή Ακτινογραφία Θώρακος δεν είναι κατάλληλη για προληπτικό έλεγχο στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα
- η κυτταρολογική εξέταση πτυέλων δεν προτείνεται για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του πνεύμονα
- για τους καπνιστές και τους πρώην καπνιστές που είναι από 55 έως 74 ετών και έχουν ιστορικό καπνίσματος από 30 pack-years ή περισσότερο και είτε συνεχίζουν το κάπνισμα, είτε το διέκοψαν κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 15 ετών, προτείνει ετήσιο έλεγχο με CT

- για τα άτομα που έχουν ιστορικό καπνίσματος μικρότερο από 30 pack-years ή είναι νεότεροι από 55 έτη ή μεγαλύτεροι από 74 έτη ή έχουν διακόψει το κάπνισμα για περισσότερο από 15 έτη και για τα άτομα τα οποία πάσχουν από κάποια άλλη νόσο η οποία αποκλείει οποιαδήποτε θεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα και/ή περιορίζει το προσδοκώμενο επιβίωσης προτείνει να μην πραγματοποιείται προληπτικός έλεγχος.

#### 4.2.4 American Society of Clinical Oncology (ASCO) <sup>61</sup>

Η ASCO έχει δημιουργήσει μία σειρά προτεινόμενων κατευθυντήριων οδηγιών για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του πνεύμονα η οποία είναι αποτέλεσμα μίας συστηματικής ανασκόπησης των όσων προτείνουν οι ACS, ACCP, ASCO και το NCCN.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που προτείνει είναι:

A) Για τους καπνιστές και τους πρώην καπνιστές που είναι μεταξύ 55 και 74 ετών και οι οποίοι έχουν ιστορικό καπνίσματος 30 pack-years ή περισσότερο και είτε συνεχίζουν το κάπνισμα, είτε το διέκοψαν κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 15 ετών, προτείνει να υποβάλλονται σε ετήσιο έλεγχο με CT αντί του ετησίου ελέγχου με Απλή Ακτινογραφία Θώρακος ή του να μην κάνουν καθόλου έλεγχο.

Ο έλεγχος, όμως, προτείνεται να γίνεται σε κέντρα εξειδικευμένα στην απεικόνιση του θώρακα αλλά και στη διάγνωση και στη διαχείριση περιστατικών με πιθανά ευρήματα στο θώρακα, όπως ο καρκίνος.

Η ASCO τονίζει πως η πιο αποτελεσματική διάρκεια ή συχνότητα του προληπτικού ελέγχου δεν είναι γνωστή.

B) Για τα άτομα που έχουν συμπληρώσει λιγότερα από 30 pack-years καπνίσματος ή είναι νεότεροι από 55 έτη ή μεγαλύτεροι από 74 έτη, ή έχουν διακόψει το κάπνισμα για περισσότερο από 15 έτη και για όσους πάσχουν από κάποια άλλη σοβαρή νόσο η οποία αποκλείει οποιαδήποτε θεραπεία και/ή μειώνει το προσδοκώμενο επιβίωσης, προτείνει να μην πραγματοποιείται έλεγχος με CT.

#### 4.2.5 American Association of Thoracic Surgery (AATS) <sup>62</sup>

Η AATS προτείνει κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του πνεύμονα βασιζόμενη κυρίως στα αποτελέσματα μίας δοκιμασίας που πραγματοποιήθηκε στη Β. Αμερική, όπου ο πληθυσμός υποβλήθηκε για τρία έτη σε προληπτικές εξετάσεις (ακτινογραφία και CT) για τον καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον ως βάσεις χρησιμοποιήθηκαν και κάποιες από τις οδηγίες του NCCN για τον καρκίνο του πνεύμονα (Version 1.2012) τις οποίες τις επέκτειναν.

Η AATS προτείνει ετήσιο έλεγχο για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα ο οποίος πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 55 ετών για τους καπνιστές και για τους πρώην καπνιστές με ιστορικό καπνίσματος 30 pack-years. Ο ετήσιος έλεγχος πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 79, σύμφωνα με το μέσο όρο επιβίωσης των αμερικανών. Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται με CT και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ακτινογραφία θώρακος.

Οι άνθρωποι στους οποίους δε γίνεται να προσφερθεί θεραπεία εξαιτίας άλλης νόσου ή της γενικότερης κατάστασής τους, ανεξαρτήτως ηλικίας, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Σκοπός

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να υπολογιστεί η συχνότητα εμφάνισης του ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό και να μελετηθεί αν υπάρχει συσχέτιση εμφάνισης του ΜΠΟ με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου.

Αφού ο ΜΠΟ αποτελεί σε μεγάλο ποσοστό αρχικό στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα οι παράγοντες που θα μελετηθούν είναι όσοι θεωρείται πως σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα σύμφωνα με το NCCN, δηλαδή η ηλικία, η καπνιστική συνήθεια, η επαγγελματική έκθεση, το ατομικό αναμνηστικό άλλης κακοήθειας, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα και το ατομικό ιστορικό παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**<sup>53</sup>

Επιπλέον, σύμφωνα με τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, δευτερεύοντα σκοπό της έρευνας αποτελεί ο υπολογισμός του ποσοστού του γενικού πληθυσμού που θα μπορούσε να επωφεληθεί από την πραγματοποίηση ενός πιθανού προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα.

### Πληθυσμός της μελέτης και μέθοδος

Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν όσοι άνδρες και γυναίκες ασθενείς, οποιασδήποτε ηλικίας, υποβλήθηκαν σε CT θώρακος στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων για οποιοδήποτε λόγο από το Σεπτέμβριο μέχρι και το Δεκέμβριο του 2014 (n=107).

Ως απεικονιστική εξέταση για τη μελέτη του πνευμονικού παρεγχύματος επιλέχθηκε η CT θώρακος έναντι των άλλων απεικονιστικών μεθόδων διότι αποτελεί εξέταση εκλογής για τον εντοπισμό των πνευμονικών όζων επειδή είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την απεικόνισή τους.<sup>18 19 20</sup>

Όλοι οι συμμετέχοντες απάντησαν σε ένα ανώνυμο ερωτηματολόγιο. Το ερωτηματολόγιο δημιουργήθηκε βασιζόμενο στα χαρακτηριστικά των ασθενών και τους παράγοντες κινδύνου που θεωρεί σημαντικά το NCCN για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του πνεύμονα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η Version 1.2015 του NCCN με κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του πνεύμονα, η οποία ήταν ήδη διαθέσιμη στο διαδίκτυο. Έτσι οι ερωτήσεις που έπρεπε να απαντήσουν οι συμμετέχοντες, εκτός από το έτος γέννησης τους, το φύλο και την αιτία για την οποία υποβάλλονται στην εξέταση, περιελάμβαναν ο επάγγελμα που ασκούσαν, ώστε να εκτιμηθεί η έκθεσή τους σε διάφορες ουσίες, την έκθεσή τους σε συγκεκριμένες ουσίες (πυρίτιο, κάδμιο, αμιάντο, αρσενικό, βηρύλλιο, χρώμιο, αναθυμιάσεις πετρελαίου). Άλλες ερωτήσεις αφορούσαν στις καπνιστικές τους συνήθειες, δηλαδή αν κάπνιζαν, πόσα έτη και πόσα τσιγάρα την ημέρα κάπνιζαν, σε περίπτωση που το είχαν διακόψει πριν πόσα έτη έγινε η διακοπή και εκτίθενται παθητικά στον καπνό του τσιγάρου. Τέλος, οι υπόλοιπες ερωτήσεις αφορούσαν οικογενειακό και ατομικό αναμνηστικό τους, δηλαδή αν υπάρχει ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα στην οικογένεια (γονείς ή αδέρφια), αν έχουν οι ίδιοι νοσήσει στο παρελθόν από κάποια μορφή κακοήθειας ή αν πάσχουν από πάθηση του αναπνευστικού συστήματος, συγκεκριμένα ΧΑΠ ή πνευμονική ίνωση. Η τελευταία ερώτηση είχε ως αντικείμενο τα πιθανά συμπτώματα από το αναπνευστικό που εμφάνιζε ο συμμετέχοντας, ιδιαίτερα βήχα, δύσπνοια ή αιμόπτυση.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν όσα άτομα έπασχαν από καρκίνο του πνεύμονα και υποβλήθηκαν στη CT θώρακος για επανέλεγχο – σταδιοποίηση της νόσου.

Όλες οι CT θώρακος γνωματεύθηκαν από Ακτινοδιαγνώστη Ιατρό. Μετά τη γνωμάτευση της εξέτασης, για όσους ΜΠΟ ανιχνεύθηκαν, συμπληρώθηκε από τον Ακτινοδιαγνώστη ένα έντυπο που αφορούσε τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά του ΜΠΟ.

Τα χαρακτηριστικά του ΜΠΟ που μελετήθηκαν ήταν όσα προκύπτει από μελέτες πως είναι σημαντικά για τον χαρακτηρισμό του ΜΠΟ ως καλοήθη ή κακοήθη. Έτσι, μετρήθηκε η μέγιστη διάμετρος του ΜΠΟ και σημειώθηκε σε ποιο πνεύμονα και ποιο λοβό εντοπίζεται. Άλλα στοιχεία που αξιολογήθηκαν ήταν το σχήμα του (στρογγυλό ή ακτινοειδές), τα όριά του (σαφή ή ασαφή) και το αν περιείχε αποτιτάνωση (κεντρική ή περιφερική ή pop corn). Τέλος, εκτιμήθηκε η ενίσχυσή του μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου, η περιεκτικότητά του σε λίπος, η ύπαρξη κοιλότητας στο εσωτερικό του αλλά και το αν περιείχε αεροβρογχόγραμμα.<sup>18 23 27 29</sup>

### Στατιστική Ανάλυση

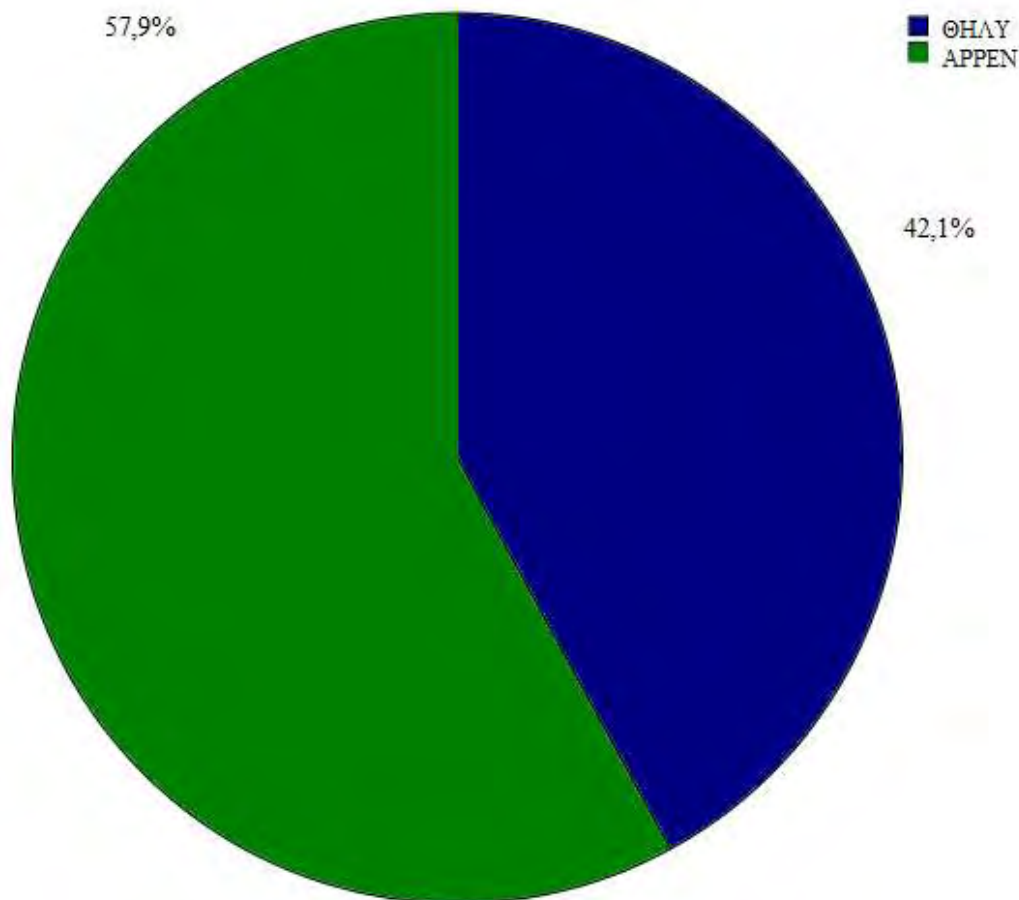
Οι ποσοτικές μεταβλητές καταγράφηκαν ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπικό σφάλμα και οι ποιοτικές εκφράστηκαν ως ποσοστά. Η κανονικότητα της κατανομής για συνεχή δεδομένα ελέγχθηκε με το

τεστ Kolmogorov-Smirnov. Για συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε t-test για ανεξάρτητα δείγματα, ενώ για κατηγορικά/ονομαστικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε το chi-square test. Τιμές P-value <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSSv. 20.

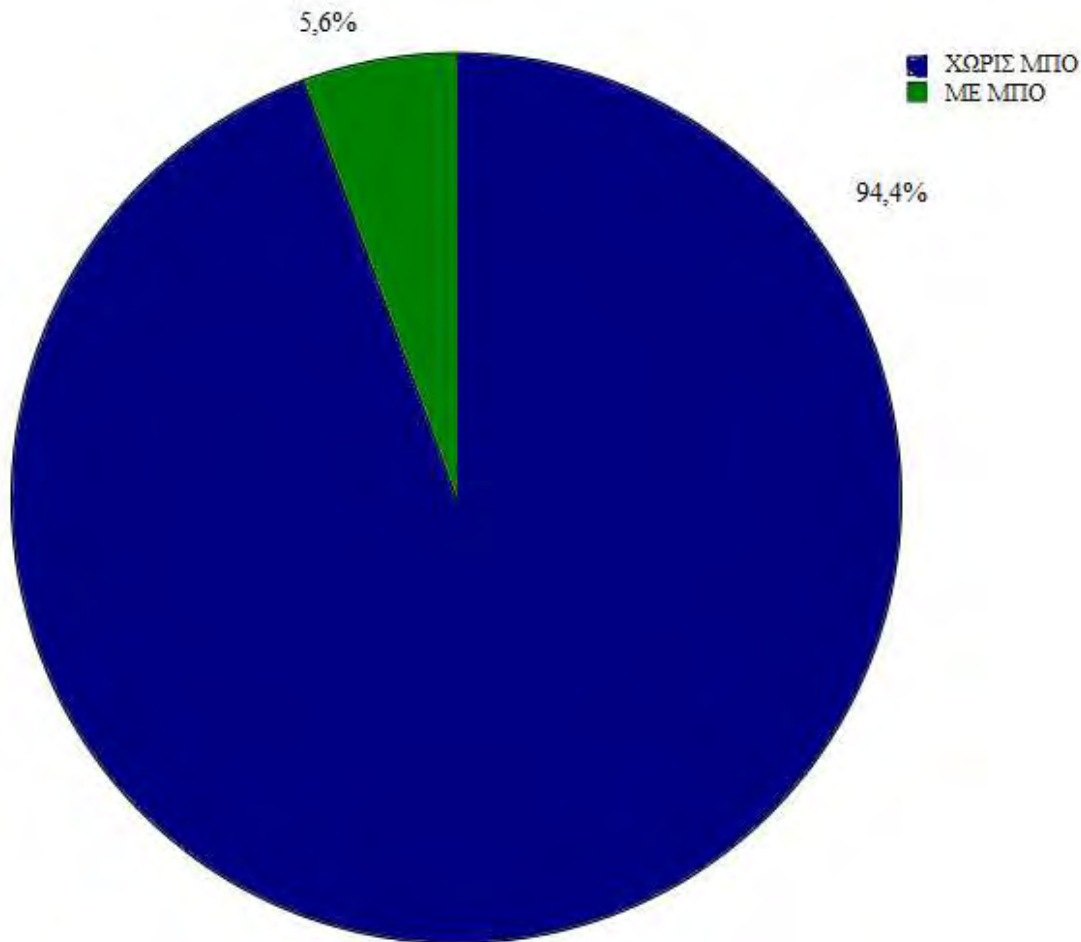
### Αποτελέσματα

Συνολικά συμμετείχαν 107 ασθενείς με μέση ηλικία τα  $66,99 \pm 13,21$  έτη από τους οποίους οι 45 (42,1%) ήταν γυναίκες και οι 62 (57,9%) άνδρες (Διάγραμμα 1). ΜΠΟ παρατηρήθηκε στους 6 (5,6%) έναντι των 101 (94,4%) χωρίς ΜΠΟ (Διάγραμμα 2). (Πίνακας 2)

Διάγραμμα 1: Φύλο Συμμετεχόντων

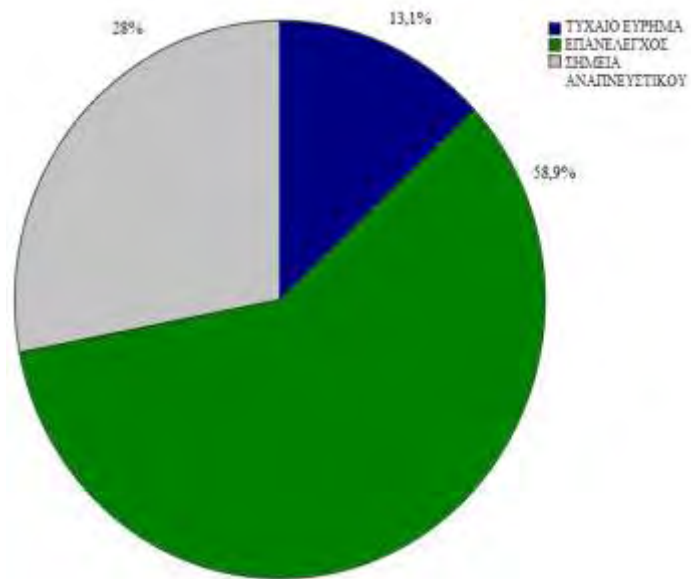


**Διάγραμμα 2:** ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό



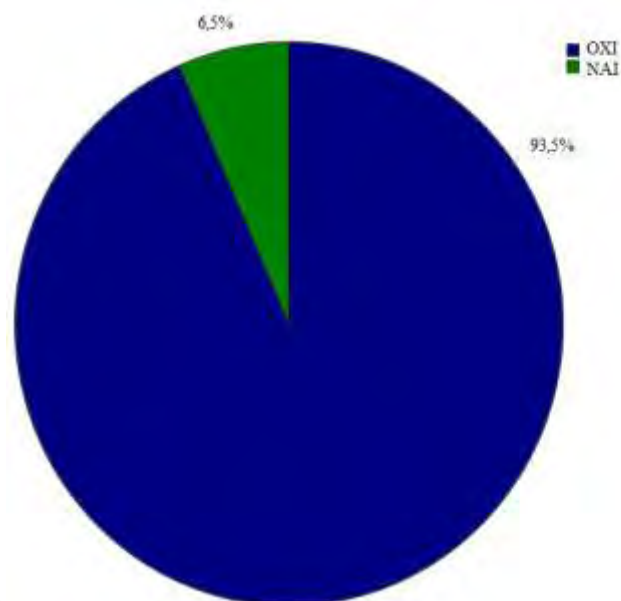
Χαρακτηριστικά του συνόλου των συμμετεχόντων

Έγινε καταγραφή της αιτίας που οδήγησε στην πραγματοποίηση της CT θώρακος (Διάγραμμα 3). 63 από τους 107 (58,9%) ασθενείς πραγματοποίησαν την εξέταση για επανέλεγχο – σταδιοποίηση κάποιας γνωστής κακοήθειας, εξαιρώντας τον καρκίνο του πνεύμονα. 30 (28%) ασθενείς υποβλήθηκαν στη CT θώρακος λόγω συμπτωμάτων – σημείων από το αναπνευστικό σύστημα, δηλαδή ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος, γνωστή νόσο του αναπνευστικού συστήματος και συμπτώματα όπως επίμονος βήχας, αιμόπτυση κλπ. Τέλος 14 (13,1%) ασθενείς πραγματοποίησαν την εξέταση για κάποιο άλλο λόγο που δεν αφορά τους πνεύμονες, π.χ. ανεύρυσμα θωρακικής αορτής, κάκωση κλπ.



**Διάγραμμα 3:** Αιτία διενέργειας CT

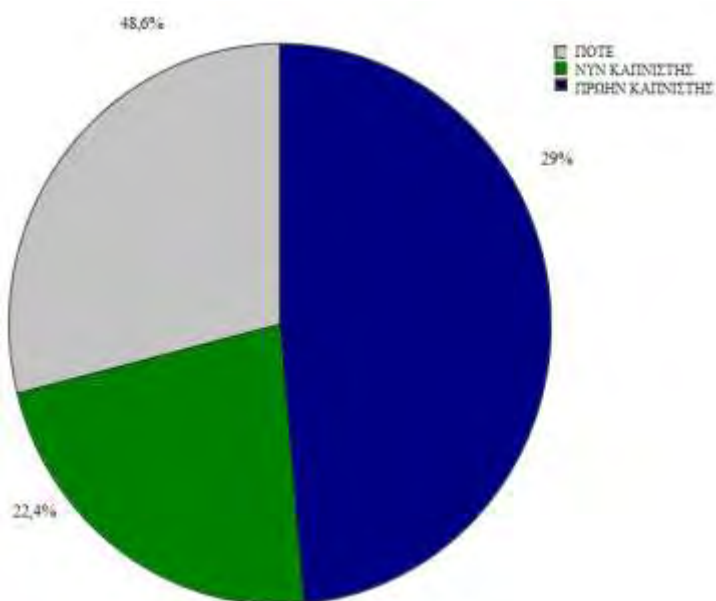
Από το σύνολο των ασθενών μόνο 7 (6,5%) είχαν ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε κάποια από τις ουσίες που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα (Διάγραμμα 4).



**Διάγραμμα 4:** Επαγγελματική Έκθεση



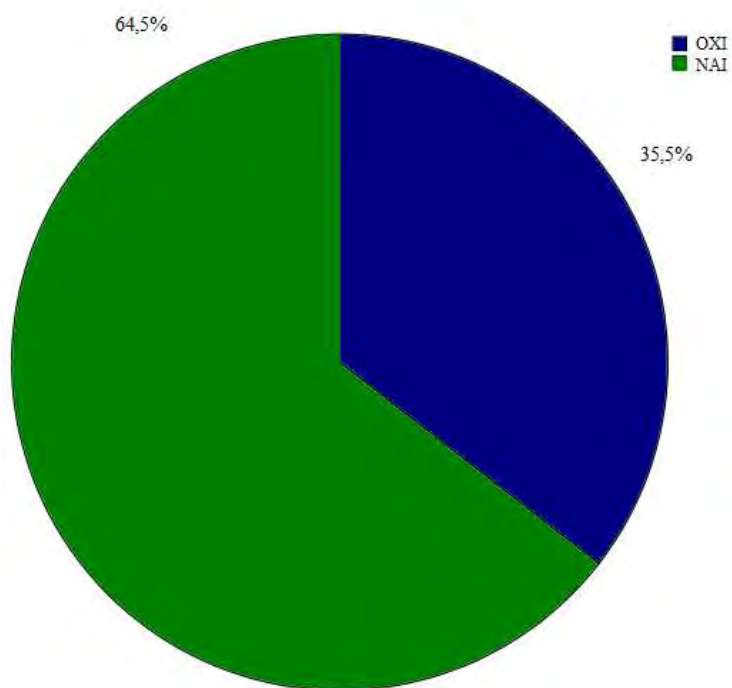
Οι ασθενείς ερωτήθηκαν για τις καπνιστικές τους συνήθειες (Διάγραμμα 5). Οι 52 (48,6%) δεν είχαν καπνίσει ποτέ στη ζωή τους, οι 24 (22,4%) ήταν νυν καπνιστές και οι 31 (29%) ήταν πρώην καπνιστές. Από τους 52 μη καπνιστές ασθενείς οι 13 (25%) είχαν ιστορικό έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα, ενώ οι 39 (75%) δεν ανέφεραν έκθεση στον καπνό του τσιγάρου (Διάγραμμα 6). Από τους 31 πρώην καπνιστές οι 15 (48,4%) είχαν διακόψει το κάπνισμα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο από 15 έτη, ενώ οι 16 (51,6%) είχαν διακόψει το κάπνισμα για χρονικό διάστημα μικρότερο από 15 έτη. Ο μέσος όρος των pack-years του συνόλου των πρώην και νυν καπνιστών ήταν  $38,22 \pm 25,56$  (min 2 – max 120) έτη.



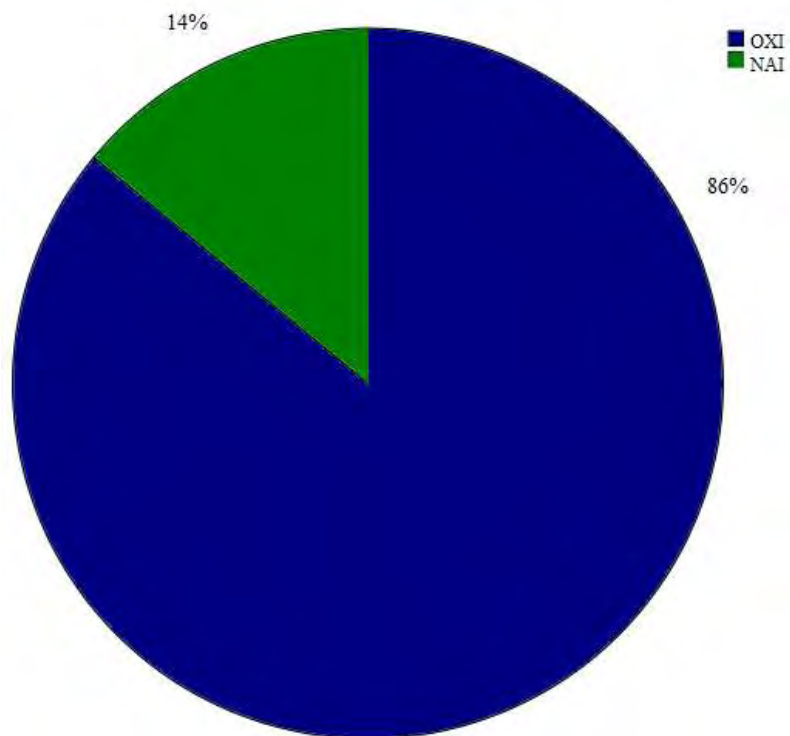
**Διάγραμμα 5:** Καπνιστική συνήθεια

Επιπλέον, εξετάστηκε το ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό των ασθενών όσον αφορά τις κακοήθειες. Οι 69 (64,5%) από το σύνολο των ασθενών ανέφεραν ατομικό ιστορικό οποιουδήποτε καρκίνου, έναντι των 38 (35,5%) από τους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν εμφανίσει ποτέ κακοήθεια (Διάγραμμα 6). Επίσης, 15 (14%) των συμμετεχόντων ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα, ενώ οι 92 (86%) όχι (Διάγραμμα 7).

**Διάγραμμα 6:** Ατομικό ιστορικό κακοήθειας

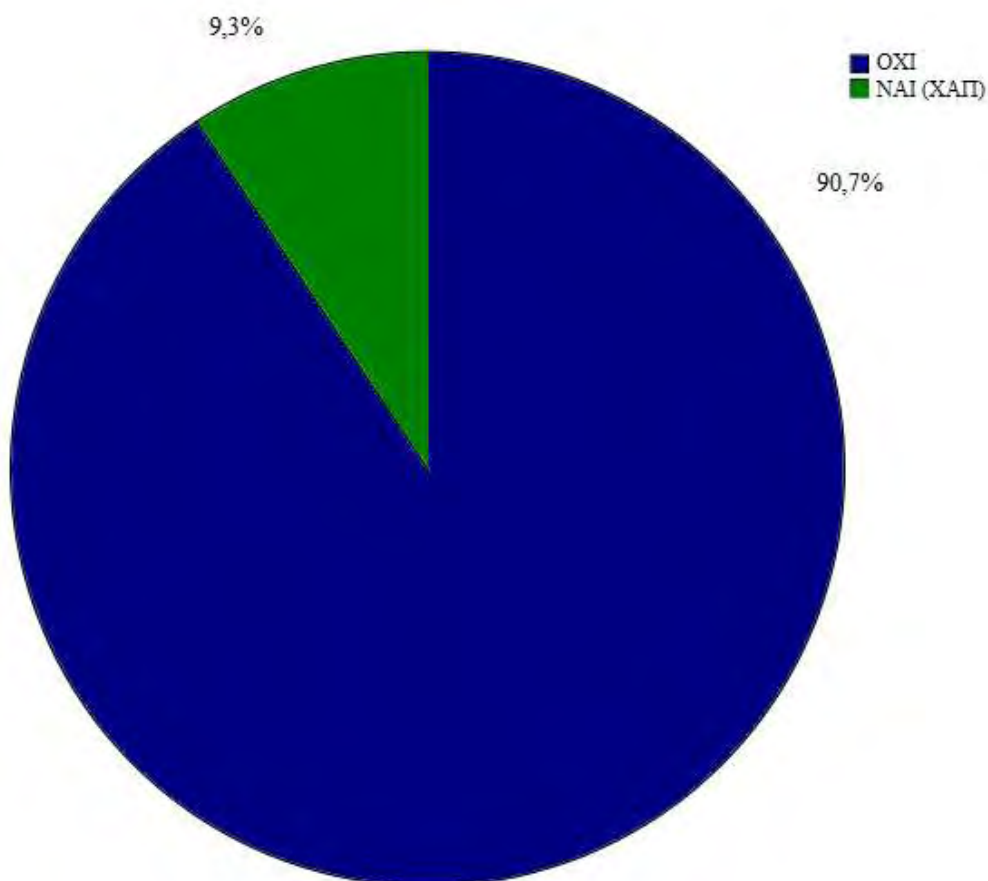


**Διάγραμμα 7:** Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα

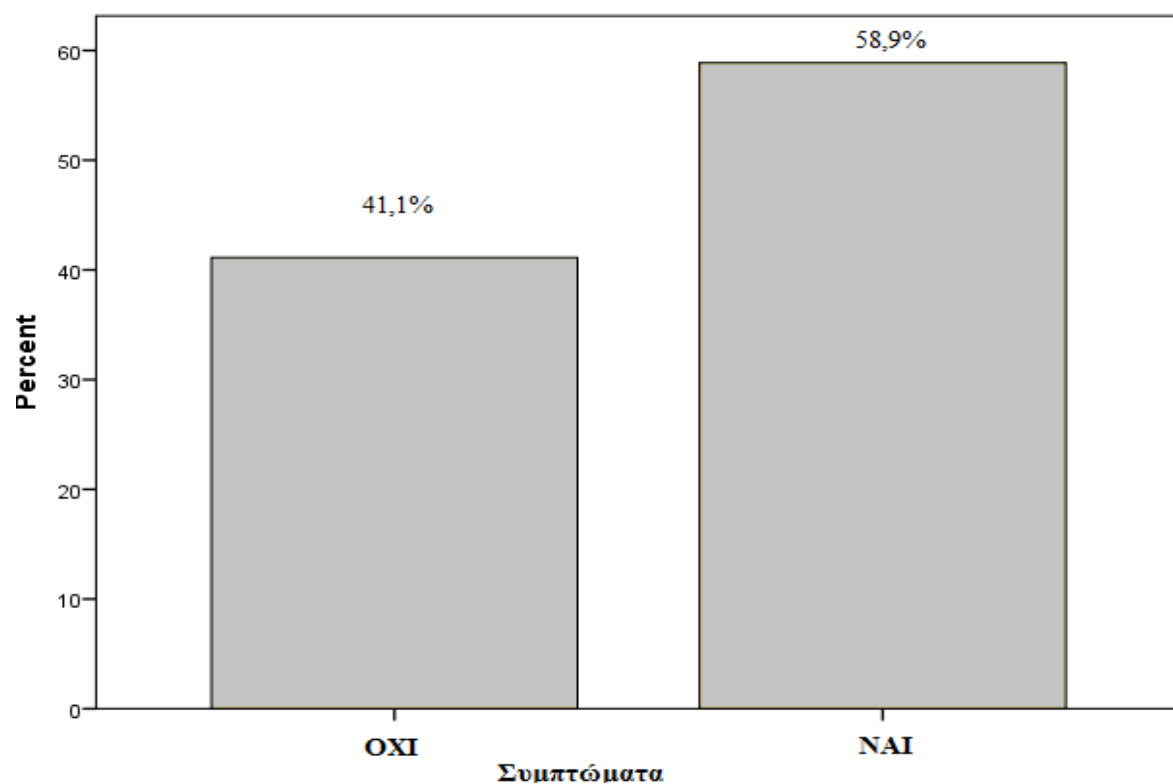


Τέλος οι ασθενείς ρωτήθηκαν αν πάσχουν από κάποια πάθηση του αναπνευστικού συστήματος (Διάγραμμα 8), και συγκεκριμένα από ΧΑΠ ή πνευμονική ίνωση, αλλά και αν εμφανίζουν συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (Διάγραμμα 9,10, 11, 12). Οι 97 (90,7%) των ασθενών δεν ανέφεραν νόσημα του αναπνευστικού συστήματος. Οι 10 (9,3 %) ανέφεραν ΧΑΠ, ενώ κανείς δεν ανέφερε ότι πάσχει από πνευμονική ίνωση. Όσον αφορά τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, οι 44 (41,1%) των ασθενών αναφέρουν συμπτώματα, ενώ οι 63 (58,9%) όχι. Από όσους αναφέρουν συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα οι 37 (34,6%) αναφέρουν βήχα, οι 4 (3,7%) αναφέρουν αιμόπτυση και οι 24 (22,4%) δύσπνοια, με κάποιους από τους ασθενείς να αναφέρουν περισσότερα από ένα σύμπτωμα.

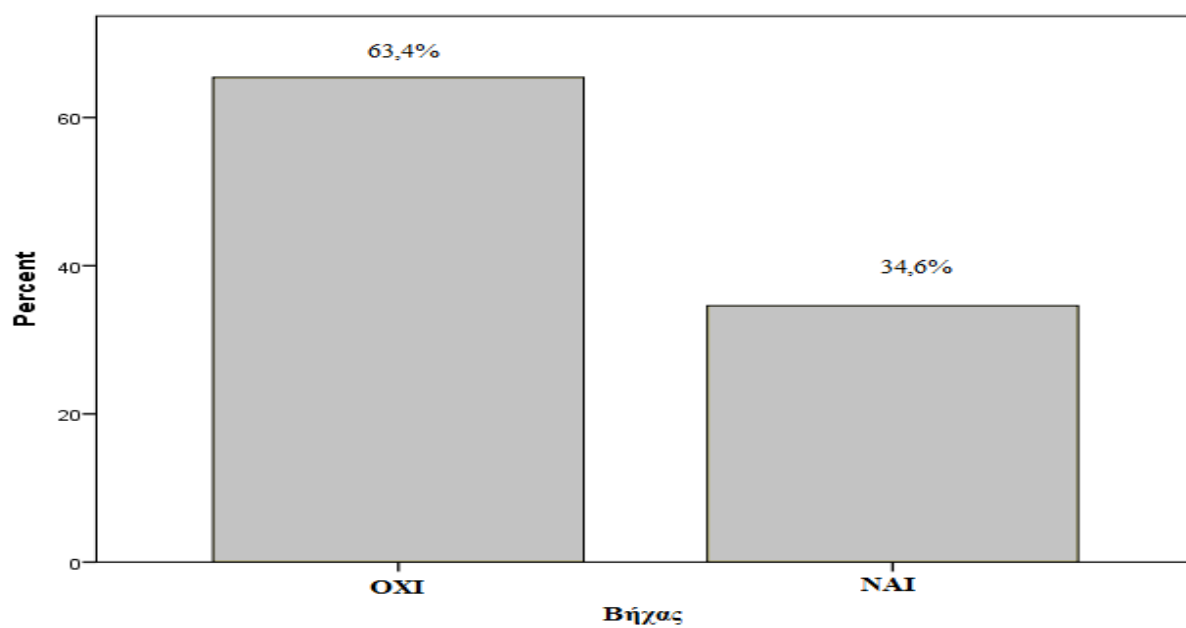
**Διάγραμμα 8:** Παθήσεις Αναπνευστικού Συστήματος



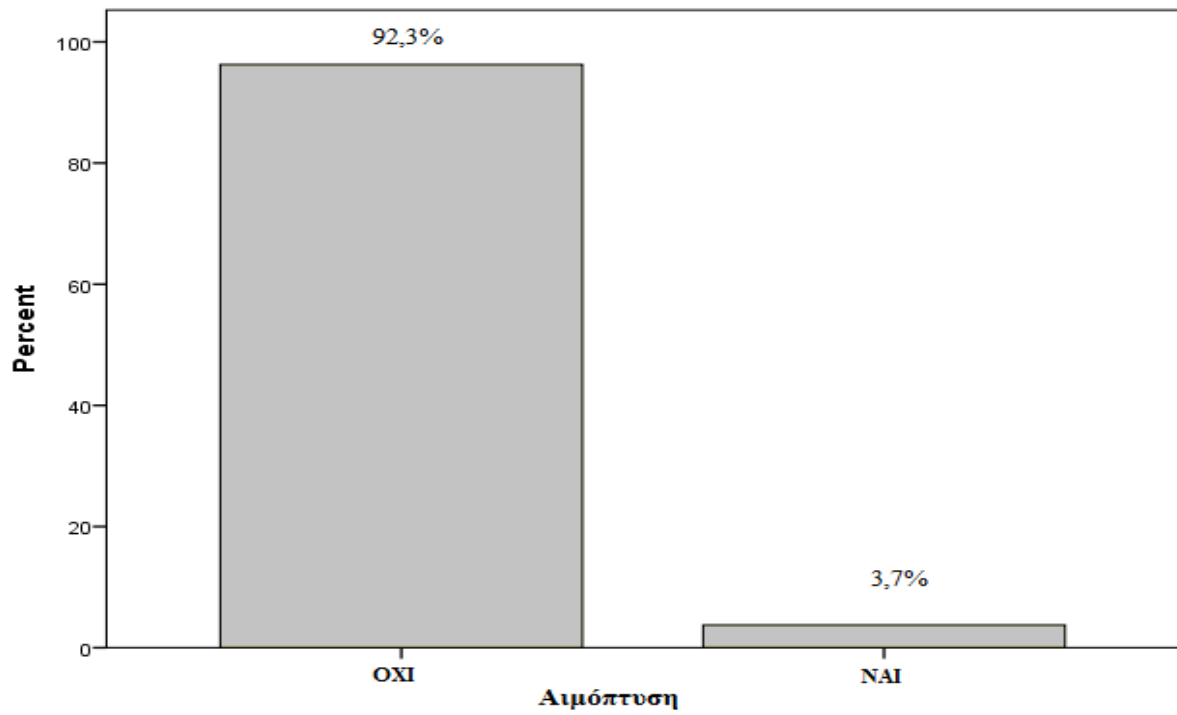
**Διάγραμμα 9:** Συμπτώματα από το αναπνευστικό



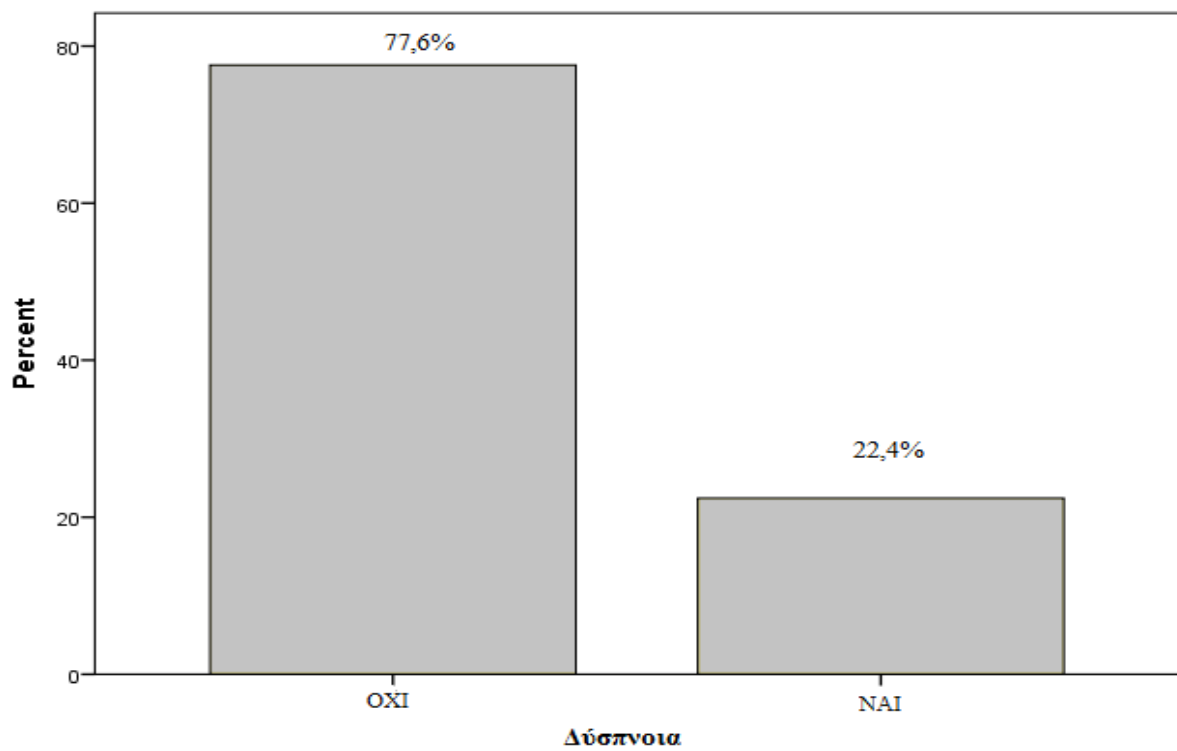
**Διάγραμμα 10:** Βήχας



**Διάγραμμα 11: Αιμόπτυση**



**Διάγραμμα 12: Δύσπνοια**



Μετά από την ανάλυση του συνόλου του πληθυσμού που συμμετείχε στη μελέτη συμπεραίνουμε πως αρκετοί από τους συμμετέχοντες θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν σε ένα πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα, σύμφωνα με τα κριτήρια που θέτει ο NCCN. Συγκεκριμένα:

- Το 17,7% του πληθυσμού ανήκει, σύμφωνα με τον NCCN, στην ομάδα υψηλού κινδύνου που περιλαμβάνει άτομα ηλικίας 55 έως 74 ετών, πρώην ή νυν καπνιστές, με ιστορικό καπνίσματος ίσο ή μεγαλύτερο από 30 pack-years και διακοπή του καπνίσματος για χρονικό διάστημα μικρότερο από 15 έτη.
- Το 31,7% του πληθυσμού ανήκει επίσης στην δεύτερη κατηγορία υψηλού κινδύνου η οποία περιλαμβάνει άτομα ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 50 ετών, με ιστορικό καπνίσματος ίσο ή μεγαλύτερο από 20 pack-years και έναν ακόμη από τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα (ατομικό ιστορικό κακοήθειας, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα, επαγγελματική έκθεση ή πάθηση του αναπνευστικού συστήματος).

#### Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΜΠΟ

Στη CT θώρακος των 6 (5,6%) από τους 107 ασθενείς ανιχνεύτηκε ΜΠΟ. Η μέση ηλικία αυτών των ασθενών ήταν τα  $75,67 \pm 8,687$  (min 61 – max 84) έτη. Από τους 6 ασθενείς οι 4 (66,7%) ήταν γυναίκες και οι 2 (33,3%) άνδρες.

Κανείς από τους ασθενείς με ΜΠΟ δεν ανέφερε ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης.

Όσον αφορά την αιτία διενέργειας της CT θώρακος, οι 4 (66,7%) υποβλήθηκαν στη CT για επανέλεγχο – σταδιοποίηση γνωστής κακοήθειας (πλην της κακοήθειας των πνευμόνων), 1 (16,7%) ασθενής έκανε την εξέταση για λόγο που δεν αφορά τους πνεύμονες και 1 (16,7%) λόγω συμπτωμάτων – σημείων από το αναπνευστικό σύστημα.

Κατά την ανάλυση της καπνιστικής συνήθειας των ασθενών διαπιστώνουμε πως οι 3 (50%) δεν είχαν καπνίσει ποτέ, από τους οποίους οι 2 (66,7%) είχαν ιστορικό έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα. Ο 1 (16,7%) ασθενής ήταν καπνιστής, ενώ οι 2 (33,3%) ήταν πρώην καπνιστές που είχαν διακόψει το κάπνισμα για χρονικό διάστημα μικρότερο από 15 έτη. Ο μέσος όρος των pack-years του συνόλου των πρώην και νυν καπνιστών ήταν  $40 \pm 17,321$  (min 20 – max 50).

Οι 4 (66,7 %) από την ομάδα των ασθενών με ΜΠΟ ανέφεραν ατομικό ιστορικό κακοήθειας και 2 (33,3%) αναφέρουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα. Κανείς εκ των ασθενών δεν αναφέρει ατομικό ιστορικό παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. 1 (16,7%) αναφέρει

συμπτώματα και συγκεκριμένα βήχα, έναντι των 5 (83,3%) που δεν αναφέρουν συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα.

#### Χαρακτηριστικά των ασθενών χωρίς ΜΠΟ

Η μέση ηλικία των ατόμων στους οποίους δεν εντοπίστηκε ΜΠΟ ήταν τα  $66,48 \pm 13,284$  (min 22 – max 91) έτη. Οι 41 (40,6%) ήταν γυναίκες και οι 60 (59,4%) άνδρες.

Οι 94 (93,1%) δεν ανέφεραν επαγγελματική έκθεση σε ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί για τον καρκίνο του πνεύμονα, ενώ οι 7 (6,9%) ανέφεραν.

Από τους 101 ασθενείς χωρίς ΜΠΟ οι 59 (58,4%) υποβλήθηκαν στη CT θώρακος για επανέλεγχο – επανασταδιοποίηση γνωστής κακοήθειας. Οι 13 (12,9%) έκαναν την εξέταση για άλλο λόγο που δεν αφορούσε τους πνεύμονες, ενώ 29 (28,7%) ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα – σημεία από το αναπνευστικό σύστημα.

Όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχόντων, οι 49 (48,5%) δεν είχαν καπνίσει ποτέ, με τους 11(22,4%) να αναφέρουν έκθεση στον καπνό τσιγάρου. Οι 23 (22,8%) ήταν νυν καπνιστές και οι 29 (28,7%) ήταν πρώην καπνιστές με τους 15 (51,7%) αυτών να έχουν διακόψει το κάπνισμα για χρόνο ίσο ή μεγαλύτερο από τα 15 έτη και τους 14 (48,3%) να έχουν διακόψει το κάπνισμα για χρόνο μικρότερο από τα 15 έτη. Ο μέσος όρος των pack-years των νυν και πρώην καπνιστών ήταν  $38,12 \pm 26,076$  (min 2 – max 120).

Στις ερωτήσεις για το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, οι 65 (64,4%) ασθενείς ανέφεραν ατομικό ιστορικό κακοήθειας και οι 13 (12,9%) ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα. Επιπλέον, 10 (9,9%) εκ των ασθενών ανέφερε ατομικό ιστορικό νοσήματος του αναπνευστικού συστήματος, και συγκεκριμένα ΧΑΠ, ενώ 91 (90,1%) των ασθενών όχι.

Τέλος, 58 (57,4%) συμμετέχοντες δεν ανέφεραν συμπτώματα από το αναπνευστικό, ενώ 43 (42,6%) ανέφεραν, από τους οποίους 36 (35,6%) εμφάνισαν βήχα, 4 (4%) αιμόπτυση και 24 (23,8%) δύσπνοια, με κάποιους από τους παραπάνω να εμφανίζουν ταυτόχρονα περισσότερα του ενός συμπτώματα.

Στο τέλος, έγινε στατιστική ανάλυση των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από τις δύο ομάδες των συμμετεχόντων. Ωστόσο, δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $P < 0,05$ ).

**Πίνακας 2 : Χαρακτηριστικά ασθενών**

	ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ (N=107)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΖΟ (N=6)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΟΖΟ (N=101)
<b>ΗΛΙΚΙΑ</b>	66,99±13,21 ( <b>P=0,098</b> )	75,67±8,687	66,48±13,284
<b>ΑΝΔΡΕΣ/ΓΥΝΑΙΚΕΣ</b>	62/45	2/4	60/41
<b>ΑΙΤΙΑ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ CT</b>			
Τυχαίο εύρημα – πραγματοποίηση εξέτασης για άλλο λόγο	14 (13,1%)	1 (16,7%)	13 (12,9%)
Επανελέγχος – επανασταδιοποίηση	63 (58,9%)	4 (66,7%)	59 (58,4%)
Συμπτώματα – σημεία αναπνευστικού	30 (28%)	1 (16,7%)	29 (28,7%)
<b>ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ</b>	7 (6,5%)	0	7 (6,9%)
<b>ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ</b>			
Μη καπνιστές	52 (48,6%)	3 (50%)	48 (48,5%)
Καπνιστές	24 (22,4%)	1 (16,7%)	23 (22,8%)
Πρώην καπνιστές	31 (29%)	2 (33,3%)	29 (28,7%)
<b>ΠΡΩΗΝ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ: ΕΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ</b>			
<15 έτη	16 (51,6%)	2 (100%)	14 (48,3%)
> ή =15 έτη	15 (48,4%)	0	15 (51,7%)
<b>PACK-YEARS</b>	38,22±25,56 ( <b>P=0,903</b> )	40±17,32	38,12±26,08
<b>ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ CA</b>	69 (64,5%)	4 (66,7%)	65 (64,4%)
<b>ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ CA</b>	15 (14%)	2 (33,3%)	13 (12,9%)
<b>ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ (ΧΑΠ)</b>	10 (9,3%)	0	10 (9,9%)
<b>ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ</b>			
Βήχας	37 (34,6%)	1 (16,7%)	36 (35,6%)
Αιμόπτυση	4 (3,7%)	0	4 (4%)
Δύσπνοια	24 (22,4%)	0	24 (23,8%)
Χωρίς συμπτώματα	63 (58,9%)	5 (88,3%)	58 (57,4%)



## Απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ΜΠΟ

Μετά τη γνωμάτευση των CT θώρακος έγινε καταγραφή των απεικονιστικών χαρακτηριστικών των ΜΠΟ που ανιχνεύτηκαν.

Οι 5 από τους 6 είχαν μέγιστη διάμετρο μικρότερη από 2 cm, με τους 3 από αυτούς να έχουν διάμετρο μικρότερη και από 1 cm. Στη συνέχεια σημειώθηκε ο πνεύμονας και ο λοβός στον οποίο εντοπίζονται, με τους 5 όζους να εντοπίζονται στον άνω λοβό είτε του δεξιού, είτε του αριστερού πνεύμονα, και τον ένα στον κάτω λοβό του αριστερού πνεύμονα.

Τέλος, καταγράφηκαν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους:

- 5 στους 6 είχαν στρογγυλό σχήμα
- 3 είχαν σαφή (ομαλά) και 3 ασαφή (ακανόνιστα) όρια
- κανείς όζος δεν έφερε αποτιτανώσεις
- όλοι οι όζοι ενισχύθηκαν μετά την έγχυση σκιαγραφικού μέσου
- κανείς όζος δεν περιείχε λίπος
- 1 όζος έφερε κοιλότητα
- κανείς όζος δεν είχε αεροβρογχόγραμμα.

## Συζήτηση

Στη μελέτη συμμετείχαν 107 ασθενείς και εντοπίστηκαν μόνο 6 ΜΠΟ. Η πλειοψηφία των ατόμων που συμμετείχαν ήταν νυν ή πρώην καπνιστές με μέσο όρο  $38,22 \pm 25,56$  pack-years. Ένα σημαντικό ποσοστό, το 64,5%, των συμμετεχόντων ανέφερε ατομικό ιστορικό κακοήθειας, πλην του καρκίνου του πνεύμονα, ενώ το 14% ανέφερε οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας του πνεύμονα.

Όσον αφορά την ομάδα των ασθενών με ΜΠΟ, ο αριθμός των ασθενών που δεν κάπνισαν ποτέ ήταν ίσος με το σύνολο των νυν και πρώην καπνιστών. Ωστόσο, σε αυτή την ομάδα ο μέσος όρος των pack-years ήταν  $40 \pm 17,32$ , δηλαδή μεγαλύτερος αυτού του συνόλου των συμμετεχόντων.

Συγκρίνοντας τη δική μας μελέτη με άλλες αντίστοιχες, διαπιστώνουμε πως στη δική μας ο επιπολασμός των ΜΠΟ είναι 5,6%, ενώ αντίθετα σε μία έρευνα στην Ισπανία, όπου επίσης έγινε προσπάθεια προσδιορισμού του επιπολασμού του ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό, κατέληξαν πως ο επιπολασμός του ΜΠΟ στη CT θώρακος είναι 17%, ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό της δικής μας μελέτης.<sup>5</sup> Ωστόσο, μία ομάδα προληπτικών ελέγχων με CT θώρακος καταλήγει πως ο επιπολασμός

του ΜΠΟ στον γενικό πληθυσμό μπορεί να κυμαίνεται από 3 έως 51%, αποτέλεσμα στο οποίο περιλαμβάνεται και το συμπέρασμα της δικής μας μελέτης.<sup>6</sup>

Στο σύνολο του γενικού πληθυσμού ένα μεγάλο ποσοστό ήταν νυν (22,4%) και πρώην (29%) καπνιστές. Το γεγονός αυτό θα έπρεπε να αυξήσει την πιθανότητα ανίχνευσης όζων στις CT θώρακος, αφού σύμφωνα με μελέτες, οι πλειοψηφία των καπνιστών που υποβάλλονται σε αυτού του είδους την εξέταση συχνά έχουν όζους μικρότερους των 7 mm.<sup>7</sup> Τελικά, όμως, στη δική μας μελέτη, από τους ΜΠΟ που ανιχνεύσαμε οι 3 στους 6 (50%) ανήκαν σε άτομα χωρίς ιστορικό καπνίσματος.

Αν εξετάσουμε το βαθμό έκθεσης των συμμετεχόντων στο τσιγάρο παρατηρούμε πως ο μέσος όρος των pack-years στο σύνολο των ατόμων που εξετάστηκαν είναι 38,22±25,56 και στην ομάδα των ατόμων με ΜΠΟ είναι 40±17,32. Το γεγονός αυτό αυξάνει την πιθανότητα άτομα του γενικού πληθυσμού να εμφανίσουν καρκίνο του πνεύμονα, αλλά και ο ΜΠΟ που ανιχνεύτηκε στους 6 ασθενείς να αποτελεί κακοήθεια, αφού από έρευνες φαίνεται πως ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος μεγαλύτερο από 20 pack-years έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης κακοήθειας του πνεύμονα.<sup>7</sup>

Όσον αφορά το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό των συμμετεχόντων βλέπουμε πως μεγάλο ποσοστό του συνόλου των συμμετεχόντων (64,5%) και της ομάδας με ΜΠΟ (66,7%) αναφέρει ατομικό ιστορικό άλλης κακοήθειας, πλην του καρκίνου του πνεύμονα, ενώ μικρότερο ποσοστό και στις δύο ομάδες (14% και 33,3% αντίστοιχα) αναφέρει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα. Αυτά τα ποσοστά του ατομικού ιστορικού κακοήθειας αυξάνουν την πιθανότητα ανίχνευσης όζων κακοήθους αιτιολογίας και στις δύο παραπάνω ομάδες αφού από μελέτες όπου έγινε ιστολογική ανάλυση των ΜΠΟ σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας φάνηκε πως η πιθανότητα ο ΜΠΟ να αποτελεί πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα ή μετάσταση του παλαιού καρκίνου είναι μεγαλύτερη από την πιθανότητα ο όζος να αποτελεί καλοήθεια.<sup>32</sup> Έχοντας, όμως, υπόψη μελέτες που υποστηρίζουν πως άτομα με συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με καρκίνο του πνεύμονα έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν και οι ίδιοι κακοήθεια στον πνεύμονα παρατηρούμε πως τα ποσοστά του οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του πνεύμονα και στις δύο ομάδες δεν είναι ιδιαίτερα υψηλά ώστε να θεωρήσουμε πως αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κακοήθους αιτιολογίας ΜΠΟ σε πολλούς από τους συμμετέχοντες στη μελέτη.<sup>47</sup>

Από τους ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα με ΜΠΟ μόνο ένας ανέφερε συμπτώματα και συγκεκριμένα βήχα. Από αυτό το δεδομένο δεν μπορούμε να βγάλουμε κανένα συμπέρασμα για τη σχέση μεταξύ ΜΠΟ και εμφάνισης συμπτωμάτων αντίστοιχο με αυτά μελετών που υποστηρίζουν πως συχνά τα άτομα με ΜΠΟ, ιδιαίτερα κακοήθους αιτιολογίας, εμφανίζουν συμπτώματα με κυρίαρχο την αιμόπτυση.<sup>52</sup>

Μελετώντας τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ΜΠΟ που ανιχνεύτηκαν διαπιστώνουμε πως όλοι οι όζοι παρουσίασαν αύξηση της πυκνότητάς τους μετά την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου. Αυτό το χαρακτηριστικό θα μπορούσε να αποδοθεί τόσο σε καλοήθεια, π.χ. αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία, όσο και σε κακοήθεια.<sup>22</sup> Επίσης, κανείς από τους όζους δεν περιείχε αποτιτανώσεις ή λίπος, ευρήματα που αποδίδονται κυρίως σε καλοήθεια, ενώ μόνο ένας εμφάνισε κοιλότητα, κάτι που παρατηρείται τόσο σε καλοήθειες, όσο και κακοήθειες.<sup>17 29</sup> Όσον αφορά την εντόπιση των όζων παρατηρήσαμε πως οι 5 από τους 6 βρίσκονται στους άνω λοβούς των πνευμόνων. Αυτό το εύρημα είναι αρκετά σημαντικό, καθώς η εντόπιση των ΜΠΟ στους άνω λοβούς αυξάνει την πιθανότητα αυτοί να είναι κακοήθεις, κάτι που σύμφωνα με μελέτες συμβαίνει λόγω της αυξημένης εναπόθεσης των καρκινογόνων ουσιών που εισπνέονται σε αυτούς τους λοβούς.<sup>63</sup>

Ως σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα θεωρήθηκαν οι παράγοντες που θέτει το NCCN ως κριτήρια για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του πνεύμονα. Δηλαδή, η ηλικία, η καπνιστική συνήθεια (πρώην – νυν καπνιστής, έτη διακοπής καπνίσματος, pack-years), το ατομικό ιστορικό κακοήθειας, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα, το ιστορικό παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος και η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες. **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**<sup>53</sup>

Παρατηρώντας την ομάδα των ασθενών στους οποίους εντοπίστηκε ΜΠΟ συμπεραίνουμε πως κάποιος πληρούν ορισμένα από τα κριτήρια που έχει θέσει το NCCN για τη συμμετοχή κάποιου σε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα.<sup>58</sup> Τα κριτήρια που πληρούνται είναι:

- Ηλικία >50 ετών
- Ιστορικό καπνίσματος >30 pack-years
- Διακοπή καπνίσματος για χρονικό διάστημα μικρότερο από 15 έτη

Επιπλέον, υπάρχουν και άτομα που σε συνδυασμό με τα παραπάνω κριτήρια πληρούν και τα κριτήρια του ατομικού ιστορικού άλλης κακοήθειας ή του οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του πνεύμονα.

Ωστόσο, το ποσοστό των ατόμων με ΜΠΟ είναι πολύ μικρό (5,6%) και δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη σχέση μεταξύ εμφάνιση ΜΠΟ και παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα.

Από την ανάλυση των δεδομένων που αφορούν στο σύνολο του πληθυσμού, επίσης, συμπεραίνουμε πως ένα τμήμα του θα μπορούσε να επωφεληθεί σε περίπτωση εφαρμογής ενός προγράμματος προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα.

Ξεκινώντας από την ηλικία, βλέπουμε πως η μέση ηλικία του δείγματος είναι τα 66,99±13,21 έτη, με κατώφλι για τη συμμετοχή σε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα να θεωρούνται τα 50 έτη. **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**<sup>53</sup> Όσον αφορά την καπνιστική συνήθεια, τον πιο σημαντικό ίσως παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα, διαπιστώνουμε πως το 51,4% του πληθυσμού ήταν καπνιστές (νυν ή πρώην) με μέσο όρο τα 38,22±25,56 pack-years, έχοντας ως όριο για τη συμμετοχή σε πρόγραμμα πρόληψης τα 30 pack-years για όσους δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου και τα 20 pack-years για όσους έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**<sup>53</sup> Επιπλέον, από τους πρώην καπνιστές το 51,6% πληροί άλλο ένα κριτήριο συμμετοχής σε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα, αφού έχει διακόψει το κάπνισμα για χρονικό διάστημα μικρότερο από 15 έτη. **Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**<sup>53</sup> Όσον αφορά τους υπόλοιπους, δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα παρατηρούμε πως το 64,5% των ατόμων αναφέρει ατομικό αναμνηστικό άλλης κακοήθειας. Ωστόσο, μόνο το 14% αναφέρει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα και μόνο το 9,3% αναφέρει ιστορικό παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. Τέλος, μόνο το 6,5% αναφέρει ιστορικό επαγγελματικής έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες.

Συγκεντρώνοντας όλα τα αναφερόμενα ποσοστά, παρατηρούμε πως το 17,7% του πληθυσμού θα μπορούσε υποθετικά να ανήκει στην πρώτη ομάδα των ατόμων υψηλού κινδύνου όπως ορίζει ο NCCN (άτομα ηλικίας 55 έως 74 ετών, με ιστορικό καπνίσματος 30 pack-years ή περισσότερο, οι οποίοι είναι νυν καπνιστές ή έχουν διακόψει το κάπνισμα τα τελευταία 15 έτη), ενώ ένα μεγαλύτερο ποσοστό, το 31,7% του πληθυσμού θα μπορούσε να ανήκει στη δεύτερη ομάδα υψηλού κινδύνου του NCCN (άτομα ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτεροι, με ιστορικό καπνίσματος 20 pack-years ή περισσότερο και με έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα).

Τα παραπάνω άτομα θα μπορούσαν να επωφεληθούν από ένα πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα. Αυτό συμβαίνει γιατί έχει φανεί από μελέτες στις Η.Π.Α. πως ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα αντιστοιχεί στο ένα τρίτο των θανάτων που οφείλονται σε κάθε είδους καρκίνου. Συγκεκριμένα, στις Η.Π.Α. το 2014 καταγράφηκαν 159,260 θάνατοι που οφείλονται σε καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον, φαίνεται πως χωρίς την εφαρμογή προληπτικού ελέγχου μόνο το 15% των καρκίνων του πνεύμονα αντιστοιχούν στο στάδιο I κατά τη στιγμή της διάγνωσης, στάδιο το οποίο αντιστοιχεί στο υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης για αυτόν τον καρκίνο (53,5%). Έτσι, γίνεται αντιληπτό πως με την εφαρμογή προγράμματος προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα θα έχουμε τόσο μείωση του αριθμού των θανάτων που οφείλονται σε καρκίνο, όσο και αύξηση του ποσοστού επιβίωσης από καρκίνο του πνεύμονα, καθώς μεγάλος αριθμός καρκίνων θα ανιχνεύονται σε προωμότερο στάδιο.<sup>64</sup>

Παρά το γεγονός ότι τα παραπάνω νούμερα είναι αρκετά μεγάλα, απομένουν διάφορες σημαντικές ανησυχίες και προβληματισμοί που πρέπει να ξεπεραστούν ώστε ο προληπτικός έλεγχος για τον καρκίνο του πνεύμονα να γίνει πλήρως αποδεκτός και να αποτελέσει πρακτική της δημόσιας υγείας. Αυτοί οι προβληματισμοί αφορούν κυρίως την πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος, τον κίνδυνο για νέο καρκίνο λόγω της ακτινοβολίας και το κόστος.

Η πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος είναι αρκετά μικρή. Αυτό αποδεικνύεται από μία μελέτη με 4700 συμμετέχοντες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του πνεύμονα. Μετά την ανάλυση των δεδομένων φάνηκε πως μόνο το 0,42% των αποτελεσμάτων ήταν ψευδώς θετικά. <sup>65</sup>**Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.**

Όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου λόγω της ακτινοβολίας φαίνεται πως αυτός θεωρείται λανθασμένα μεγάλος. Η ακτινοβολία που δέχεται κάθε άτομο κατά την πραγματοποίηση CT θώρακος είναι μικρότερη συγκριτικά με την κοσμική ακτινοβολία που δέχεται ο καθένας από εμάς κατά τη διάρκεια ενός έτους. <sup>66</sup> Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα λόγω της ακτινοβολίας από τη CT θώρακος για κάποιον που υποβάλλεται κάθε χρόνο σε προληπτικό έλεγχο για καρκίνο του πνεύμονα υπολογίζεται σε 0,07% για τους άνδρες και 0,14% για τις γυναίκες. <sup>67</sup>

Τέλος, άλλος ένα σημαντικό επιχείρημα κατά του ετησίου προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του πνεύμονα είναι το κόστος το οποίο μπορεί να φτάσει τα \$247 ανά άτομο το έτος. Από αναλύσεις, ωστόσο, φαίνεται πως σε περίπτωση που κάποιος έχει κάποια ασφαλιστική κάλυψη το κόστος υπολογίζεται στο \$0,76 ανά μήνα, κόστος μικρότερο από αυτό για τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου ή του τραχήλου της μήτρας, όπου είναι \$2,5, \$0,95 και \$1,10 αντίστοιχα. <sup>68</sup>

## Συμπεράσματα

Παρατηρούμε πως στο γενικό πληθυσμό ανιχνεύονται ΜΠΟ οι οποίοι συχνά σχετίζονται με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Επιπλέον, φαίνεται πως ένα τμήμα του γενικού πληθυσμού θα μπορούσε να επωφεληθεί από ένα πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα, αφού το 17,7% του πληθυσμού ανήκει στην πρώτη ομάδα υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα, όπως την ορίζει ο NCCN, και το 31,7% του πληθυσμού στη δεύτερη.

Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $P < 0,05$ ) ώστε να μπορέσουμε να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα για την εμφάνιση του ΜΠΟ στο γενικό πληθυσμό αλλά και τη συσχέτισή του με τους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα.

Βασικός παράγοντας που οδήγησε στα μη στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα θεωρούμε πως είναι το μέγεθος του δείγματος το οποίο είναι αρκετά μικρό.

Σημαντικό είναι να πραγματοποιηθούν στο μέλλον αντίστοιχες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ώστε να καταλήξουμε σε ορθότερα συμπεράσματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- <sup>1</sup> Furtado C, Aguirre D, Sirlin C, et al. Whole-body CT screening: spectrum of findings and recommendations in 1192 patients. *Radiology*. 2005;237:385-94
- <sup>2</sup> Greenlee R, Hill-Harmon M, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:15–36
- <sup>3</sup> Swanson S, Iaklitsch M, Mentzer S, et al. Management of the solitary pulmonary nodule: role of thoracoscopy in diagnosis and therapy. *Chest*. 1999;116:523S–524S
- <sup>4</sup> Tang A, Moss H, Robertson R. The solitary pulmonary nodule. *Eur J Radiology*. 2003;45:69-77
- <sup>5</sup> Gómez-Sáez N, González-Álvarez I, Vilar J, et al. Prevalence and variables associated with solitary pulmonary nodules in a routine clinic-based population: a cross-sectional study. *Eur Radiol*. 2014;24:2174–2182
- <sup>6</sup> Wahidi M, Govert J, Goudar R, Gould M, McCrory D. American College of Chest Physicians Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest*. 2007;132:94–107
- <sup>7</sup> Wang Y, Gong J, Suzuki K, Morcos S. Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule. *J Thorac Dis*. 2014;6(7):872-887
- <sup>8</sup> Murrmann G, Vollenhoven F, Moodley L. Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings - “Common is common, rare is rare”. *J Thorac Dis* 2014;6(3):237-248
- <sup>9</sup> Ost D, Fein A, Feinsilver S. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003;348:2535–2542
- <sup>10</sup> Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier P. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *Eur Radiol*. 2007;17:449-66
- <sup>11</sup> Kradin R, Spirn P, Mark E. Intrapulmonary lymph nodes: clinical, radiologic, and pathologic features. *Chest*. 1985;87:662-7
- <sup>12</sup> Gould M, Fletcher J, Iannettoni M, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3\_suppl):108–130
- <sup>13</sup> Travis W. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23:65–81
- <sup>14</sup> Ko J. Lung Nodule Detection and Characterization With Multi-Slice CT. *J Thorac Imaging*. 2005;20:196–209
- <sup>15</sup> Shah P, Austin J, White C, et al. Missed non-small cell lung cancer: radiographic findings of potentially resectable lesions evident only in retrospect. *Radiology* . 2003;226(1):235 - 241

- 
- <sup>16</sup> Patel V, Naik S, Naidich D, et al. A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules Part 1: Radiologic Characteristics and Imaging Modalities. *Chest*. 2013;143( 3):825-839
- <sup>17</sup> Kanne J, Jensen L, Mohammed T, et al. ACR Appropriateness Criteria Radiographically Detected Solitary Pulmonary Nodule. *J Thorac Imaging*. 2013;28:1–3
- <sup>18</sup> Truong M, Ko J, Rossi S, et al. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. *RadioGraphics*. 2014;34:1658–1679
- <sup>19</sup> Swensen S, Viggiano R, Midthun D, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000;214:73–80
- <sup>20</sup> Stinchcombe T, Detterbeck F, Lin L, Rivera P, Socinski M. Beliefs among Physicians in the Diagnostic and Therapeutic Approach to Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2: 819–826
- <sup>21</sup> Sommera G, Trempera J, Koenigkam-Santos M, et al. Lung nodule detection in a high-risk population: Comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. *Eur J Radiol*. 2014;83: 600– 605
- <sup>22</sup> Fletcher J, Kymes S, Gould M, et al. VA SNAP Cooperative Studies Group. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2008;49(2): 179 - 185
- <sup>23</sup> Herder G, Golding R, Hoekstra O, et al . The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(9):1231 - 1236
- <sup>24</sup> Goldsmith S, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:511–524
- <sup>25</sup> Li S, Zhao B, Wang X, et al. Overestimated value of 18F-FDG PET/CT to diagnose pulmonary nodules: Analysis of 298 patients. *Clinical Radiology*. 2014;69:e352-e357
- <sup>26</sup> Zhan P, Xie H, Xu C, Hao K, Hou Z, Song Y. Management strategy of solitary pulmonary nodules. *J Thorac Dis* 2013;5(6):824-829
- <sup>27</sup> Honda O, Tsubamoto M, Inoue A, et al. Pulmonary cavitory nodules on computed tomography: differentiation of malignancy and benignancy. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31:943–949
- <sup>28</sup> Woodring J, Fried A, Chuang V. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *Am J Roentgenol*. 1980;135:1269–1271
- <sup>29</sup> Brandman S, Ko J. Pulmonary Nodule Detection, Characterization, and Management With Multidetector Computed Tomography. *J Thorac Imaging*. 2011;26:90–105
- <sup>30</sup> Rena O, Davoli F, Boldorini R, et al. The solitary pulmonary nodule in patients with previous cancer history: Results of surgical treatment. *EJSO*. 2013;39:1248-1253
- <sup>31</sup> Sortini A, Carcoforo P, Simona A, Sortini D, Pozza E. Significance of a single pulmonary nodule in patients with previous history of malignancy. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2001;20:1101–1105
- <sup>32</sup> Quint L, Park C, Iannettoni M. Solitary Pulmonary Nodules in Patients with Extrapulmonary Neoplasms. *Radiology*. 2000; 217:257–261
- <sup>33</sup> Cahan W, Shah H, Castro E. Benign solitary lung lesions in patients with cancer. *Ann Surg*. 1978; 187:241–244
- <sup>34</sup> Jin Y, Jiang G, Zheng H, Duan L, Ding J. Common genetic variants on 3q28 contribute to non-small cell lung cancer susceptibility:evidence from 10 case-control studies. *Mol Genet Genomics*. Accessed 15/11/2014, DOI 10.1007/s00438-014-0934-1
- <sup>35</sup> Shirish M. Gadgeel, Sakkaraiappan Ramalingam, Glenn Cumming, et al. Lung Cancer in Patients < 50 Years of Age The Experience of an Academic Multidisciplinary Program. *Chest*. 1999; 115:1232–1236
- <sup>36</sup> Zang E, Wynder E. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:183–192
- <sup>37</sup> Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. *IARC Sci Publ*. 1986;74:23–33

- 
- <sup>38</sup> Samet J. The health benefits of smoking cessation. *Med Clin North Am.* 1992;76:399–414
- <sup>39</sup> Lee P. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med.* 2001;58:145–153
- <sup>40</sup> Field W, Steck D, Smith B, et al. Residential Radon Gas Exposure and Lung Cancer. The Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(11):1091-1102
- <sup>41</sup> Gottlieb L, Husen L. Lung Cancer Among Navajo Uranium Miners. *Chest.*1982;81:449-452
- <sup>42</sup> Lundin F, Wagoner J, Archer V. Radon daughter exposure and respiratory cancer: quantitative and temporal aspects. NIOSH and NIEHS Joint Monograph no. 1. Springfield, Va: National Technical Information Service, 1971
- <sup>43</sup> Wagoner J, Archer Y, Lundin F, Holaday D, Lloyd J. Radiation as the cause of lung cancer among uranium miners. *N Engl J Med.* 1985;273:181-88
- <sup>44</sup> Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Tatsumi K. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(4): 660-666
- <sup>45</sup> Junyao L, Ming Y, Ping L, Zhenzhong L, Peng G, Jie Z. Idiopathic pulmonary fibrosis will increase the risk of lung cancer. *Chin Med J.* 2014;127(17): 3142-3149
- <sup>46</sup> Bailey-Wilson J, Amos C, Pinney S, et al. A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23–25. *Am. J. Hum. Genet.* 2004;75:460–474
- <sup>47</sup> Tokuhata K, Lilienfeld M. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J. Natl. Cancer Inst.* 1963;30:289–312
- <sup>48</sup> Wu A, Fontham E, Reynolds P, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 1996;143:535–542
- <sup>49</sup> Wang T, Zhou B, Shi J. Lung cancer in nonsmoking Chinese women: a case-control study. *Lung Cancer.*1996; 14: S93–98
- <sup>50</sup> Mayne S, Buenconsejo J, Janerich D. Familial Cancer History and Lung Cancer Risk in United States Nonsmoking Men and Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:1065-1069
- <sup>51</sup> Bach P, Kattan M, Thornquist M, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:470-8
- <sup>52</sup> Quadrelli S, Lyons G, Colt H, Chimondeguy D, Buero A. Clinical Characteristics and Prognosis of Incidentally Detected Lung Cancers. *International Journal of Surgical Oncology.* 2015. Accessed 3-3-2015. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/287604>
- <sup>53</sup> Xiea X, Heuvelmansa M, Ooijena P, Oudkerka M, Vliegentharta R. A practical approach to radiological evaluation of CT lung cancer screening examinations. *Cancer Imaging.* 2013 ;13(3): 391-399
- <sup>54</sup> Aberle D, DeMello S, Berg C, et al. Results of the Two Incidence Screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2013;369:920-931
- <sup>55</sup> Pinsky P, Gierada D, Nath H, Kazerooni E, Amorosa J. National Lung Screening Trial: Variability in Nodule Detection Rates in Chest CT Studies. *Radiology.*2013;268:865-873
- <sup>56</sup> The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409
- <sup>57</sup> Munden R, Godoy M. Lung Cancer Screening: State of the Art. *J Surg Oncol.* 2013;108:270–274
- <sup>58</sup> NCCN, Lung Cancer Screening, Version 2.2015, accessed 29/3/2015, available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/lung\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf)
- <sup>59</sup> ALA, Providing Guidance on Lung Cancer Screening To Patients and Physicians, April 23, 2012, accessed 29/03/2015, available at <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines/lung-cancer-screening.pdf>
- <sup>60</sup> Detterbeck F, Mazzone P, Naidich D, Bach P. Screening for Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143:78–92
- <sup>61</sup> ASCO, The Role of Computed Tomography (CT) Screening for Lung Cancer, accessed 29/3/2015, available at [http://www.instituteforquality.org/sites/instituteforquality.org/files/lc\\_screening\\_slides\\_5.20.12.pdf](http://www.instituteforquality.org/sites/instituteforquality.org/files/lc_screening_slides_5.20.12.pdf)



- 
- <sup>62</sup> Jaklitsch M, Jacobson F, Austin J, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:33-8
- <sup>63</sup> Soubani A. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Postgrad Med J*. 2008 ; 84 (995): 459 - 466
- <sup>64</sup> Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29
- <sup>65</sup> Wagnetz U, Menezes RJ, Boerner S, et al. CT screening for lung cancer: implication of lung biopsy recommendations. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:351-8
- <sup>66</sup> dos Santos Silva I, De Stavola B, Pizzi C, et al. Cancer incidence in professional flight crew and air traffic control officers: disentangling the effect of occupational versus lifestyle exposures. *Int J Cancer* 2013;132:374-84
- <sup>67</sup> Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. accessed 10/5/2015 Available at <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=030909156X>
- <sup>68</sup> Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, et al. An actuarial analysis shows that offering lung cancer screening as an insurance benefit would save lives at relatively low cost. *Health Aff (Millwood)* 2012;31:770-9