



**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ  
ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ.ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ  
ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ .ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΜΗ ΕΓΧΕΙΡΗΣΙΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ –  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

**ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:ΚΟΝΤΟΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ**

**ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ:ΚΙΤΡΟΥ ΜΙΧΑΛΗΣ**

**ΠΑΤΡΑ 2014**

**ΣΤΟΝ ΠΑΤΕΡΑ ΜΟΥ**

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΗ ΕΓΧΕΙΡΙΣΙΜΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ  
ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ - ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	<i>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</i>
Οι αεροφόροι οδοί .....	6
Οι ανώτερες αεροφόροι οδοί .....	6
Οι κατώτερες αεροφόροι οδοί.....	6
Φυσιολογικά ανατομικά στοιχεία του πνεύμονα .....	8
Διάμεσος Συνδετικός Ιστός.....	8
Πνευμονικό λοβίδιο .....	8
Το πνευμονικό παρέγχυμα .....	9
Οι πνευμονικές κυψελίδες.....	10
Οι μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα.....	11
Η επιφανειακή τάση των κυψελίδων .....	12
Επιδημιολογία του καρκίνου .....	13
Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα .....	14
Πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα .....	17
Πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα.....	20
Μηχανισμοί ανοσίας.....	23
Κύτταρα και ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος .....	23
Λεμφοκύτταρα .....	24
Ανάπτυξη λεμφοκυττάρων .....	25
Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.....	26
Κυκλοφορία λεμφοκυττάρων .....	27
Οι κυτταροκίνες.....	27
Γενετική του καρκίνου.....	29
Κυτταρική βιολογία και καρκίνος.....	30
Παράγοντες καταστολής της ογκογένεσης .....	30
Παράγοντες επαγωγής της ογκογένεσης.....	31
Ιστολογική Ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα .....	32
Παθολογική ανατομία του καρκίνου του πνεύμονα .....	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	37
Θεραπεία του Καρκίνου του Πνεύμονα.....	37
Θεραπεία του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνεύμονα.....	37
Η Χημειοθεραπεία ως Θεραπευτική Επιλογή του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα .....	39
Ακτινοθεραπεία.....	42
Η Θεραπευτική Επιλογή του Συνδυασμού Χημειοθεραπείας – Ακτινοθεραπείας.....	44

Θεραπεία του Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνεύμονα .....	45
Ο καρκίνος του Πνεύμονα στους Ηλικιωμένους Ασθενείς .....	48
Η Επιλογή της Θεραπείας.....	50
Ο πόνος στον καρκίνο.....	53
Σύγχρονη θεραπευτική παρέμβαση στον καρκίνο .....	57
Νοσηλευτική προσέγγιση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα .....	64
Παράγοντες που Επηρεάζουν την Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Καρκίνο Πνεύμονα .....	68
Οργανική Καταπόνηση και Ποιότητα Ζωής.....	69
Ψυχοκοινωνική Καταπόνηση και Ποιότητα ζωής .....	73
Επίδραση της Θεραπείας στην Ποιότητα Ζωής των Ασθενών με Καρκίνο Πνεύμονα.....	77
Ακτινοθεραπεία καρκίνου πνεύμονα και ποιότητα ζωής καρκινοπαθόντων.....	78
Χημειοθεραπεία καρκίνου πνεύμονα και ποιότητα ζωής καρκινοπαθόντων .....	79

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Οι αεροφόροι οδοί

### ***Οι ανώτερες αεροφόροι οδοί***

Η μύτη έχει ουσιαστικές λειτουργίες. Οι τρίχες που υπάρχουν στο πρόσθιο τμήμα της, το κροσσωτό επιθήλιο και η βλέννα αποτελούν τα στοιχεία ενός αμυντικού μηχανισμού που μαζί με το εκτεταμένο λεμφικό δίκτυο απομακρύνουν εισπνεόμενα μικροσωμάτια και μικρόβια. Σημαντική είναι η συμβολή της μύτης στη θέρμανση και υγραποίηση του εισπνεόμενου αέρα. Οι αδενοειδείς εκβλαστήσεις και οι αμυγδαλές αποτελούν συγκεντρώσεις λεμφικού ιστού με ουσιαστική συμβολή στο αμυντικό σύστημα του αναπνευστικού συστήματος.

Νοσήματα των ανωτέρων αεροφόρων οδών συχνά προκαλούν γενικότερα προβλήματα στο αναπνευστικό σύστημα. Το κοινό κρυολόγημα είναι δυνατό να επιπλακεί με πνευμονία, η αλλεργική ρινίτιδα συχνά προηγείται του βρογχικού άσθματος, η ύπαρξη φλεγμονής των παραρρινικών κόλπων του προσώπου αποτελεί αιτία δημιουργίας βρογχιεκτασιών και τέλος σε παθήσεις του ρινοφάρυγγα, η αδυναμία κατάποσης ή η απώλεια του αντανακλαστικού του βήχα προκαλούν πνευμονίες από εισρόφηση.

Η αδυναμία των μυών του ρινοφάρυγγα να διατηρήσουν ανοιχτές τις αεροφόρους οδούς κατά τη διάρκεια του ύπνου αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο της παθογένειας του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο.

Το βράχος της φωνής αποτελεί σημείο πάθησης των φωνητικών χορδών ή προσβολής του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου από νεοπλασίες του πνεύμονα ή του τραχήλου. Το βράχος της φωνής που διαρκεί πάνω από τρεις εβδομάδες πρέπει να είναι αντικείμενο λεπτομερούς έρευνας.

### **Οι κατώτερες αεροφόροι οδοί**

Αυτές αποτελούνται από την τραχεία, τους δύο στελεχιαίους, τους λοβαίους και τους 19 τμηματικούς (ή 3<sup>ης</sup> τάξης) βρόγχους και το σύνολο των προοδευτικών διακλαδώσεων τους μέχρι και των τελικών βρογχιολίων. Ο αριθμός των διακλαδώσεων μέχρι να φθάσουμε στα τελικά βρογχιόλια εξαρτάται από την πνευμονική περιοχή έτσι στα βρογχιόλια του άνω λοβού φθάνουμε με 15 διακλαδώσεις, ενώ στη γλωσσίδα απαιτούνται 25 διακλαδώσεις.

Από τα ονόματα των τμηματικών βρόγχων χαρακτηρίζονται και τα αντίστοιχα πνευμονικά τμήματα. Η διαίρεση του πνεύμονα σε τμήματα παρέχει βάση για την καλύτερη αντίληψη της παθοφυσιολογίας διαφόρων πνευμονικών νοσημάτων

και βοηθάει στη διάγνωση και στη χειρουργική τους θεραπεία.

Τα τοιχώματα των λοβαίων και των τμηματικών βρόγχων έχουν χόνδρινο σκελετό, ο οποίος εμποδίζει μερικώς τη σύμπτωση των τοιχωμάτων τους, ιδίως κατά τη διάρκεια βίαιης εκπνοής. Τα τελικά βρογχιόλια έχουν διάμετρο μικρότερη του 1mm. Αυτά διαιρούνται στα αναπνευστικά βρογχιόλια I, II και III τάξης. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια δεν έχουν κροσσωτά κύτταρα στο επιθήλιο τους, και στα τοιχώματά τους αρχίζουν να παρουσιάζονται κυψελίδες. Αυτά καταλήγουν στους αναπνευστικούς πόρους και τους αναπνευστικούς σάκους, τα τοιχώματα των οποίων είναι γεμάτα από κυψελίδες. Τελική αναπνευστική μονάδα ή αναπνευστικό βοτρυδίο ονομάζουμε όλους τους σχηματισμούς που υπάρχουν μετά από το τελικό βρογχιόλιο. Πνευμονικό λοβίδιο ονομάζουμε το άθροισμα τελικών βρογχιολίων, το οποίο ποικίλει σε κάθε πνευμονικό λοβίδιο.

Η τραχεία έχει διάμετρο 2,5 cm. Η ολική διάμετρος των τελικών βρογχιολίων είναι πολλαπλάσια, επειδή κάθε πνεύμονας έχει 35.000 περίπου τελικά βρογχιόλια διαμέτρου 5-1 mm. Είναι επόμενο οι αντιστάσεις στη ροή του αέρα να είναι πιο μεγάλες στην τραχεία και τους μεγάλους βρόγχους· αντίθετα στα βρογχιόλια, όπου η ροή του αέρα είναι βραδεία και γραμμική, οι αντιστάσεις είναι μικρές. Οι αεροφόροι οδοί, μέχρι των τελικών βρογχιολίων, καλύπτονται από κροσσωτό επιθήλιο. Οι κροσσοί του επιθηλίου σκεπάζονται από ένα στρώμα βλέννας, που με τις κινήσεις τους μετατοπίζεται προς την τραχεία. Σε φυσιολογικά άτομα υπολογίστηκε ότι αποβάλλονται και καταπίνονται κάθε μέρα 80-100 ml βλέννας. Με τον τρόπο αυτό απομακρύνονται μηχανικά και διάφορα σωματίδια. Η βλέννα δεν παρέχει μόνο μηχανική προστασία, αλλά με τα μακροφάγα και τις ανοσοσφαιρίνες (IgA) που περιέχει προστατεύει τον πνεύμονα από λοιμώξεις. Η βλέννα εκκρίνεται από τους βλεννογόνους αδένες των μεγάλων βρόγχων. Στους πιο μικρούς βρόγχους παράγεται από τα καλυκοειδή (globet) κύτταρα που βρίσκονται μεταξύ των κυττάρων του κροσσωτού επιθηλίου.

Μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων υπάρχουν και νευροεπιθηλιακά σωματίδια, τα κύτταρα του Kulshitzky, που εκκρίνουν αγγειοκινητικές ουσίες. Τέλος στους βρόγχους υπάρχει και πλούσιο δίκτυο αισθητικών νευρικών ινών, που σχηματίζουν και τους διάφορους υποδοχείς.

Κάτω από τον βλεννογόνο των βρόγχων υπάρχει λεμφικός ιστός που μοιάζει ιστολογικός με τις πλάκες του Peyer του εντέρου. Εκεί παράγονται ανοσοσφαιρίνες που εκκρίνονται στον αυλό των βρόγχων, αλλά και λεμφοκύτταρα απαραίτητα για τη

δειγματοληψία και την αναγνώριση των αντιγόνων. Το οπίσθιο τοίχωμα της τραχείας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες, οι οποίες συνδέουν τους χόνδρους της. Οι λείες μυϊκές ίνες συνεχίζονται στα τοιχώματα των βρόγχων και των βρογχιολίων, και υπό την επίδραση του πνευμονογαστρικού παρουσιάζουν τόνο. Ο τόνος ρυθμίζει τις διαστάσεις των αεροφόρων οδών, έτσι ώστε να επιτυγχάνονται οι ελάχιστες δυνατές αντιστάσεις τους με τον ελάχιστο νεκρό χώρο. Η αύξηση του τόνου των λείων μυϊκών ινών προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών. Στο βρογχικό άσθμα και στη χρόνια βρογχίτιδα η συνεχής σύσπαση των λείων μυϊκών ινών οδηγεί και σε υπερτροφία της μυϊκής στιβάδας των βρόγχων.

### **Φυσιολογικά ανατομικά στοιχεία του πνεύμονα**

#### ***Διάμεσος Συνδετικός Ιστός***

Ο διάμεσος συνδετικός ιστός του πνεύμονα είναι ένα δίκτυο από συνεκτικό ιστό που αποτελεί ένα είδος σκελετού, ο οποίος στηρίζει τα λειτουργικά ανατομικά στοιχεία του πνεύμονα (κυψελίδες, αγγεία, βρογχιόλια, νεύρα) που συνοδεύονται από ένα εκτεταμένο δίκτυο διάμεσου ινώδους συνεκτικού ιστού. Ο διάμεσος αυτός συνεκτικός ιστός που συνοδεύει και στηρίζει τα λειτουργικά στοιχεία του πνεύμονα είναι:

1. Ο αξονικός περιβρογχοαγγειακός συνδετικός ιστός που συνοδεύει τους βρόγχους και τα μεγαλύτερα αγγεία του πνεύμονα που βρίσκονται στην περιοχή των πυλών του πνεύμονα.
2. Το περιλοβιδιακό σύστημα συνδετικού ιστού: Εδώ ανήκουν τα διαφράγματα των πνευμονικών λοβιδίων και συνδετικός ιστός γύρω από τις κυψελίδες.
3. Ο περιφερικός συνδετικός ιστός του πνεύμονα που βρίσκεται αμέσως κάτω και σε επαφή με το περισπλάχνιο πέταλο του υπεζωκότα.

Τα τρία συστήματα έχουν εκτεταμένη σύνδεση μεταξύ τους.

#### ***Πνευμονικό λοβίδιο***

Το πνευμονικό λοβίδιο αποτελεί τη μικρότερη ανατομική μονάδα του πνεύμονος που αφορίζεται από συνδετικό ιστό, τα λοβιδιακά διαφράγματα. Έχει σχήμα πολυεδρικό και μέγεθος που κυμαίνεται από 1-2,5 εκ. Τα λοβιδιακά διαφράγματα είναι πολύ λεπτά και, όταν είναι φυσιολογικά, έχουν πάχος 100-200 μm (0,1-0,2 χιλ.), ώστε μόλις διακρίνονται με την τεχνική της υψηλής διακριτικότητας, χάρη στη σχετικά μεγάλη απορρόφηση της ακτινοβολίας που παρουσιάζουν σχετικά



με την αεροπλήθεια του πνευμονικού παρεγχύματος που τα περιβάλλει. Η αναγνώριση τους είναι πολύ ευκολότερη στο ανατομικό παρασκεύασμα, ιδιαίτερα στην περιφέρεια του πνεύμονα κοντά στον υπεζωκότα και στις πλευροδιαφραγματικές γωνίες. Σε παθολογικές καταστάσεις όμως, όπως στο πνευμονικό οίδημα του διάμεσου ιστού, σε φλεγμονώδεις και νεοπλασματικές παθήσεις, υπάρχει σημαντική πάχυνση των μεσολοβίδιων διαφραγμάτων. Στα μεσολοβίδια αυτά διαφράγματα βρίσκονται λεμφικά αγγεία και φλεβίδια που, όταν διογκωθούν, όπως σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, με κλασικό παράδειγμα τη μιτροειδική στένωση, τα διαφράγματα αυτά γίνονται εύκολα ορατά (γραμμές του Kerley). Τα μεσολοβίδια διαφράγματα, όπως είδαμε, αποτελούν μέρος του διάμεσου ιστού του πνεύμονα. Όταν βρίσκονται περιφερικά, καταλήγουν στο περισπλάχιο πέταλο του υπεζωκότα.

Ο κεντρικός άξονας του λοβιδίου αποτελείται από το πνευμονικό αρτηρίδιο, από μικρό κλάδο της βρογχικής αρτηρίας και το τελικό βρογχιόλιο. Η εγκάρσια διάμετρος του πνευμονικού αρτηριδίου και του τελικού βρογχιολίου είναι περίπου 0,2 χιλ. Τα πνευμονικά φλεβίδια και τα μικρά λεμφικά αγγεία βρίσκονται στα λοβιδιακά διαφράγματα. Το τελικό βρογχιόλιο είναι ο τελευταίος βρογχικός κλάδος που περιέχει κροσσωτό επιθήλιο και αποτελεί αεροφόρο αγωγό χωρίς κυψελίδες. Το πνευμονικό λοβίδιο αποτελείται από 3-15 μικρότερες ανατομικές μονάδες, τα βοτρυδία, στα οποία καταλήγει το αναπνευστικό επιθήλιο και περιέχει στο τοίχωμα του κυψελίδες. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια, που αποτελούν την έδρα του συχνού κεντρολοβιδιακού εμφυσήματος των καπνιστών, ανάλογα με τη διάταξή τους κατά τη διακλάδωση που παρουσιάζουν, χαρακτηρίζονται ως αναπνευστικά βρογχιόλια 1<sup>ης</sup>, 2<sup>ης</sup> ή 3<sup>ης</sup> τάξεως. Το μέγεθος ενός βοτρυδίου είναι περίπου 6-10χιλ. Τα λοβιδιακά διαφράγματα που αποτελούν μέρος του συστήματος του περιφερικού διάμεσου συνδετικού ιστού καταλήγουν, όταν βρίσκονται περιφερικά στον υπο-υπεζωκοτικό συνδετικό ιστό, κάτω από το περισπλάχιο πέταλο που καλύπτει την επιφάνεια του πνεύμονα. Στο τοίχωμα των διαφραγμάτων, βρίσκονται τα πνευμονικά φλεβίδια και μικρά λεμφικά αγγεία. Το κεντρικό τμήμα του λοβιδίου που αποτελείται από το κεντρικό αρτηρίδιο, το τελικό βρογχίδιο και τον κλάδο της βρογχικής αρτηρίας εμφανίζεται με μορφή τελείας ή ως μικρή διακλάδωση.

### ***Το πνευμονικό παρέγχυμα***

Το πνευμονικό παρέγχυμα του λοβιδίου που βρίσκεται μεταξύ άξονα και του λοβιδιακού διαφράγματος αποτελείται από τις κυψελίδες και τα τριχοειδή αγγεία και

ένα λεπτό δίκτυο από συνδετικό ιστό.

### **Οι πνευμονικές κυψελίδες**

Ο αέρας και το αίμα συναντώνται στις κυψελίδες, όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων. Η διάχυση των αερίων γίνεται μέσα από την τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη, η οποία αποτελείται από τέσσερα βασικά ανατομικά στοιχεία:

1. Το κυψελιδικό επιθήλιο και η βασική του μεμβράνη. Το επιθήλιο αποτελείται από δύο κυρίως τύπους κυττάρων. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου I είναι μεγάλα επίπεδα κύτταρα που καλύπτουν πάνω από 90% της επιφάνειας των κυψελίδων· είναι κύτταρα υψηλής διαφοροποίησης που δεν πολλαπλασιάζονται, και λόγω της μεγάλης επιφάνειας και του μικρού πάχους είναι τρωτά και καταστρέφονται από διάφορα παθογόνα αίτια που τα προσβάλλουν από το αίμα ή τον αέρα. Τα τύπου II πνευμονοκύτταρα είναι μικρά κύτταρα και, μολονότι είναι περισσότερα από τα τύπου I, καλύπτουν μόνο το 7% της επιφάνειας των κυψελίδων. Περιέχουν στο κυτταρόπλασμα τους τα στιβαδωτά σωματίδια (lamellated bodies) που περιέχουν επιφανειοδραστικές ουσίες (surfactant). Τα κύτταρα αυτά αναπλάθουν το επιθήλιο των κυψελίδων εφόσον καταστραφεί. Τέλος τα τύπου III πνευμονοκύτταρα (brush cells) είναι όμοια με κύτταρα που βρίσκονται στους βρόγχους.
2. Το ενδοθήλιο και η βασική μεμβράνη. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών είναι αποπεπλατυσμένα και καταλαμβάνουν έκταση αντίστοιχη των πνευμονοκυττάρων τύπου I. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτός της παθητικής τους συμμετοχής στην ανταλλαγή των αερίων μετέχουν και σε σημαντικές άλλες διεργασίες. Συνδέονται μεταξύ τους χαλαρά, ώστε να επιτρέπουν διακίνηση υγρών και κρυσταλλοειδών.
3. Ο διάμεσος χώρος μεταξύ της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου και του ενδοθηλίου είναι σημαντικός για την ανταλλαγή των αερίων. Αυτός αποτελείται από ένα «λεπτό τμήμα» που καλύπτει το κυρτό τμήμα της επιφάνειας των τριχοειδών, μέσα από το οποίο γίνεται η ανταλλαγή των αερίων και υγρών, και από ένα άλλο παχύτερο που στη σύνθεσή του περιλαμβάνει ελαστικές και κολλαγόνες ίνες.
4. Το κυψελιδικό επιθήλιο καλύπτεται από επιφανειοδραστική ουσία, η οποία εκκρίνεται από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II. Κυψελιδικά μακροφάγα υπάρχουν

συχνά στην ελεύθερη επιφάνεια των κυψελίδων.

Ένα πυκνό σύστημα κολλαγόνων και ελαστικών ινών αρχίζει από τις κυψελίδες και συνεχίζεται κεντρικώς περιβάλλοντας τους βρόγχους και τα αγγεία. Περιφερικώς συνέχεται με τον υπεζωκότα και συμβάλλει στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα. Οι τελικές αναπνευστικές μονάδες επικοινωνούν μεταξύ τους με τους κυψελιδικούς πόρους του Kohn και τις διόδους του Lambert. Οι πρώτοι συνδέουν κυψελίδες, οι δίοδοι των Lambert συνδέουν αναπνευστικά και τελικά βρογχιόλια ή και μεγαλύτερους βρόγχους μεταξύ τους. Οι επικοινωνίες αυτές αποτελούν διόδους παράπλευρου αερισμού.

### **Οι μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα**

Με τη συστολή των εισπνευστικών μυών, την κάθοδο του διαφράγματος και την έκπτυξη του θώρακα αναπτύσσεται αρνητική ενδοθωρακική πίεση που διατείνει τους πνεύμονες και προκαλεί την είσοδο του αέρα μέσα στον θώρακα. Η σχέση μεταξύ της πίεσης που προκαλεί τη διάταση του πνεύμονα (ονομάζεται διαπνευμονική και μετριέται με καθετήρα που τοποθετείται στον οισοφάγο) και του όγκου του αέρα που εισέρχεται στον πνεύμονα περιγράφεται από τη στατική καμπύλη διαπνευμονικής πίεσης-πνευμονικού όγκου. Το σχήμα της καμπύλης αυτής είναι σιγμοειδές, πράγμα που σημαίνει ότι η διαπνευμονική πίεση που απαιτείται για να εισέλθει ένας συγκεκριμένος όγκος αέρος είναι πολύ μικρότερη (όταν η αναπνοή αρχίζει από ένα επίπεδο κοντά στη FRC) από την πίεση που απαιτεί η είσοδος του ίδιου όγκου αέρα σ' έναν πνεύμονα ο οποίος έχει διαταθεί σημαντικά από προηγούμενη είσοδο αέρα. Κοντά στην TLC απαιτούνται ιδιαίτερα μεγάλες διαπνευμονικές πιέσεις ακόμη και για την είσοδο μικρής ποσότητας αέρα.

Η στατική καμπύλη πίεσεως-όγκου χαρακτηρίζεται από την κλίση της, δηλαδή από το πηλίκιο της μεταβολής του όγκου προς τη μεταβολή της πίεσης (AV/AP), το οποίο ονομάζουμε πνευμονική ενδοτικότητα (compliance). Η ακριβής όμως θέση της καμπύλης σε σχέση με τις συντεταγμένες του όγκου και της πίεσης δίνεται από την πίεση ελαστικής επαναφοράς (elastic recoil pressure, Pst,L) ενός συγκεκριμένου πνευμονικού όγκου. Ο όγκος αυτός είναι συνήθως η TLC ή τα 80% της TLC.

Η ενδοτικότητα είναι αυξημένη στο εμφύσημα (μικρότερη πίεση απαιτείται για τη διάταση του πνεύμονα) και ελαττωμένη στις διάμεσες πνευμονικές ινώσεις και στο πνευμονικό οίδημα. Το αντίθετο συμβαίνει με την Pst,L.

## **Η επιφανειακή τάση των κυψελίδων**

Η επιφανειακή τάση που αναπτύσσεται στα τοιχώματα φυσαλίδων προκαλεί την ελάττωση της διαμέτρου αυτών. Ο πνεύμονας αποτελείται από τελικές αναπνευστικές μονάδες και τις κυψελίδες τους που έχουν διαφορετικές διαμέτρους. Οι δυνάμεις επιφανειακής τάσης τείνουν να προκαλέσουν την κένωση των μικρών κυψελίδων, τη σύμπτωση των τοιχωμάτων τους και τη συγκέντρωση του αέρα σε μεγάλους χώρους. Κάτω από τις συνθήκες αυτές ο πνεύμονας θα ήταν αδύνατο να εκπτυχθεί και η ανταλλαγή των αερίων θα ήταν αδύνατη.

Το επιθήλιο των πνευμονικών κυψελίδων καλύπτεται από επιφανειοδραστικές ουσίες που εξισορροπούν τις δυνάμεις επιφανειακής τάσης και προλαμβάνουν τη σύμπτωση του πνεύμονα. Οι ουσίες είναι λιποπρωτεΐνες (dipalmitoyl lecithin κυρίως) και εκκρίνονται από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II μέσα στη λεπτή στιβάδα υγρού, η οποία σκεπάζει την επιφάνεια των κυψελίδων που έρχεται σε επαφή με τον αέρα. Καταλαμβάνουν την ελεύθερη επιφάνεια του υγρού και σχηματίζουν ένα συνεχές επίστρωμα πάχους ενός μορίου. Επιφάνειες υγρών που καλύπτονται από surfactant παρουσιάζουν το φαινόμενο της υστέρησης, δηλαδή η ελάττωση της επιφανειακής τάσης που επιφέρουν οι ουσίες αυτές γίνεται μεγαλύτερη, αν προηγηθεί μία παροδική αύξηση της επιφάνειας που καλύπτουν. Οι δυνάμεις ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα καθορίζονται από τις ελαστικές δυνάμεις που ασκούν οι πνευμονικοί ιστοί και από τις επιφανειοδραστικές ουσίες του πνεύμονα. Στον πνεύμονα που είναι γεμάτος με αέρα παρατηρούμε το φαινόμενο της υστέρησης: Μεγαλύτερες δυνάμεις απαιτούνται για την έκπτυξη του πνεύμονα κατά την εισπνοή από ότι κατά την εκπνοή. Δηλαδή η δύναμη ελαστικής επαναφοράς για τον ίδιο όγκο είναι μεγαλύτερη κατά την εισπνοή και μικρότερη κατά την εκπνοή. Όταν ο πνεύμονας είναι γεμάτος με φυσιολογικό ορό το surfactant εξουδετερώνεται και δεν παρατηρείται υστέρηση.

Η συμβολή των ελαστικών δυνάμεων των πνευμονικών ιστών και του surfactant στη διαμόρφωση της πνευμονικής ενδοτικότητας διαφέρουν σε μικρούς και μεγάλους πνευμονικούς όγκους. Όταν οι διαστάσεις του πνεύμονα είναι μικρές, οι επιφανειοδραστικές ουσίες καθορίζουν τη δύναμη ελαστικής επαναφοράς, ενώ όταν ο πνεύμονας διαταθεί, επικρατούν οι ιστικές δυνάμεις ελαστικότητας.

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών οφείλεται σε έλλειψη surfactant και αναπτύσσεται σε πρόωρα νεογνά. Αυτό χαρακτηρίζεται από

εκτεταμένες ατελεκτασίες, ελαττωμένη ενδοτικότητα και βαριά υποξυγοναιμία που είναι ανθεκτική στην οξυγονοθεραπεία. Ιστοπαθολογικώς, ο πνεύμονας χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες ατελεκτασίες. Πολλοί κυψελιδικοί πόροι είναι ανοιχτοί και περιέχουν πρωτεϊνικές ουσίες (υαλοειδείς μεμβράνες) που προέρχονται από τα λευκώματα του πλάσματος. Τελευταία, στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης χορηγούνται και επιφανειοδραστικές ουσίες.

Στους ενήλικες, για την ικανοποιητική λειτουργία των επιφανειοδραστικών ουσιών, ο πνεύμονας πρέπει περιοδικά να διατείνεται. Αυτό δεν συμβαίνει σε άτομα με επιπλόαιες αναπνοές (κατακλιμένα ηλικιωμένα άτομα, εγχειρήσεις άνω κοιλίας), στα οποία εμφανίζονται ατελεκτασίες στα κατώτερα πνευμονικά τμήματα. Η διακοπή της πνευμονικής κυκλοφορικής (πνευμονική εμβολή) προκαλεί επίσης ατελεκτασίες από την απώλεια του surfactant.

### **Επιδημιολογία του καρκίνου**

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μια από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Το 2004 στην Ευρώπη τέθηκε η διάγνωση του καρκίνου σε 2886800 περιστατικά, εκ των οποίων τα 1711000 κατέληξαν. Ο πιο συχνός τύπος καρκίνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (381500 ασθενείς ή 13.2% των περιστατικών), ακολούθως ο καρκίνος του παχέως εντέρου (376400 ασθενείς ή 13% των περιστατικών) και ο καρκίνος του μαστού (370100 ασθενείς ή 12.8% των περιστατικών) (Boyle, and Ferlay, 2005). Ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν επίσης και η πρώτη αιτία θανάτου (341800 ασθενείς ή 20% των περιπτώσεων), με δεύτερη τον καρκίνο του παχέως εντέρου (203700 ασθενείς ή 11.9% των περιπτώσεων). Τρίτη αιτία θανάτου ο καρκίνος του στομάχου (137900 ασθενείς ή 8.1% των περιπτώσεων) και τέταρτη ο καρκίνος του μαστού (129900 ασθενείς ή 7.6% των περιπτώσεων). Ο πιο συχνός τύπος καρκίνου στους άνδρες ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (298600 περιστατικά ή ποσοστό 19.4%) με δεύτερο τον καρκίνο του προστάτη (237800 περιστατικά ή ποσοστό 15.5%), ενώ στις γυναίκες ο καρκίνος του μαστού (370100 περιστατικά ή ποσοστό 27.4%) με δεύτερο τον καρκίνο του παχέως εντέρου (179200 περιστατικά ή ποσοστό 13.25%) (Boyle, and Ferlay, 2005).

Στις ΗΠΑ η Αμερικάνικη Εταιρεία Καρκίνου βασιζόμενη σε δεδομένα του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI) και του Εθνικού Κέντρου Στατιστικών Υγείας (NCHS) υπολόγισε ότι το 2003 θα τεθεί η διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα σε 1334100 περιστατικά και 556500 ασθενείς θα αποβιώσουν ενώ το 2004 τέθηκε η

διάγνωση σε 1368030 νέα περιστατικά και 563700 ασθενείς απεβίωσαν. Μεταξύ των ανδρών ο καρκίνος του προστάτη, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελούν το 55% από όλες τις περιπτώσεις καρκίνου, ενώ μεταξύ των γυναικών οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου (55% όλων των περιπτώσεων) είναι του μαστού, των πνευμόνων, του παχέος εντέρου και του ορθού (Jemal et al., 2003). Στη δεκαετία του 1990 είχαμε μια πτώση στα ποσοστά θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα και στα δύο φύλα ενώ η επίπτωση της νόσου σταθεροποιείται και υπολογίζεται ότι σε 10-15 χρόνια θα είναι η ίδια. Παρόλα αυτά οι γυναίκες εκπροσωπούνται σε μεγαλύτερο βαθμό μεταξύ των νεαρών ασθενών και η επιβίωση είναι καλύτερη σε σχέση με αυτή των ανδρών ανεξάρτητα από το στάδιο (Jennifer et al., 2005; Jemal et al., 2004).

Το βρογχογενές καρκίνωμα αποτελείται από διάφορους υποτύπους εκ των οποίων το μικροκυτταρικό, το πλακώδες, το μεγαλοκυτταρικό και το αδενοκαρκίνωμα αποτελούν το 99%. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Προγράμματος Παρακολούθησης Επιδημιολογίας και Αποτελεσμάτων (SEER) του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ μέχρι πρόσφατα τα πλακώδη καρκινώματα ήταν πιο συχνά μεταξύ των ανδρών παρόλο που παρατηρείται μια άνοδος των αδενοκαρκινωμάτων τα τελευταία δέκα χρόνια, ενώ τα αδενοκαρκινώματα ήταν πιο συχνά μεταξύ των γυναικών. Οι ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και το αδενοκαρκίνωμα είχε την καλύτερη πρόγνωση. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με MMΚΠ και στάδιο III ή μεγαλύτερο ήταν χαμηλότερη από 10% ενώ σε ασθενείς σταδίου I ήταν πάνω από 40%.

### **Αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα**

Η επιδημιολογία αποτελεί το θεμέλιο της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης των ασθενειών. Οι επιδημιολογικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται για να εντοπίσουν την εμφάνιση μιας νόσου, για να περιγράψουν την φυσική της ιστορία, και να καθορίσουν τα χαρακτηριστικά της. Στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, στατιστικές μελέτες με αντικείμενο τη θνησιμότητα έχουν επιβεβαιώσει την κλινική εντύπωση, ότι η νόσος έγινε πιο συχνή κατά τη διάρκεια του πρώτου ήμισυ του εικοστού αιώνα. Επιδημιολογικές μελέτες από το 1950 και μετά, έχουν συνδέσει το κάπνισμα με τον καρκίνο του πνεύμονα (Alberg and Samet, 2003). Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σε συνδυασμό με την κατανόηση των μηχανισμών καρκινογένεσης έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα προκαλεί καρκίνο.

Στα τέλη του εικοστού αιώνα ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελούσε μία από τις πρώτες αιτίες θανάτου παγκοσμίως (Jett and Midthun, 2004). Στις αρχές του αιώνα αποτελούσε μία σπάνια νόσο, όμως η έκθεση σε νέους αιτιολογικούς παράγοντες σε συνδυασμό με τις διαφορετικές συνήθειες και τρόπο ζωής οδήγησε σε μία από τις μεγαλύτερες πανδημίες. Παρόλο που η συνήθεια του καπνίσματος ήταν γνωστή και τους προηγούμενους αιώνες εντούτοις η πανδημία του καρκίνου του πνεύμονα ακολούθησε την εμφάνιση των βιομηχανοποιημένων τσιγάρων με εθιστικές ιδιότητες (Alberg and Samet, 2003). Εκτός από το τσιγάρο το οποίο αποτελεί την κύρια αιτία του καρκίνου του πνεύμονα υπάρχουν και άλλα αίτια εκ των οποίων ορισμένα δρουν συνεργικά με το τσιγάρο αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο. Ορισμένα από τα αίτια αυτά είναι τα εξής: το ραδόνιο, οι χρωμιούχες ενώσεις, το αρσενικό, ο αμίαντος, οι χλωρομεθυλαιθέρες, το νικέλιο, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, και τα καρκινογόνα που προέρχονται από καύσεις (Alberg and Samet, 2003).

Παρόλο που τα αίτια του καρκίνου του πνεύμονα είναι σχεδόν αποκλειστικά περιβαλλοντικά, εντούτοις υπάρχει μία σημαντική διαφορά στην ευαισθησία και στην αντίδραση στα εισπνεόμενα καρκινογόνα. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων και την ευαισθησία του κάθε οργανισμού στους παράγοντες αυτούς. Πολλοί παράγοντες κινδύνου ενοχοποιούνται για τον καρκίνο του πνεύμονα, για αυτό και είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τη σχετική συνεισφορά του κάθε παράγοντα στη συνολική εμφάνιση της νόσου.

Η μεθοδολογία του “κινδύνου που αποδίδεται στον πληθυσμό” (population attributable risk) λαμβάνει υπόψιν το μέγεθος του σχετικού κινδύνου, το οποίο σχετίζεται με την έκθεση μαζί με την πιθανότητα έκθεσης στο γενικό πληθυσμό. Λόγω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των παραγόντων κινδύνου, ο συνδιασμένος “κίνδυνος που αποδίδεται στον πληθυσμό” ( population attributable risk ) για τον καρκίνο του πνεύμονα μπορεί να ξεπεράσει το 100%. Στις Ηνωμένες Πολιτείες το κάπνισμα αποτελεί αίτιο του καρκίνου του πνεύμονα στο 90% των 23 περιπτώσεων, η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνα στο 9-15% των περιπτώσεων, το ραδόνιο στο 10% των περιπτώσεων ενώ η μόλυνση του περιβάλλοντος ενοχοποιείται για το 1-2% των περιπτώσεων (Alberg and Samet, 2003). Το κάπνισμα αποτελεί την κύρια αιτία του καρκίνου του πνεύμονα για αυτό και ευθύνεται για το 90% των περιπτώσεων. Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε καπνιστές είναι είκοσι φορές μεγαλύτερος. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται ανάλογα με τα χρόνια που

κάποιος καπνίζει, την ηλικία που αρχίζει να καπνίζει και τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζει (Alberg and Samet, 2003). Η πιθανότητα ανάπτυξης του καρκίνου του πνεύμονα ελαττώνεται μεταξύ των ατόμων που έχουν διακόψει το κάπνισμα σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι συνεχίζουν να καπνίζουν. Εντούτοις, ακόμα και 40 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των καπνιστών παραμένει αυξημένος συγκρητικά με τους μη καπνιστές.

Το παθητικό κάπνισμα επίσης αποτελεί αίτιο του καρκίνου του πνεύμονα (Alberg and Samet, 2003). Σχεδόν το ένα τέταρτο των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των μη καπνιστών υπολογίζεται ότι οφείλεται στο παθητικό κάπνισμα (Alberg and Samet, 2003). Αντικείμενο πολλών μελετών αποτέλεσε η σχέση των διαιτητικών συνηθειών και ειδικότερα η πρόσληψη αντιοξειδοτικών, με τον καρκίνο του πνεύμονα. Οι μελέτες αυτές στηρίχτηκαν στη θεωρία ότι οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες μπορούν να προστατέψουν το DNA από οξειδωτικές βλάβες και κατ' επέκταση από το καρκίνο του πνεύμονα (Alberg and Samet, 2003). Παρόλο που πολλές από τις έρευνες αυτές είχαν αντίθετα αποτελέσματα εντούτοις το γενικό συμπέρασμα είναι ότι άτομα, τα οποία καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες λαχανικών, έχουν λιγότερες πιθανότητες να νοσήσουν από καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με άτομα τα οποία καταναλώνουν μικρότερες ποσότητες λαχανικών. Παρόμοια, όμως λιγότερο σαφή, αποτελέσματα είχαν μελέτες των οποίων αντικείμενο τους αποτέλεσε η κατανάλωση φρούτων (Boyle, and Ferlay, 2005). Έρευνες σε επαγγελματικές ομάδες οι οποίες εκτίθενται σε μεγάλο βαθμό και για μεγάλο χρονικό διάστημα σε διάφορους παράγοντες στο χώρο εργασίας, έχουν προσφέρει πολλά στοιχεία σχετικά με τις καρκινογόνες ιδιότητες πολλών χημικών και φυσικών στοιχείων. Μεταξύ των καρκίνων που σχετίζονται με επαγγελματική έκθεση, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο συχνός (Alberg and Samet, 2003).

Επιδημιολογικές έρευνες σχετικά με τις καρκινογόνες ιδιότητες του αμιάντου χρονολογούνται από το 1950, παρόλο που προηγουμένως κλινικές ενδείξεις είχαν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι ο αμιάντος μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο του πνεύμονα (Alberg and Samet, 2003). Η νόσος εμφανίζεται πιο συχνά 30-35 χρόνια μετά την αρχική έκθεση στον αμιάντο. Ο κίνδυνος νόσησης αυξάνεται όσο αυξάνεται και η έκθεση (Alberg and Samet, 2003). Ο αμιάντος και το κάπνισμα αποτελούν ανεξάρτητους αιτιολογικούς παράγοντες του καρκίνου του πνεύμονα, όμως σε συνδυασμό δρουν συνεργικά και αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του



πνεύμονα εκθετικά. Το κάπνισμα αυξάνει τις πιθανότητες νόσησης επιτείνοντας την κατακράτηση ινών αμιάντου.

Η έκθεση σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας φαίνεται να προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα. Εντούτοις ο ρόλος των χαμηλών δόσεων ακτινοβολίας, ο οποίος είναι πιο σημαντικός για τους εργαζόμενους και το γενικό πληθυσμό, δεν έχει ακόμη εντελώς καθοριστεί. Οι επόμενοι δύο τύποι ακτινοβολίας, οι οποίοι ταξινομούνται ανάλογα με το βαθμό μεταφοράς ενέργειας τους είναι σημαντικοί για τον καρκίνο του πνεύμονα: α) ακτινοβολία χαμηλής γραμμικής ενεργειακής μεταφοράς (ακτίνες-X και ακτίνες-γ), β) ακτινοβολία υψηλής γραμμικής ενεργειακής μεταφοράς (νετρόνια και ραδόνιο). Η ακτινοβολία υψηλής ενεργειακής μεταφοράς προκαλεί μεγαλύτερο βαθμό ιονισμού από ότι η ακτινοβολία χαμηλής ενεργειακής μεταφοράς, για αυτό και η βιολογική βλάβη είναι μεγαλύτερη (Alberg and Samet, 2003).

Τα καρκινογόνα εξωτερικού χώρου (πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, αρσενικό, νικέλιο και χρώμιο) τα οποία αποτελούν προϊόντα καύσης μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνο του πνεύμονα. Τα καρκινογόνα εσωτερικού χώρου (προϊόντα καύσης από άνθρακα ή ξύλα) μπορούν επίσης να αποτελέσουν αίτιο της νόσου (Alberg and Samet, 2003). Εκτός των περιβαλλοντικών παραγόντων η κληρονομική προδιάθεση φαίνεται να έχει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα. Επιπρόσθετα με τους συγγενείς παράγοντες προηγούμενες χρόνιες μη θεραπευόμενες πνευμονικές βλάβες, μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία στον καρκίνο του πνεύμονα. Νοσήματα όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι πνευμοκονιώσεις και η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση έχουν συσχετιστεί με τον καρκίνο του πνεύμονα (Alberg and Samet, 2003). Αντίθετα με τις διάχυτες βλάβες που μπορεί να προκαλέσει η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση ο ρόλος της τοπικής χρόνιας ινωτικής βλάβης στην ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα σήμερα αμφισβητείται.

### **Πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα**

Η αρχαία ρήση “ΚΑΛΛΙΟΝ ΤΟ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΕΙΝ ΤΟΥ ΙΑΣΘΑΙ” που αποδίδεται στον Ιπποκράτη, είναι το σημαντικότερο εργαλείο στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Η ασθένεια του καρκίνου ελέγχεται και καθορίζεται κυρίως από το γενετικό υπόβαθρο που έχει το κάθε άτομο. Παρόλα αυτά δεν αναπτύσσουν καρκίνο όλοι οι άνθρωποι με γενετική προδιάθεση και αντίστροφα ο καρκίνος δύναται να παρουσιασθεί σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό (Smith et al., 2010). Πλέον είναι

ευρέως γνωστό πως ο αποδοτικότερος τρόπος να αποφευχθεί ο καρκίνος είναι η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και καθημερινότητας (Albrecht et al., 2008). Οι πιο σημαντικές οδηγίες για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα αναφέρονται παρακάτω και προέρχονται από τον Ευρωπαϊκό Κώδικα κατά του καρκίνου (Boyle et al., 2003).

Συνιστάται η πλήρης αποφυγή του ενεργητικού και παθητικού καπνίσματος και η διακοπή της συνήθειας για τα άτομα που καπνίζουν. Παγκόσμια, το 80% των περιπτώσεων του καρκίνου του πνεύμονα στους άντρες οφείλεται στο κάπνισμα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τις γυναίκες κυμαίνεται στο 50% (Ezzati et al., 2005a; 2005b). Εξαιτίας του καπνίσματος δημιουργούνται μεταλλάξεις στα γονίδια των κυττάρων του βλεννογόνου του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και επιγενετικές αλλαγές, ή χρωμοσωμικές ανακατατάξεις οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Επιπρόσθετα, υποβαθμίζεται ο αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού με αποτέλεσμα να μη μπορούν να καταπολεμηθούν τα παραγόμενα καρκινικά κύτταρα. Οι πιθανότητες ένας καπνιστής να αναπτύξει καρκίνο εξαρτώνται κυρίως από το φύλο, τη γενετική προδιάθεση, το χρόνο και τρόπο καπνίσματος. Αναφέρεται ότι το κάπνισμα είναι ο βασικός παράγοντας και αιτία ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα, που μπορεί να προληφθεί (Ezzati et al., 2005). Ακόμη κι όταν ένας καπνιστής σταματήσει τη συνήθεια του καπνίσματος μετά από χρόνια, θα έχει ευεργετικά αποτελέσματα ως προς την αποφυγή ανάπτυξης καρκίνου.

Η παχυσαρκία είναι η κυριότερη αιτία κινδύνου για χρόνιες ασθένειες μετά το κάπνισμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, σακχαρώδους διαβήτη και φυσικά του καρκίνου. Είναι πολύ σημαντικό να ελέγχεται το σωματικό βάρος και ο δείκτης μάζας/σώματος να διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα υπέρβαρα άτομα πρέπει να φροντίζουν για την ελάττωση του βάρους και η τακτική σωματική δραστηριότητα και οι υγιεινές διατροφικές συνήθειες βοηθούν στη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους. Μάλιστα, έχει επιβεβαιωθεί η σχέση αυξημένου κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα με τις μη φυσιολογικές τιμές μάζας σώματος (Body Mass Index), (Kabat and Wynder, 1992).

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ακολουθούνται οι ορθοί κανόνες υγιεινής και ασφάλειας στους χώρους εργασίας. Η αποφυγή ή ο περιορισμός της έκθεσης των εργαζομένων στους φυσικούς και στους χημικούς καρκινογόνους παράγοντες (όπως είναι τα ραδιοϊσότοπα, οι ακτινοβολίες, το αρσενικό, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες), αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο πρωτογενούς πρόληψης

του καρκίνου και ιδιαίτερα του καρκίνου του πνεύμονα (Brüske-Hohlfeld, 2009). Ο κίνδυνος ανάπτυξης του καρκίνου του πνεύμονα είναι ιδιαίτερα αυξημένος, όταν μέσω της εισπνοής εισέρχονται στο αναπνευστικό βλαβερά σωματίδια και χημικές ενώσεις.

Υπάρχουν πολλές μελέτες στις οποίες έχει εξετασθεί η σχέση μεταξύ σωματικής δραστηριότητας και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Είναι πλέον ευρέως γνωστό πως η σωματική δραστηριότητα, σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και μάλιστα σε περισσότερο ποσοστό στους άνδρες (Thune and Lund, 1997). Τα άτομα τα οποία ασκούνται τουλάχιστον 4 ώρες την εβδομάδα, έχουν πολύ λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν μικρόκυτταρικό καρκίνο, καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων και αδenoκαρκίνωμα στον πνεύμονα (Thune and Lund, 1997). Αρκετοί βιολογικοί παράγοντες συσχετίζονται με την σωματική δραστηριότητα και τη μείωση ανάπτυξης του καρκίνου του πνεύμονα. Μέσω της σωματικής δραστηριότητας βελτιώνονται οι πνευμονικές λειτουργίες, μειώνονται οι συγκεντρώσεις καρκινογόνων παραγόντων στους πνεύμονες, βελτιώνεται η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και δημιουργείται ενισχυμένη ικανότητα επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού (DNA, mRNA και σε επιγενετικό επίπεδο) (Emaus and Thune, 2011).

Η υιοθέτηση ενός υγιεινού διατροφικού προγράμματος αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους τρόπους πρόληψης του καρκίνου του πνεύμονα. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν πραγματοποιηθεί παγκόσμια πολλές μελέτες που σχετίζουν τις διατροφικές συνήθειες με τον καρκίνο του πνεύμονα. Συνοπτικά, η κατανάλωση λαχανικών, φρέσκων φρούτων, φυτικών ινών και ελαιολάδου συνδέεται άμεσα με τη μείωση του καρκίνου. Αυτό οφείλεται στο ότι τα φρούτα και λαχανικά περιέχουν αντιοξειδωτικά, βιταμίνες, φλαβονοειδή καθώς και άλλες φυσικές ουσίες που με πολλούς τρόπους εμποδίζουν την ανάπτυξη του καρκίνου. Επίσης, αξιοσημείωτη είναι η ελάττωση της κατανάλωσης του κόκκινου κρέατος, των κορεσμένων λιπών, των τεχνητά καπνισμένων τροφίμων και των βιομηχανικά επεξεργασμένων τροφίμων. Όταν αποφεύγονται τα παραπάνω στο καθημερινό διαιτολόγιο, ελαττώνεται σημαντικά ο κίνδυνος ανάπτυξης του καρκίνου του πνεύμονα (Kvåle et al., 1983; Lam et al., 2009).

Αν και οι περισσότερες ερευνητικές ομάδες έχουν εστιάσει στη σχέση καπνίσματος και ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα, είναι πλέον φανερό από τεκμηριωμένες ερευνητικές εργασίες πως η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα και ανάλογα με τον τύπο του ποτού (Pollack et al.,

1983). Παρόλα αυτά πρέπει να πραγματοποιηθούν και άλλες μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί ακόμα περισσότερο η σχέση κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του πνεύμονα (Bandera et al., 2001).

Επιπρόσθετα, η δευτερογενής πρόληψη βοηθά σημαντικά στη μείωση των περιστατικών με καρκίνο του πνεύμονα. Για αυτό πρέπει να διενεργούνται με πρόγραμμα οι κατάλληλες ιατρικές εξετάσεις και να πραγματοποιείται επίσκεψη σε ιατρό όταν παρατηρείται βραχνάδα, επίμονος βήχας, εξογκώματα, ανεξήγητη απώλεια βάρους, δυσκολία στη κατάποση, μη φυσιολογική αιμορραγία και κυρίως αιμόπτυση.

### **Πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα**

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στην Βόρειο Αμερική. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε και την αφορμή διενέργειας ερευνητικών πρωτοκόλλων με θέμα την προσυμπτωματική διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Για να γίνουν δεκτά τα αποτελέσματα μιας μελέτης θα πρέπει η μέθοδος της προσυμπτωματικής διάγνωσης να μειώνει τη θνησιμότητα. Στο παρόν στάδιο δεν υπάρχει σε καμία χώρα του κόσμου επίσημη σύσταση για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του πληθυσμού για καρκίνο του πνεύμονα συμπεριλαμβανομένων και των ομάδων υψηλού κινδύνου. Προηγούμενες εργασίες με αντικείμενο μελέτης την ακτινογραφία θώρακος είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα. Η αναφερόμενη συχνότητα των χαμένων διαγνώσεων ποικίλει σημαντικά στη βιβλιογραφία.

Σε μια αναφορά από το Mayo Lung Project 90% των περιφερικών νεοπλασιών ήταν ορατές εκ των υστέρων παρά το γεγονός ότι οι ακτινογραφίες είχαν εξεταστεί προηγουμένως από τρεις ειδικούς ιατρούς (ακτινολόγους και πνευμονολόγους), (Jett and Midthun, 2004). Σε μια άλλη μελέτη του Memorial Sloan Kettering Cancer Center τα δύο τρίτα των καρκινωμάτων ήταν ορατά εκ των υστέρων. Η μέση διάμετρος των χαμένων βλαβών σε μια μελέτη των Austin και συνεργατών ήταν 1,6 cm ενώ το διάστημα μέχρι και την τελική διάγνωση ήταν 10 μήνες (Jett and Midthun, 2004). Μια βλάβη 10mm ανιχνεύσιμη στην ακτινογραφία θώρακος συμβαίνει μετά από χρόνο διπλασιασμού 30 ενώ ο θάνατος συμβαίνει μετά από χρόνο διπλασιασμού 40 (Henschke, 2001). Οι Quekel και συνεργάτες έδειξαν ότι η βλάβη δεν ήταν δυνατό να ανευρεθεί στο 19% των ασθενών με μονήρη όζο, η μέση διάμετρος της χαμένης βλάβης ήταν 1,6 cm και η μέση καθυστέρηση μέχρι τη διάγνωση ήταν 472 μέρες (Quekel et al., 1999). Το γεγονός ότι 25% του πνευμονικού

παρεγχύματος στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος καλύπτεται από την καρδιά, το μεσοθωράκιο και το διάφραγμα περιορίζει σημαντικά τις πιθανότητες διάγνωσης. Συνοψίζοντας η ακτινογραφία θώρακα δεν αποτελεί ευαίσθητη μέθοδο για την πρώιμη διάγνωση ιδιαίτερα, όταν πρόκειται για νεοπλασίες κάτω των 2 cm.

Η πλέον υποσχόμενη απεικονιστική τεχνική στο παρόν στάδιο είναι η χαμηλής ακτινοβολίας ελικοειδής αξονική τομογραφία θώρακα. Διάφορες μελέτες από τρεις διαφορετικές ηπείρους, (Kaneko et al., 1996; Henschke et al., 1999; Sone et al., 2000; Sobue et al., 2002) έχουν δείξει ότι η ελικοειδής αξονική τομογραφία θώρακα είναι ικανή να εντοπίσει ένα μεγάλο ποσοστό καρκίνων του πνεύμονα σταδίου I. Με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα της μελέτης αξιολόγησης της χαμηλής ακτινοβολίας ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας από τη Mayo Clinic, που ξεκίνησε το 1999, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος με ελικοειδή αξονική τομογραφία μπορεί να εντοπίσει νεοπλασίες του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο με μέσο μέγεθος 15 mm. Κανένα ασφαλές συμπέρασμα δεν μπορεί να εξαχθεί σχετικά με τη θνησιμότητα (Swensen et al., 2003).

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan), η οποία βασίζεται στη δυνατότητα των νεοπλασματικών κυττάρων να προσλαμβάνουν μεγαλύτερη συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου (δεοξυγλυκόζη σεσημασμένη με φθόριο) από τα φυσιολογικά κύτταρα, αποτελεί αντικείμενο μελέτης σχετικά με το ρόλο της στον προσυμπτωματικό έλεγχο ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Τα κύτταρα των ταχέως αναπτυσσόμενων όγκων παρουσιάζουν αυξημένη γλυκόλυση, για το λόγο αυτό η συγκέντρωση της γλυκόζης μέσα στον όγκο είναι από 2,5-10 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς. Το γεγονός αυτό καθιστά δυνατή τη διάκριση των βλαβών. Παρόμοια πρόσληψη με τους νεοπλασματικούς ιστούς εμφανίζουν το μυοκάρδιο, ο εγκέφαλος και οι φλεγμονώδεις ιστοί. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων έχει συνολική ευαισθησία 96% και ειδικότητα 79% για τη διαφορική διάγνωση πνευμονικών όζων (Henschke, 2000). Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το υψηλό κόστος και η αδυναμία εντόπισης όζων κάτω των 7 mm.

Η βρογχοσκόπηση με αυτοφθορισμό αποτελεί μια επεμβατική μέθοδο πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα. Βασίζεται στη δυνατότητα του υποβλεννογόνιου χιτώνα να φθορίζει, όταν φωτιστεί με φως συγκεκριμένου φάσματος. Όταν το βρογχικό δέντρο φωτιστεί, ο φυσιολογικός ιστός εκπέμπει έντονο φθορίζον φως σε αντίθεση με τον παθολογικό. Πρόσφατα, μετά την εξέλιξη του συστήματος, έγινε εφεικτή η λήψη εικόνων οι οποίες απεικονίζουν την κακοήθη βλάβη ως περιοχή

με ερυθροειώδες χρώμα ενώ ο φυσιολογικός ιστός εμφανίζεται με πράσινο χρώμα (Bollinger et al.1998). Η μέθοδος αυτή μπορεί να εντοπίσει καρκίνο *in situ*, πάχυνση του επιθηλίου ή δυσπλασία. Η ευαισθησία της μεθόδου να προσδιορίζει τις περιοχές με καρκίνο *in situ* κυμαίνεται από 67-84% και η ειδικότητα της από 70-84%. Τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης έχουν δείξει ότι, η σχετική ευαισθησία της φθορίζουσας βρογχοσκόπησης έναντι της βρογχοσκόπησης με λευκό φως, πλεονεκτεί κατά 6,3 φορές στον εντοπισμό των ενδοεπιθηλιακών βλαβών και 2,7 φορές στον εντοπισμό των διηθητικών καρκινωμάτων (Lam et al., 1998).

Οι μοριακές μέθοδοι μπορούν να χρησιμεύσουν στην προσυμπτωματική διάγνωση ανιχνεύοντας σοβαρή δυσπλασία του βρογχικού επιθηλίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεοπλασία. Οι πρωιμότερες γενετικές αλλοιώσεις, οι οποίες συμβαίνουν στο βρογχικό επιθήλιο μπορούν να μελετηθούν στα πτύελα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, στις βρογχικές εκκρίσεις, σε ιστούς και στο αίμα. Οι γενετικές αλλαγές περιλαμβάνουν ενίσχυση ή υπερέκφραση ογκογονιδίων, διαγραφή ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή απώλεια της ογκοκατασταλτικής γενετικής έκφρασης (Minna et al., 1999).

Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα ανίχνευσης γενετικών αλλοιώσεων αποτελούν οι μεταλλάξεις του γονιδίου p53, οι οποίες σε μια μελέτη από το Mao και συνεργάτες ανιχνεύθηκαν σε πτύελα ένα χρόνο πριν τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα (Mao et al., 2000). Η ανίχνευση μεταλλάξεων των ras ογκογονιδίων σε πτύελα και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ατόμων μη διαγνωσμένων με καρκίνο του πνεύμονα αποτέλεσε κοινό συμπέρασμα πολλών μελετών (Ahrendt et al., 1999). Οι Belinsky και συνεργάτες, αφού μελέτησαν πτύελα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και πτύελα χρόνιων καπνιστών ή πρώην καπνιστών, απέδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης μεθυλίωσης του γονιδίου p16 και του καρκίνου του πνεύμονα (Belinsky, et al., 2002). Προχωρώντας ένα βήμα πιο μπροστά οι Kersting και συνεργάτες απέδειξαν ότι, η υπερμεθυλίωση του γονιδίου p16, μπορεί να προηγηθεί του καρκίνου σε χρόνιους καπνιστές, σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις του K-ras, που ανιχνεύονται μόνο στην παρουσία κλινικά ανιχνεύσιμης νόσου (Kersting et al., 2000).

Μελέτες, σχετικά με τη γενετική ανάλυση και τον πρώιμο προσδιορισμό του DNA του όγκου στο πλάσμα, καθώς και την πρώιμη ανίχνευση αντισωμάτων εναντίον του όγκου, βρίσκονται σε εξέλιξη.

## **Μηχανισμοί ανοσίας**

Η ικανότητα του οργανισμού να αντιδρά σε ουσίες ξένες προς αυτόν ονομάζεται ανοσία. Υπάρχουν δύο είδη ανοσίας: η μη ειδική ή φυσική ή έμφυτη αποτελούμενη από το δέρμα, τους βλεννογόνους, τα μακροφάγα, το συμπλήρωμα και τους φυσικούς φονείς, και η ειδική ή επίκτητη ή προσαρμοστική ανοσία την οποία αποτελούν τα αντισώματα, τα Τ και Β λεμφοκύτταρα και οι κυτοκίνες. Η επίκτητη ανοσία εμφανίζει ειδικότητα έναντι συγκεκριμένου παράγοντα και χαρακτηρίζεται από ενίσχυση της απάντησης σε επανειλημμένες επαφές με τον παράγοντα που την προκαλεί. Η ειδική ανοσιακή απάντηση μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις διαφορετικές φάσεις: α) αναγνώριση του αντιγόνου, β) ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, γ) εξάλειψη του αντιγόνου, δ) επιστροφή στην ομοιόσταση και διατήρηση μνήμης. Βασικές ιδιότητες της ειδικής ανοσίας είναι οι εξής: α) συγκεκριμενοποίηση- έκλυση μοναδικών απαντήσεων σε συγκεκριμένα αντιγόνα, β) ποικιλότητα-δυνατότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να απαντά σε μια μεγάλη ποικιλία αντιγόνων, γ) μνήμη-ενισχυμένη απάντηση σε επανειλημμένες εκθέσεις στα ίδια αντιγόνα, δ) ειδικότητα-ιδανική απάντηση σε διαφορετικούς τύπους αντιγόνων, ε) αυτοπεριορισμός-επιστροφή του ανοσοποιητικού συστήματος σε κατάσταση ομοιόστασης μετά από απάντηση σε καινούργια αντιγόνα, στ) ανοχή-δυνατότητα μη αντίδρασης στα ίδια τα αντιγόνα του οργανισμού (du Pasquier L., 2001; Silverstein, 2001).

## **Κύτταρα και ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος**

Τα κύτταρα τα οποία λαμβάνουν μέρος στην επίκτητη ανοσιακή απάντηση είναι τα αντιγονοειδικά λεμφοκύτταρα, τα φαγοκύτταρα και τα επικουρικά κύτταρα. Η ειδική αναγνώριση, αντίδραση και άμυνα απέναντι στο συγκεκριμένο εισβολέα επιτελείται από τα λευκά αιμοσφαίρια και από ορισμένα επικουρικά κύτταρα. Τα Τ λεμφοκύτταρα αποτελούν τον πυρήνα της άνοσης απάντησης μέσω μιας σειράς πολύπλοκων λειτουργιών οι οποίες είναι οι εξής: α) αναγνωρίζουν και καταστρέφουν μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων το “ξένο” για τον οργανισμό υλικό, β) βοηθούν τα Β λεμφοκύτταρα στην παραγωγή αντισωμάτων. γ) ρυθμίζουν την άνοση απάντηση και δ) ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα για να καταστρέψουν τους μικροοργανισμούς τους οποίους έχουν ήδη φαγοκυτταρώσει. Τα Β λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα. Τα φαγοκύτταρα περιλαμβάνουν τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα. Αφού ενδοκυτταρώσουν το συγκεκριμένο αντιγόνο το διασπών και τελικά το παρουσιάζουν στα λεμφοκύτταρα. Η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης διευκολύνεται,

όταν τα αντιγόνα είναι επενδυμένα με αντισώματα και στοιχεία του συμπληρώματος. Την κατηγορία των επικουρικών κυττάρων αποτελούν τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα κοκκιοκύτταρα, τα ιστιοκύτταρα, τα αιμοπετάλια και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

### **Λεμφοκύτταρα**

Τα λεμφοκύτταρα είναι τα μόνα κύτταρα τα οποία είναι ικανά να ξεχωρίζουν και να αναγνωρίζουν διαφορετικά αντιγόνα, γι' αυτό και είναι υπεύθυνα για τις δύο χαρακτηριστικές ιδιότητες της επίκτητης ανοσίας, τη μνήμη και την ειδικότητα. Αποτελούνται από διαφορετικές ομάδες, οι οποίες δε διαφέρουν μορφολογικά, έχουν όμως διαφορετικές ιδιότητες. Τα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται στο εμβρυικό ήπαρ και ακολούθως στο μυελό των οστών. Τα ώριμα Β λεμφοκύτταρα έχουν στην επιφάνεια τους μόρια ανοσοσφαιρίνης τα οποία λειτουργούν ως υποδοχείς αντιγόνων. Με την επίδραση των αντιγονικών ερεθισμάτων τα κύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται και μετατρέπονται σε πλασματοκύτταρα τα οποία παράγουν και εκκρίνουν αντισώματα.

Τα Τ λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται στο θύμο αδένα όπου μεταναστεύουν τα αρχέγονα κύτταρα από το μυελό των οστών κατά την εμβρυική ηλικία. Αφού εμφανίσουν υποδοχείς για αντιγόνα διαφοροποιούνται σε Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα τα οποία εκφράζουν τον δείκτη CD4 στην επιφάνεια τους και σε Τ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα τα οποία εκφράζουν τον δείκτη CD8. Τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα χωρίζονται σε δύο υποομάδες. Τα Th1 τα οποία προωθούν τις αντιδράσεις όψιμης υπερευαισθησίας και τα Th2 τα οποία παράγουν κυτταροκίνες που απαιτούνται για τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων. Οι δύο αυτές υποομάδες συμμετέχουν στην παραγωγή κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (von Andrian and Mackay, 2000). Οι φυσικοί φονείς αποτελούν μια τρίτη ομάδα λεμφοκυττάρων, τα οποία έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν κύτταρα, τα οποία έχουν προσβληθεί από ιούς ή τροποποιημένα κύτταρα στόχους, χωρίς να υπάρξει προηγουμένως ευαισθητοποίηση. Οι φυσικοί φονείς έχουν τη δυνατότητα α) να καταστρέφουν μολυσμένα κύτταρα και κύτταρα τα οποία έχουν χάσει την έκφραση των μορίων ΜΣΙ-I β) να εκκρίνουν κυτοκίνες ιδίως IFN-γ. Τα κύτταρα αυτά προσβάλλουν τα κύτταρα στόχους, χωρίς να υπάρχει προηγουμένως ενεργοποίηση τους ανάλογη με αυτή των CD8 λεμφοκυττάρων, τα οποία ενεργοποιούνται από το σύμπλεγμα ΜΣΙ-πεπτιδικό αντιγόνο και τα διεγερτικά μηνύματα πριν διαφοροποιηθούν σε κυτταροτοξικά Τ



λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των φυσικών φονέων ρυθμίζεται μέσω μιας ισορροπίας μεταξύ των σημάτων, τα οποία παράγονται από τους κατασταλτικούς και ενεργοποιούς υποδοχείς.

Οι κατασταλτικοί υποδοχείς συνδέονται με τα μόρια του ΜΣΙ-I, τα οποία εκφράζονται στα περισσότερα φυσιολογικά κύτταρα. Όταν δεσμευθούν οι δύο τύποι υποδοχέων, τότε υπερέχουν οι κατασταλτικοί υποδοχείς με αποτέλεσμα τη μη ενεργοποίηση των φυσικών φονέων και τη μη καταστροφή φυσιολογικών κυττάρων. Προσβολή των κυττάρων του οργανισμού από ιούς οδηγεί στην αναστολή της έκφρασης των μορίων του ΜΣΙ-I με αποτέλεσμα την απώλεια των προσδεμάτων (ligand) για τους κατασταλτικούς υποδοχείς και την καταστροφή τους. Ο μηχανισμός κυτταρόλυσης είναι παρόμοιος με αυτό των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων. Οι φυσικοί φονείς, όπως και τα CD8 λεμφοκύτταρα, έχουν κοκκία τα οποία περιέχουν μια πρωτεΐνη, την περφορίνη (perforin), η οποία ανοίγει πόρους στη μεμβράνη των κυττάρων και κοκκιοένζυμα (granzymes), τα οποία διαπερνούν μέσω των πόρων και προκαλούν την απόπτωση των κυττάρων. Ορισμένες κακοήθειες αποτελούν στόχο για τους φυσικούς φονείς γιατί τα κύτταρα τους δεν εκφράζουν φυσιολογικά επίπεδα του ΜΣΙ-I (Janeway and Medzhitov, 2002; Natarajan et al., 2002).

### **Ανάπτυξη λεμφοκυττάρων**

Όπως όλα τα κύτταρα του αίματος έτσι και τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών. Αφού αποκτήσουν τα φαινοτυπικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των ώριμων λεμφοκυττάρων τα Β λεμφοκύτταρα ωριμάζουν στο μυελό των οστών ενώ τα Τ λεμφοκύτταρα στο θύμο αδένιο. Ακολούθως εισέρχονται στην κυκλοφορία και αποικίζουν τα περιφερικά λεμφικά όργανα. Τα κύτταρα αυτά, από τη στιγμή που δεν έχουν έρθει σε επαφή με τα αντιγόνα, χαρακτηρίζονται ως παρθένα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των παρθένων λεμφοκυττάρων είναι λίγα χρόνια. Πιστεύεται ότι η επιβίωση τους εξαρτάται μέσω σημάτων από αντιγόνα του ιδίου του οργανισμού, τα οποία είναι αρκετά για να τα κρατούν στη ζωή όμως όχι αρκετά για να τα ενεργοποιούν και να τα μετατρέπουν σε εκτελεστικά κύτταρα.

Αφού ενεργοποιηθούν από τα αντιγόνα τα παρθένα λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε εκτελεστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης. Τα διαφοροποιημένα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα εκφράζουν επιφανειακές πρωτεΐνες, οι οποίες αντιδρούν με συγκεκριμένα προσδέματα άλλων κυττάρων, όπως είναι τα μακροφάγα και τα Β

λεμφοκύτταρα και εκκρίνουν κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν άλλα κύτταρα. Τα διαφοροποιημένα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα αναπτύσσουν κοκκία, τα οποία καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα και κύτταρα προσβεβλημένα από ιούς. Τα B λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα, τα οποία συνθέτουν και εκκρίνουν αντισώματα. Ορισμένα T και B λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα μνήμης, τα οποία, όταν έρθουν ξανά σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο, αντιδρούν πιο γρήγορα και πιο αποτελεσματικά (Fu and Chaplin, 1999; Kunkel and Butcher, 2002).

### **Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα**

Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αποτελούν πληθυσμούς κυττάρων, οι οποίοι εξειδικεύονται στη σύλληψη μικροβίων και άλλων αντιγόνων, τα οποία παρουσιάζουν στα λεμφοκύτταρα και παρέχουν σήματα, τα οποία προκαλούν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων. Τα κύτταρα Langerhans βρίσκονται στο δέρμα απ' όπου προσλαμβάνουν το αντιγόνο και το μεταφέρουν στους επιχώριους λεμφαδένες. Στην επιφάνεια τους εκφράζουν μόρια τάξης II του ΜΣΙ. Στους λεμφαδένες έχουν τη μορφή δενδριτικών κυττάρων, ενώ στα προσαγωγά λεμφαγγεία μεταναστεύουν ως πεπλοφόρα κύτταρα. Τα δενδριτικά κύτταρα εντοπίζονται κάτω από το επιθήλιο στα περισσότερα όργανα, όπου και συλλαμβάνουν ξένα αντιγόνα και τα μεταφέρουν στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Τα δενδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων βρίσκονται στα λεμφοζίδια του σπληνός και των λεμφαδένων. Μέσω επιφανειακών υποδοχέων για Fc και C3 δεσμεύονται ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία συνδέονται με το συμπλήρωμα και ακολούθως παρουσιάζονται στα B λεμφοκύτταρα. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η ανάπτυξη της ανοσολογικής μνήμης των λεμφοκυττάρων (Hart, 1997).

Τα κύτταρα του μονοπύρηνου φαγοκυτταρικού συστήματος προέρχονται από το μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα και ωριμάζουν και ενεργοποιούνται σε διάφορους ιστούς. Ο πρώτος τύπος κυττάρων ο οποίος κυκλοφορεί αρχικώς στο αίμα και δεν έχει διαφοροποιηθεί εντελώς, ονομάζεται μονοκύτταρο. Αφού εγκατασταθεί στους ιστούς ωριμάζει και μετατρέπεται σε μακροφάγο. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν αντιγόνα και μερικά από αυτά διαθέτουν την ικανότητα επεξεργασίας και παρουσίασης αντιγόνου.

### **Κυκλοφορία λεμφοκυττάρων**

Τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών και διαφοροποιούνται στα πρωτογενή λεμφικά όργανα, τα Τ λεμφοκύτταρα στο θύμο αδένα και τα Β λεμφοκύτταρα στο μυελό των οστών. Αφού οριμάσουν και εκφράσουν υποδοχείς αντιγόνου εμφυτεύονται στα δευτερογενή λεμφικά όργανα (σπλήνας, λεμφαδένες, λεμφικούς ιστούς βλεννογόνων). Τα παρθένα λεμφοκύτταρα αφήνουν το αίμα και εισέρχονται στους λεμφαδένες μέσω των φλεβιδίων με υψηλό ενδοθήλιο. Τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία εισέρχονται στους λεμφαδένες μέσω των λεμφαγγείων, παρουσιάζουν αντιγόνα στα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα. Εάν τα Τ κύτταρα αναγνωρίσουν το αντιγόνο ενεργοποιούνται και επιστρέφουν στην κυκλοφορία μέσω των απαγωγών λεμφαγγείων, και του θωρακικού πόρου στην άνω κοίλη φλέβα και ακολούθως στη συστηματική κυκλοφορία. Τα εκτελεστικά κύτταρα και τα κύτταρα μνήμης εγκαταλείπουν τη κυκλοφορία και εισέρχονται μέσω των φλεβιδίων στους περιφερικούς ιστούς (Kraal and Mebius, 1997; Salmi and Jalkanen, 1997).

### **Οι κυτταροκίνες**

Η κυτταρική συνεργασία και η ρύθμιση της έντασης της άνοσης απάντησης επιτελείται μέσω μιας ομάδας πρωτεϊνών με παρακρινείς, ενδοκρινείς κι αυτοκρινείς ιδιότητες. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται κυτοκίνες (Fein and Abraham, 2000). Οι κυτοκίνες αποτελούν το μέσο επικοινωνίας μεταξύ των διαφόρων κυττάρων, έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίσουν τη διαφοροποίηση και διαίρεση των αρχέγονων κυττάρων, την ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων, ενώ άλλες έχουν κυτταροτοξική δράση. Ορισμένες κυτοκίνες ενεργούν κάτω από ορισμένες συνθήκες εις βάρος του οργανισμού, γι' αυτό και ονομάζονται προφλεγμονώδεις. Άλλες καταπολεμούν τη φλεγμονή και βοηθούν στην επούλωση, γι' αυτό και ονομάζονται αντιφλεγμονώδεις. Η έκκριση κυτοκινών αποτελεί ένα σύντομο αυτοπεριοριζόμενο γεγονός. Οι κυτοκίνες συνήθως δεν αποθηκεύονται ως προσχηματισμένα μόρια και η σύνθεσή τους αρχίζει από τη μεταγραφή νέων γονιδίων ως αποτέλεσμα της κυτταρικής ενεργοποίησης (Rossi and Zlotnik, 2000).

Οι ιδιότητες των κυτταροκινών είναι οι εξής: α) πλειοτροπισμός-δυνατότητα μιας κυτταροκίνης να δρα σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων, β) πλεονασμός-ιδιότητα πολλών κυτοκινών να έχουν το ίδιο λειτουργικό αποτέλεσμα, γ) τοπική ή

συστηματική δράση, δ) ρύθμιση σύνθεσης και δράσης άλλων κυτοκινών, ε) δράση στα κύτταρα στόχους μέσω σύνδεσης με επιφανειακούς υποδοχείς, ζ) έκφραση των υποδοχέων των κυτταροκινών μέσω εξωτερικών σημάτων, η) επίδραση στις λειτουργίες και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στόχων μέσω αλλαγών στην έκφραση των γονιδίων (Yasukawa et al., 2000; Yoshie et al., 2001; Zlotnik and Yoshie, 2001).

Οι κυτοκίνες χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: α) μεσολαβητές και ρυθμιστές της φυσικής ανοσίας, β) μεσολαβητές και ρυθμιστές της επίκτητης ανοσίας και γ) διεγέρτες της αιμοποίησης. Η ιντερφερόνη-γ εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και έχει τις εξής ιδιότητες: α) προάγει την έκφραση αντιγόνων τάξεως I και II του ΜΣΙ στα Β λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα ενώ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις επάγει την έκφραση αντιγόνων τάξης II του ΜΣΙ σε διάφορους ιστούς ενισχύοντας την αντιγονοπαρουσίαση, β) αυξάνει την έκφραση υποδοχέων IL-2 στα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, γ) ενισχύει την κυτταροτοξική δράση των φυσικών φονέων, δ) προάγει τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων και ε) δρα εναντίον των ιών (Stark et al., 1998). Ο TNF εκκρίνεται κυρίως από τα Th1 λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους φυσικούς φονείς. Ο TNF έχει τις εξής ιδιότητες: α) προκαλεί την έκφραση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ειδικών συγκολλητικών μορίων, τα οποία προκαλούν τη συγκόλληση των ουδετεροφίλων, των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων, β) διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα, ώστε να παράγουν κυτοκίνες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την χημειοταξία και στρατολόγηση των λευκοκυττάρων, γ) προκαλεί την απόπτωση ορισμένων κυττάρων, δ) δρα στον υποθάλαμο ως ενδογενές πυρογόνο και προκαλεί τη σύνθεση προσταγλανδινών με αποτέλεσμα την εμφάνιση πυρετού, ε) δρα στα ηπατοκύτταρα και προκαλεί τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως είναι το ινωδογόνο, ζ) η παρατεταμένη έκκριση TNF καταστέλλει την όρεξη και την λιποπρωτεΐνη λιπάση με αποτέλεσμα την ατροφία των μυικών κυττάρων και των λιποκυττάρων και τελικά την εμφάνιση καχεξίας, η) η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων TNF σε συγκεντρώσεις 10<sup>-7</sup>M ή και περισσότερο καταστέλλει τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου και τον τόνο των λύων μυικών ινών των αγγείων με αποτέλεσμα την πτώση της αρτηριακής πίεσης, θ) ο TNF προκαλεί ενδαγγειακή θρόμβωση, ως αποτέλεσμα της απώλειας των φυσιολογικών αντιπηκτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου. Διεγείρει την έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ο οποίος αποτελεί μια ισχυρή ουσία ενεργοποίησης της πήξης και αναστέλλει την έκφραση της θρομβομοντουλίνης, η

οποία αποτελεί ένα παράγοντα ενεργοποίησης της πήξης. Με το μηχανισμό αυτό επιτυγχάνεται η νέκρωση των όγκων, 1) μεγάλες συγκεντρώσεις TNF στο αίμα προκαλούν σοβαρές μεταβολικές διαταραχές, όπως η πτώση των επιπέδων γλυκόζης.

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί υποδοχείς για τον TNF, ο TNF-RI και ο TNFR-II οι οποίοι εκφράζονται σε όλους τους τύπους κυττάρων. Η σύνδεση της κυτοκίνης με τον TNF-RII οδηγεί στην αύξηση πρωτεϊνών, οι οποίες ονομάζονται παράγοντες σχετιζόμενοι με τον υποδοχέα του TNF (TRAF) και αυτές ενεργοποιούν ουσίες οι οποίες συμβάλλουν στη μεταγραφή των γονιδίων. Η σύνδεση με τον υποδοχέα TNF-RI ενεργοποιεί τη διαδικασία της απόπτωσης παρόλο που η σύνδεση με τον ίδιο υποδοχέα μπορεί να οδηγήσει και στην ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής (Locksley et al., 2001; Imada and Leonard, 2000).

Η IL-10 παράγεται κυρίως από τα Th2 λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα B λεμφοκύτταρα και αποτελεί δυναμικό αναστολέα της σύνθεσης των Th1 κυτοκινών ( IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF). Οι κύριες ιδιότητες της κυτοκίνης αυτής είναι οι εξής: α) αναστέλλει την έκφραση των μορίων MHC-II και των επικουρικών μορίων B7, β) αναστέλλει την παραγωγή IL-2, TNF και IFN- $\gamma$ , γ) απενεργοποιεί τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτοκινών ( TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, GCSF ) από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα και δ) εξασθενίζει την επιφανειακή έκφραση των κυτταρικών υποδοχέων του TNF (Moore et al., 2001). Η IL-2 παράγεται από τα T λεμφοκύτταρα και συμβάλλει στην ενεργοποίηση και ανάπτυξη των T και B λεμφοκυττάρων.

### **Γενετική του καρκίνου**

Ο καρκίνος δημιουργείται από μεταλλάξεις στο DNA, που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα: α) τυχαίου σφάλματος κατά το διπλασιασμό, β) έκθεσης σε καρκινογόνα και γ) εσφαλμένων διεργασιών επιδιόρθωσης του DNA. Τα κύτταρα μετατρέπονται σε κακοήθη είτε λόγω υπερενεργοποίησης ενός γονιδίου, που προάγει τη διαίρεση του κυττάρου, είτε λόγω απώλειας της λειτουργίας ενός γονιδίου, που φυσιολογικά περιορίζει την ανάπτυξη. Επίσης ανευρίσκονται και ελλείμματα γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA. Τα γονίδια που προάγουν τη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη, ονομάζονται πρωτοογκογονίδια και η ενεργοποίησή τους από σημειακή μετάλλαξη, ενίσχυση ή ανώμαλη ρύθμιση, τα μετατρέπει σε ογκογονίδια.

Τα γονίδια, που φυσιολογικά περιορίζουν την ανάπτυξη, ονομάζονται ογκοκατασταλτικά γονίδια και στην περίπτωση που χάνεται η λειτουργία τους

προκύπτει ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη. Η απώλεια ενός αλληλόμορφου είναι απίθανο να έχει σημαντικές επιπτώσεις, επειδή το εναπομένον φυσιολογικό αλληλόμορφο συνήθως επαρκεί για τη φυσιολογική λειτουργία. Μόνο το κύτταρο που χάνει ή αναπτύσσει μια μετάλλαξη στο εναπομένον φυσιολογικό αντίγραφο θα εκδηλώσει ανεξέλεγκτη ανάπτυξη. Στην πλειοψηφία τους οι οικογενείς κακοήθειες μεταβιβάζονται με τη μορφή αυτοσωματικού επικρατούντος χαρακτήρα παρόλον ότι αυτές που σχετίζονται με ανωμαλίες επιδιόρθωσης του DNA είναι αυτοσωματικού υπολειπόμενου τύπου. Τα περισσότερα από τα γονίδια, που ευθύνονται για τα συγγενή καρκινικά σύνδρομα, είναι ογκοκατασταλτικά.

### **Κυτταρική βιολογία και καρκίνος**

Για να έχουμε ανάπτυξη του καρκίνου θα πρέπει να λάβουν μέρος διάφορες μεταλλάξεις, που επηρεάζουν συγκεκριμένες οδούς, οι οποίες είναι οι εξής: α) προσβολή του σημείου ελέγχου της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου, το οποίο ελέγχεται από το σύμπλεγμα cdk/κυκλίνης, β) έκφραση τελομεράσης, γ) υπερέκφραση αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους, δ) ενεργοποίηση του πρωτοογκογονιδίου *ras*, ε) αλλαγές στον κυτταροσκελετό και στην ανταπόκριση στην αναστολή της αύξησης, ζ) αποτυχία επαγωγής έκφρασης των γονιδιακών προϊόντων, που απαιτούνται για τη διαδικασία της απόπτωσης.

### **Παράγοντες καταστολής της ογκογένεσης**

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 αποτελεί το πιο συχνό μεταλλαγμένο γονίδιο στον καρκίνο (Rom et al., 2000) και είναι μεταλλαγμένο στο 50% των περιπτώσεων του ΜΜΚΠ και στο 70% των περιπτώσεων του ΜΚΠ. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό συνήθως αντανakλούν εκθέσεις σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα. Η πρωτεΐνη p53 σε περίπτωση βλάβης του DNA, είτε διακόπτει την πορεία του κυτταρικού κύκλου επιτρέποντας την επιδιόρθωση του DNA, είτε ενεργοποιεί το μηχανισμό της απόπτωσης μέσω του γονιδίου *bax*, εάν η βλάβη είναι μεγάλη (Rom et al., 2000). Η πρωτεΐνη αυτή αποτελεί παράγοντα μεταγραφής του πυρήνα, ο οποίος δι' επαγωγής της έκφρασης της πρωτεΐνης p21, αναστέλλει τη μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S14. Το μεταλλαγμένο γονίδιο p53 αδυνατεί να ενεργοποιήσει την πρωτεΐνη p21 και ο κυτταρικός κύκλος συνεχίζεται χωρίς να μπαίνει σε ύφεση.

Η πρωτεΐνη p16 δεσμεύει τη cdk4 και αναστέλλει τη φωσφορυλίωση του προϊόντος του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος (Kamb et al., 1994). Διαταραχή της

λειτουργίας του p16 έχει ως αποτέλεσμα την υπερφωσφορυλίωση και απενεργοποίηση του Rb. Η υπερέκφραση του παράγοντα μεταγραφής E2F υπερρυθμίζει την έκφραση του p16 και αναστέλλει τη δράση των κινασών, οι οποίες εξαρτώνται από την κυκλίνη D, υποδηλώνοντας έτσι την ύπαρξη μηχανισμού παλίνδρομης επανατροφοδότησης. Απενεργοποίηση του p16 μπορεί να συμβεί μετά από ομόζυγη διαγραφή, απενεργοποίηση του παραμείναντος p16 αλληλίου μέσω σημειακής μετάλλαξης, ή μετά από αποσιώπηση γονιδίου (Belinsky et al., 1998). Το p16 μπορεί να αποσιωπηθεί μέσω μεθύλιωσης του DNA στα πρώιμα στάδια του ΜΜΚΠ, ενώ οι ομόζυγες διαγραφές και/ή οι μεταλλάξεις συμβαίνουν πιο συχνά σε μεταγενέστερα στάδια. Βλάβες και στο μονοπάτι του p16/Rb και στο μονοπάτι του p53 οδηγούν σε αυξημένη διαίρεση των καρκινικών κυττάρων και συσχετίζονται με σημαντικά μικρότερο χρόνο πενταετούς επιβίωσης (Michalides, 1998).

Ο αυξητικός παράγοντας μετατροπής  $\beta$  ( TGF- $\beta$  ) αποτελεί μια κυτοκίνη με πολλαπλές ιδιότητες εκ των οποίων μια από αυτές είναι και η αναστολή της ανάπτυξης των επιθηλιακών, ενδοθηλιακών μυελοειδών και λεμφοειδών κυττάρων. Λόγω του ρόλου αυτού αναφέρεται ως ο πλέον ισχυρός αναστολέας της μετάβασης από τη φάση G1 στη φάση S. Ο TGF- $\beta$  επηρεάζει τον κυτταρικό κύκλο επάγοντας το προϊόν του γονιδίου p15 με αποτέλεσμα τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G167.

### **Παράγοντες επαγωγής της ογκογένεσης**

Η ενεργοποίηση του ογκογονιδίου K-ras, μετά από σημειακές μεταλλάξεις, συναντάται στο 50% των αδενοκαρκινωμάτων του πνεύμονα57. Η ενεργοποίηση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή μεταγωγή σημάτων από το εξωτερικό του κυττάρου στο εσωτερικό μέσω πρωτεϊνικών κινασών, οι οποίες ενεργοποιούν τη μίτωση (mitogen-activated protein kinases; MAPK) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των παραγόντων αποκοδικοποίησης. Το μονοπάτι ras-MAPK λαμβάνει μέρος στη ρύθμιση των βασικών και επαγωγίμων επιπέδων του p5368. Ο μηχανισμός συνεργασίας myc-ras συσχετίζεται με την ενεργοποίηση της διμερούς κυκλίνης E-Cdk, την απώλεια της κατασταλτικής δράσης του p27, και τέλος με την επαγωγή της φάσης S69 (Leone et al., 1997). Το γονίδιο ras ρυθμίζει επίσης θετικά τη σύνθεση της κυκλίνης D170 και σταθεροποιεί την περιορισμένου χρόνου επιβίωσης πρωτεΐνη myc71.

Το γονίδιο p16 έχει τη δυνατότητα να εμποδίσει την κυτταρική μετατροπή, η οποία επάγεται από το σύμπλεγμα ras/myc72. Η ανέπαφη πρωτεΐνη Rb παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγωγή σημάτων από το γονίδιο ras. Μία άλλη ιδιότητα του

γονιδίου *ras* είναι η ενεργοποίηση της κινάσης σερίνης/θρεονίνης Raf, η οποία επάγει τα γονίδια της φάσης S. Πλεονασμός του συμπλόκου *ras/Raf* μπορεί να επάγει το p21 (Olson et al., 1988). Το πρωτοογκογονίδιο *c-myc* ανήκει στην οικογένεια των γονιδίων (*c-myc*, *N-myc*, *L-myc*) τα οποία συναντώνται πιο συχνά στο ΜΚΠ και λιγότερο συχνά στο ΜΜΚΠ. Το προϊόν του γονιδίου αυτού αποτελεί ένα παράγοντα αποκοδικοποίησης, ο οποίος σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με την πρωτεΐνη Max, το οποίο ενεργοποιεί τα γονίδια που συσχετίζονται με την ανάπτυξη του κυττάρου και την απόπτωση. Το *c-myc* αποτελεί ένα θετικό ρυθμιστή των κινασών της φάσης G1, οι οποίες εξαρτώνται από τις κυκλίνες, και ειδικότερα το ρυθμιστή του συμπλόκου κυκλίνη E/CDK2. Η επίδραση του *c-myc* πάνω στο σύμπλοκο ενισχύει τη δράση του με αποτέλεσμα την είσοδο στη φάση S.

### **Ιστολογική Ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα**

Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, με κριτήρια, την παθολογοανατομική εξέταση τις κλινικές εκδηλώσεις, τη μεταστατική διασπορά και την ανταπόκριση στη θεραπεία: στο μικροκυτταρικό (SCLC, small cell lung carcinoma) με ποσοστό 20-25% βρογχογενών καρκινωμάτων και στο μη μικροκυτταρικό (NSCLC, non small cell lung carcinoma). Το γεγονός της ιστολογικής ετερογένειας μπορεί να ερμηνευτεί ως δηλωτικό της προέλευσης του καρκίνου του πνεύμονα από ένα πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο (Mooi, Dingemans et al. 1990; Sekido, Fong et al. 1998).

Το SCLC είναι ιδιαίτερα επιθετικό με νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά. Μπορεί να εμφανιστεί ως νομισματοειδής σκιά στον πνεύμονα σε ποσοστό 5%. Παρουσιάζονται κυρίως εκτεταμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις. Μετά την έναρξη θεραπειών με χημειοθεραπευτικά μέσα, μικτοί πληθυσμοί με χαρακτηριστικά μη μικροκυτταρικού καρκίνου, μπορούν να ανευρεθούν σε ποσοστά 15 με 45%. Η απόκριση σε χημειο- και ακτινοθεραπευτικά σχήματα είναι αρκετά αποτελεσματική σε αρχική φάση της θεραπείας. Σε διάστημα όμως ενός χρόνου, οι περισσότερες περιπτώσεις υποτροπιάζουν και δεν αποκρίνονται σε περαιτέρω θεραπευτικά σχήματα, μειώνοντας κατά συνέπεια και το χρόνο επιβίωσης του ασθενούς (Kreisman, Wolkove et al. 1992; Travis, Travis et al. 1995).

Το NSCLC πνεύμονα διαχωρίζεται σε αδenoκαρκίνωμα (adenocarcinoma), σε καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων (squamous cell carcinoma), μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (large cell carcinoma) και σε αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Εμφανίζει



ενδοκρινή διαφοροποίηση, ενισχύοντας τη θεωρία ότι το βρογχογενές καρκίνωμα προέρχεται από ένα αρχέγονο αδιαφοροποίητο κύτταρο που κατά την εξέλιξη του είτε δε διαφοροποιείται, είτε παρουσιάζει επιθηλιακή πλακώδη, αδενική ή νευροενδοκρινική διαφοροποίηση προκύπτοντας έτσι οι αντίστοιχοι ιστολογικοί τύποι. Το SCC παρατηρείται κυρίως μεγάλους βρόγχους και λιγότερο σε περιφερικά τμήματα του πνεύμονα (Tomashefski, Connors et al. 1990). 30% των περιπτώσεων αποτελούν τα αδenoκαρκινώματα εμφανίζοντας συχνά μεικτά χαρακτηριστικά από δύο ή περισσότερους ιστολογικούς υποτύπους (βρογχιολοκυψελιδικό- bronchioloalveolar carcinoma). Το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα εμφανίζεται σε ποσοστό 9% των περιπτώσεων και συχνότερα στην περιφέρεια του πνεύμονα (Travis, 2002).

### **Παθολογική ανατομία του καρκίνου του πνεύμονα**

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από όλους τους καρκίνους. Το 80% του καρκίνου του πνεύμονα ταξινομείται ιστολογικά ως μη μικροκυτταρικού τύπου, ενώ το 20% ως μικροκυτταρικού τύπου. Οι επιθηλιακοί όγκοι του πνεύμονα ταξινομούνται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ως εξής:

A) Καλοήθεις όγκοι: α) θηλώματα, β) αδενώματα.

B) Προδιηθητικές αλλοιώσεις: α) δυσπλασία πλακώδους επιθηλίου/ καρκίνος *in situ*, β) άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία, γ) διάχυτη ιδιοπαθής πνευμονική νευροενδοκρινική υπερπλασία. Γ) Διηθητικοί όγκοι: α) πλακώδες καρκίνωμα, β) μικροκυτταρικό καρκίνωμα, γ) αδenoκαρκίνωμα, δ) μεγαλοκυτταρικό, ε) αδenoπλακώδες καρκίνωμα, στ) καρκίνωμα με πολύμορφα σαρκοματώδη στοιχεία, ζ) καρκίνωμα τύπου σιελογόνων αδένων, η) αταξινόμητα (Travis et al., 2001; Shimosato et al., 2001).

Η δυσπλασία του πλακώδους επιθηλίου και ο καρκίνος *in situ* αποτελούν προδιηθητικές αλλοιώσεις για την πλειοψηφία των πλακωδών καρκινωμάτων τα οποία παρουσιάζονται στους κεντρικούς αεραγωγούς. Παρόλα αυτά οι περιφερικοί όγκοι και ιδίως το αδenoκαρκίνωμα μπορούν να προέλθουν μέσω διαφορετικού μηχανισμού και διαφορετικών προδιηθητικών αλλοιώσεων. Η ήπια δυσπλασία χαρακτηρίζεται από ελάχιστες αρχιτεκτονικές και κυτταρολογικές αλλοιώσεις. Η έντονη συνάθροιση των κυττάρων της βασικής ζώνης περιορίζεται μόνο στο κατώτερο ένα τρίτο του επιθηλίου, η ατυπία των κυττάρων είναι ελάχιστη και δεν παρατηρούνται μιτώσεις. Στη μέτρια δυσπλασία τα κύτταρα, με τους κάθετα κατευθυνόμενους πυρήνες,

καταλαμβάνουν τα κατώτερα δύο τρίτα, ενώ η ωρίμανση των κυττάρων είναι καθαρά ορατή προς την επιφάνεια του επιθηλίου.

Στην έντονη δυσπλασία το επιθήλιο χαρακτηρίζεται από έντονη κυτταρική εκτροπή, οι μιτώσεις είναι εμφανείς στα κατώτερα δύο τρίτα του επιθηλίου και δεν παρατηρείται ωρίμανση των κυττάρων. Ο καρκίνος *in situ* χαρακτηρίζεται από έντονη κυτταρική εκτροπή, οι μιτώσεις είναι εμφανείς σε όλες τις στοιβάδες, ενώ δεν συναντάται ωρίμανση των κυττάρων (Kerr, 2001; Brambilla et al, 2001). Πολλές φορές οι αλλαγές αυτές συνοδεύονται από πάχυνση του επιθηλίου. Μία πιο ασυνήθιστη μορφή του καρκίνου *in situ* αποτελεί η πολυποειδής, εξωφυτική ή θηλωματώδης μορφή, η οποία μπορεί να προκαλέσει μηχανική απόφραξη χωρίς καν να διηθεί το βλεννογόνο (Kerr, 2001; Brambilla et al, 2001). Η άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία αποτελεί μια αλλοίωση των κυψελίδων, οι οποίες συχνά βρίσκονται γύρω από τα τελικά ή αναπνευστικά βρογχιόλια, όπου παρατηρούνται κυβοειδή ή χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα με τη μορφολογία των πνευμονοκυττάρων τύπου 2 ή των κυττάρων Clara. Δεν παρατηρείται γενικευμένη ίνωση ή φλεγμονή στην περιοχή παρόλο που τα κυψελιδικά τοιχώματα στα οποία βρίσκονται οι πιο πάνω κυτταρικοί πληθυσμοί, είναι πεπαχυσμένα λόγω εναπόθεσης κολλαγόνου ή και συνάθροισης λεμφοκυττάρων. Το μέγεθος των περισσοτέρων βλαβών (75%) κυμαίνεται από λιγότερο από 1mm μέχρι και 3mm.

Οι μεγαλύτερες βλάβες παρουσιάζουν συνήθως αυξημένη κυτταρική ατυπία και τα κύτταρα μετατρέπονται σε κυβοειδή. Θηλωματώδεις σχηματισμοί μπορούν να αναπτυχθούν μέσα στους κυψελιδικούς χώρους. Η άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία θεωρείται ως πρόδρομη βλάβη για το μη βλεννώδες βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα. Η διάχυτη ιδιοπαθής πνευμονική νευροενδοκρινική υπερπλασία χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των νευροενδοκρινικών κυττάρων των αεραγωγών χωρίς όμως διήθηση της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου. Μπορεί να παρατηρηθεί σε συνδιασμό με χρόνια φλεγμονή ή ίνωση στον πνεύμονα. Εάν υπάρχει επέκταση των κυττάρων αυτών στο διάμεσο ιστό και το μέγεθος της βλάβης είναι πάνω από 5 mm, τότε θεωρείται καρκινοειδής όγκος. Εστιακή αύξηση των νευροενδοκρινικών κυττάρων, σε συνδιασμό με χρόνια φλεγμονή, δε θεωρείται ως προδιηθητική αλλοίωση (Kerr, 2001; Brambilla et al, 2001).

Το αδενοκαρκίνωμα αποτελεί τον πιο συχνό τύπο καρκίνου του πνεύμονα στους νεαρότερους άνδρες (<50 ετών), στις γυναίκες όλων των ηλικιών, στους μη καπνιστές και στους πρώην καπνιστές. Τα μικρά αδενοκαρκινώματα (<2cm)

παρουσιάζουν συνήθως ομοιογενή ιστολογική δομή, ενώ τα μεγαλύτερα παρουσιάζουν μικτές ιστολογικές εικόνες με θηλώδη, σωληνώδη ή κυψελιδική ανάπτυξη, εμφάνιση συμπαγών φωλεών μεγάλων κυττάρων με ή χωρίς την παραγωγή βλέννης. Τα κυψελιδικά, τα συμπαγή και τα θηλώδη αδενοκαρκινώματα μπορεί να προέρχονται από τους βρόγχους και τα βρογχιόλια, ενώ τα βρογχοκυψελιδικά προέρχονται από βρογχιολιοκυψελιδικές περιοχές. Τα αδενοκαρκινώματα χωρίζονται σε πέντε υποτύπους: α) κυψελιδικό, β) θηλώδες, γ) βρογχοκυψελιδικό, δ) συμπαγές αδενοκαρκίνωμα με βλενώδεις σχηματισμούς, ε) μικτό αδενοκαρκίνωμα (Travis et al., 2001).

Το πλακώδες καρκίνωμα εντοπίζεται συνήθως στους μεγάλους βρόγχους και εμφανίζει κυρίως ενδοαυλική ανάπτυξη. Χωρίζεται σε τέσσερις υποτύπους: α) θηλώδες, β) διαυγοκυτταρικό, γ) με μικρά κύτταρα, δ) βασαλοειδές. Η παρουσία κερατινοποίησης ή ενδοκυττάρων συνδέσεων διαφοροποιεί τον τύπο αυτό των καρκινωμάτων από τους άλλους τύπους. Τα πλακώδη καρκινώματα διακρίνονται σε υψηλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης (Travis et al., 2001). Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα εντοπίζεται κυρίως στους μεγάλους βρόγχους και σπάνια στους περιφερικούς. Χαρακτηρίζεται από διάχυτη ανάπτυξη συμπαγών φωλεών καρκινικών κυττάρων σφαιρικού ή ατρακτοειδούς σχήματος με επιμήκη πυρήνα και λιγιστό κυτταρόπλασμα. Τα κύτταρα αυτά είναι θετικά στις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις σε δείκτες για νευροενδοκρινική διαφοροποίηση. Ο τύπος αυτός του καρκίνου παρουσιάζει ένα υπότυπο, αυτό του μικτού μικροκυτταρικού.

Το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από χαμηλή διαφοροποίηση αποτελείται από μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα με φυσαλιδώδεις πυρήνες και μετρίου βαθμού ποσότητα κυτταροπλάσματος, σπάνια εμφανίζει νευροενδοκρινικούς χαρακτήρες και εντοπίζεται συνήθως περιφερικά. Σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας χωρίζεται σε πέντε υποτύπους: α) μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό, β) βασαλοειδές, γ) ομοιάζον με λεμφοεπιθηλίωμα, δ) διαυγοκυτταρικό, ε) με ραβδοειδή φαινότυπο (Shimosato, 2000; Travis et al., 2001). Η καρκινική εξαλλαγή ενός φυσιολογικού κυττάρου περνά διάφορα στάδια. Η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ της έκθεσης του οργανισμού στις καρκινογενείς ουσίες και της ανάπτυξης του κλινικού καρκίνου μπορεί να διαρκέσει μερικές δεκαετίες. Η παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα χωρίζεται σε τέσσερις φάσεις: α) επίδραση καρκινογόνων στον πυρήνα του κυττάρου και μετάλλαξη του γενετικού υλικού, β)

απόκτηση κακοήθων χαρακτηριστικών, γ) ανάπτυξη και εξάπλωση του μεταλλαγμένου κυττάρου και δ) διαίρεση και μετανάστευση σε διάφορα όργανα.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Θεραπεία του Καρκίνου του Πνεύμονα**

Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί ένα σύνθετο βιοψυχοκοινωνικό φαινόμενο με πολύπλοκες επιπτώσεις στον ασθενή. Η βιολογική διάσταση της θεραπείας περιλαμβάνει τα συμπτώματα της νόσου, τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας και τις μεταβολές της οργανικής ευεξίας. Η ψυχολογική της διάσταση περιέχει την καταπόνηση από τη διάγνωση και την προσαρμογή σ' αυτήν. Η κοινωνική διάσταση αναφέρεται στο κοινωνικό δίκτυο του ασθενή (οικογένεια/ φίλοι, εργασία/ επάγγελμα/ οικονομική κατάσταση) και τη φροντίδα υγείας που λαμβάνει από τους επαγγελματίες υγείας ή το σύστημα υγείας.

Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα διαφοροποιείται ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, το στάδιο και την έκταση της νόσου τη χρονική στιγμή της διάγνωσης. Η παρεχόμενη θεραπεία έχει συχνότερα ανακουφιστικό χαρακτήρα καθώς σπάνια οδηγεί στην ίαση. Σημαντικός αριθμός μελετών έχει διερευνήσει την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών επιλογών με κυριότερα κριτήρια τη διάρκεια της επιβίωσης ή την ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία, με συνέπεια η μικρή παράταση της ζωής να ερμηνεύεται ως το μοναδικό πλεονέκτημα της μιας θεραπείας έναντι της άλλης. Επιπλέον, αν και τόσο η επιβίωση όσο και η ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελούν τις βασικότερες παραμέτρους, ένα μεγάλο ποσοστό κλινικών δοκιμών δεν παρέχει επαρκείς πληροφορίες για τη μεταξύ τους συσχέτιση.

Ανασκόπηση των κλινικών δοκιμών για τη χημειοθεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα συμπεραίνει ότι ο συχνότερα αναφερόμενος κλινικός δείκτης είναι η επιβίωση το πρώτο έτος ο οποίος σπανιότερα συσχετίζεται με την ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία. Επισημαίνεται ότι η αξιοποίηση της ανταπόκρισης του όγκου ως κριτήριο της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας είναι περιοριστική επειδή πρόκειται για παράγοντα, ο οποίος ορίζεται υποκειμενικά από τους εκάστοτε ερευνητές, με αποτέλεσμα η επιβίωση να καθίσταται περισσότερο αξιόπιστος δείκτης αξιολόγησης της έκβασης των ασθενών.

### **Θεραπεία του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνεύμονα**

Η μέση επιβίωση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία είναι περίπου 4 μήνες με ποσοστό επιβίωσης τον πρώτο χρόνο 10-15%. Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε πρώιμα

στάδια της νόσου (στάδιο I, II). Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου αυξάνει σημαντικά την επιβίωση. Ποσοστό 47% με 60% των ασθενών με νόσο σταδίου I που χειρουργούνται επιβιώνουν την πρώτη πενταετία. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης ασθενών σταδίου II είναι 25-55%. Έχει βρεθεί ότι η διάρκεια της επιβίωσης δεν επηρεάζεται από την εντόπιση του όγκου και των διηθημένων λεμφαδένων ούτε και την έκταση της χειρουργικής τομής. Η αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και/ ή χημειοθεραπείας εξακολουθεί να διερευνάται χωρίς να υπάρχουν ακόμα ασφαλή συμπεράσματα, ενώ τα διαθέσιμα ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φυσική εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση των ασθενών σταδίου II64 και II.

Οι ασθενείς σταδίου IIIA είναι δυνητικά υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση. Κριτήρια αποτελούν η έκταση του όγκου, η γενική κατάσταση υγείας και η νοσηρότητα. Ο ρόλος της χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας καθώς και ο συνδυασμός τους πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση διερευνάται με αντιφατικά συμπεράσματα. Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς επιτυγχάνοντας ποσοστό ολικής ανταπόκρισης από 39% έως 82%, ποσοστό ολικής χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου από 44% έως 65%,188 παράταση της επιβίωσης (μέση επιβίωση 8 με 31 μήνες) και ποσοστό επιβίωσης τα 2-3 χρόνια περίπου 30% σε σχέση με τους ασθενείς που δε λαμβάνουν χημειοθεραπεία προεγχειρητικά. Ωστόσο, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι πενιχρά και ερωτήματα όπως το είδος των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων και ο αριθμός των χημειοθεραπευτικών κύκλων που επιτυγχάνουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα παραμένουν αδιευκρίνιστα.

Αντίθετα, ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα της χορήγησης προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς. Πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας δε βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση και αυξάνει σε ποσοστό 21% τη θνησιμότητα. Περαιτέρω έρευνα αναμένεται να διευκρινίσει το ρόλο της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα δε διευκρινίζουν με σαφήνεια την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεσιμη νόσο.

Παρά την εκτεταμένη έρευνα τα τελευταία χρόνια δεν υπάρχει μια κοινά αποδεκτή στρατηγική θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο (στάδιο III B). Τη θεραπεία εκλογής αποτελεί κυρίως η ακτινοθεραπεία, αλλά τα τελευταία χρόνια βρέθηκε ότι ο συνδυασμός της με χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση ανακουφίζει από τα συμπτώματα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών παρόλο που η έρευνα για την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών είναι πενιχρή. Σήμερα, σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμη νόσο, ως θεραπεία εκλογής θεωρείται η ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία καθώς και ο συνδυασμός τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας παρατείνει την επιβίωση, η οποία όμως παραμένει σχετικά βραχεία, με ποσοστό μόλις 5% στην πενταετία. Τα θέματα που χρήζουν περαιτέρω έρευνας για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα κατά την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας, περιλαμβάνουν τον ιδανικό συνδυασμό χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ακτινοθεραπείας, την αποτελεσματικότητα των νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων, την καλύτερη διαχείριση ασθενών με χαμηλή εκτίμηση της γενικής κατάστασης υγείας τους, καθώς και το ρόλο των υψηλών δόσεων και της τρισδιάστατης ακτινοβολίας. Η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών επιλογών είναι περιορισμένη στη μεταστατική νόσο (στάδιο IV) και λαμβάνουν κυρίως ανακουφιστικό χαρακτήρα. Η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι συνδυασμοί τους περιλαμβάνονται μεταξύ των θεραπειών εκλογής. Σε πρόσφατη ανασκόπηση συμπεραίνεται ότι οι διάφοροι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί επιτυγχάνουν ανταπόκριση που δεν υπερβαίνει σε ποσοστό το 40%, ενώ σπάνια προκαλείται ολική ανταπόκριση. Επίσης, πιστεύεται ότι σχετίζονται με μέση τοξικότητα και συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο, είτε για τη χορήγηση της χημειοθεραπείας, ή για την αντιμετώπιση των παρενεργειών της. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την ανακούφιση του πόνου από οστικές μεταστάσεις, της αιμόπτυσης ή των αποφρακτικών φαινομένων.

### **Η Χημειοθεραπεία ως Θεραπευτική Επιλογή του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του Πνεύμονα**

Σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχει ευρύτατα μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας, που χορηγείται συχνά μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές επιλογές. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα μεταξύ των οποίων η πλατίνα και τα παράγωγα της,

τα παράγωγα του αλκαλοειδούς της βίνκα και αλκυλιούντες παράγοντες όπως η μιτομυσίνη C και η ιφωσφαμίδη, τα οποία συσχετίζονται με ποσοστό ανταπόκρισης μεγαλύτερο από 15%. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι κανένα από τα σκευάσματα αυτά δεν είναι εξίσου αποτελεσματικό όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Σήμερα, ελέγχεται η αποτελεσματικότητα νέων χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων. Στα νέα αυτά σκευάσματα ανήκουν οι ταξάνες (πακλιταξέλη και δοσεταξέλη), η βιλνορεμπίνη (παράγωγο της βίνκα), η γεμισιταμπίνη (αντιμεταβολίτης) και οι αναστολείς τοποϊσομεράσης II (ιρινοτεκάνη και τοποπεκάνη), τα οποία έχουν δείξει ανταπόκριση ίση ή μεγαλύτερη από 20% και παρόλο που θεωρούνται πολλά υποσχόμενα επιτυγχάνουν μονάχα μέσο πλεονέκτημα στην επιβίωση.

Σημαντικό ποσοστό της σύγχρονης βιβλιογραφίας αφορά μελέτες διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα. Συχνότερα συγκρίνεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα των συνδυασμών νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών με τα παλαιότερης γενιάς καθώς και η αποτελεσματικότητα των διαφόρων χημειοθεραπευτικών έναντι της ανακουφιστικής ή υποστηρικτικής θεραπείας. Όσον αφορά μελέτες σύγκρισης διαφόρων συνδυασμών αντινεοπλασματικών σκευασμάτων, ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας συμπεραίνουν ότι οι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί κυρίως της πλατίνας έχουν μικρή θετική επίδραση στη μέση επιβίωση των ασθενών με προχωρημένη νόσο, προσφέροντας παράταση περίπου 1,5 με 3 μήνες.

Μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμών για τη χημειοθεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα έδειξε ότι κανένα από τα 26 χημειοθεραπευτικά σχήματα ή μονοθεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν δεν προκαλούσαν σημαντικό πλεονέκτημα στην επιβίωση, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το ερώτημα της χορήγησης μόνο ενός σκευάσματος ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων παραμένει ανοικτό. Παρόλο που δεν προτείνεται ένα ιδανικό χημειοθεραπευτικό σχήμα, το ευρύτερα αποδεκτό που προσφέρει μέση παράταση της επιβίωσης των ασθενών καλής γενικής κατάστασης υγείας αφορά το συνδυασμό ενός παραγώγου της πλατίνας με κάποιο από τα νέας γενιάς χημειοθεραπευτικά, που είναι αποτελεσματικότερο σε σύγκριση με τα σχήματα παλιότερων χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων με βάση ή όχι την πλατίνα. Κυρίως χρησιμοποιούνται από μεν τα νέας γενιάς χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, οι ταξάνες



και από τα παράγωγα της πλατίνας, η σισπλατίνα ή η καρβοπλατίνα, χωρίς να έχει καθοριστεί με σαφήνεια το καλύτερο σκεύασμα μεταξύ των παραγώγων της πλατίνας.

Μετα-ανάλυση 52 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών χημειοθεραπείας ασθενών με μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών σχημάτων με βάση την πλατίνα σε ασθενείς με περιορισμένη ή προχωρημένη νόσο, αλλά επισημαίνει ότι δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που ευνοούνται περισσότερο ή καθόλου. Περαιτέρω μελέτη αναμένεται να διασαφηνίσει θέματα που σχετίζονται με το είδος, τις δόσεις και τον αριθμό καθώς και τον προγραμματισμό των κύκλων των προαναφερθέντων χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων. Σειρά μελετών έχει διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας έναντι της καλύτερης υποστηρικτικής φροντίδας στην προχωρημένη νόσο. Έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας, συνήθως με βάση την πλατίνα, επιτυγχάνει παράταση της επιβίωσης συγκριτικά με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση υγείας, έστω και εάν η παράταση αυτή είναι μικρή. Η χημειοθεραπεία περιορίζει σημαντικά τα συμπτώματα των ασθενών, βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους και μειώνει τον αριθμό των θανάτων σε χρονικό διάστημα τριών και έξι μηνών σε σύγκριση με την υποστηρικτική φροντίδα. Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία χρειάστηκαν λιγότερες ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο και το κόστος θεραπείας ήταν μικρότερο από το κόστος παροχής μόνο ανακουφιστικής θεραπείας.

Ο συνδυασμός σκευασμάτων νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών παραγόντων με την πλατίνα παρατείνει την επιβίωση ασθενών με προχωρημένη νόσο σε σύγκριση με την ανακουφιστική θεραπεία χημειοθεραπευτικών σχημάτων ή μονοθεραπειών με βάση την πλατίνα. Αντίθετα, ελάχιστα είναι τα ερευνητικά δεδομένα τα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών έναντι των μονοθεραπειών τους. Μελέτες που συμπέραναν ότι η μονοθεραπεία φαρμάκου νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών είναι αποτελεσματικότερη έναντι της ανακουφιστικής θεραπείας ή της ανακουφιστικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα παρουσίασαν μεν σημαντικά υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης της νόσου, τα οποία όμως δεν συνεπάγονταν ανάλογη αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την αντίληψη ότι η αποτελεσματικότητα των νέας γενιάς θεραπευτικών σχημάτων έχει υπερεκτιμηθεί στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Η χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής στο μη μικροκυτταρικό

καρκίνο του πνεύμονα έχει μελετηθεί ολιγότερο από τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Τα χρησιμοποιηθέντα σκευάσματα όπως η δοσεταξέλη, η βινορελμίνη, η ιφοσαμίδα, η πακλιταξέλη, η ιρινοτεκάνη και η γεμισιταμίνη είναι αποτελεσματικά κυρίως όταν συνδυάζονται με κάποιο παράγωγο της πλατίνας, παρόλο που η δοσεταξέλη φαίνεται ότι πλεονεκτεί δεν επιτυγχάνει σημαντικές διαφορές στην επιβίωση. Πρόσφατες ανασκοπήσεις καταλήγουν ότι τα αντιφατικά ερευνητικά ευρήματα, οι παρατηρούμενες διαφορές στο είδος και στο σχεδιασμό χορήγησης των σχημάτων, καθώς και η ελλιπής περιγραφή χαρακτηριστικών όπως η γενική κατάσταση υγείας των ασθενών, η προηγούμενη θεραπεία και η επιβίωση καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικών με τον αποτελεσματικότερο χημειοθεραπευτικό συνδυασμό δεύτερης γραμμής στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Συμπερασματικά, παρά το μεγάλο αριθμό κλινικών δοκιμών ελέγχου της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και τα πλούσια διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, δεν προτείνεται συγκεκριμένο ιδεώδες χημειοθεραπευτικό σχήμα το οποίο υπόσχεται το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότεροι περιορισμοί θεωρείται ότι είναι τα μικρά δείγματα ασθενών η μεγάλη ετερογένεια των κριτηρίων επιλογής των ασθενών και η ποικιλομορφία των χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Επιπλέον, τα υπό μελέτη δείγματα συνήθως περιλαμβάνουν ασθενείς με καλή γενική κατάσταση υγείας, οι οποίοι αφενός ανέχονται ικανοποιητικά τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας και αφετέρου εμφανίζουν πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση τους. Για παράδειγμα, ομάδες ασθενών με πτωχή γενική λειτουργική ικανότητα δεν επιτυγχάνουν μεγαλύτερη επιβίωση από τη χορήγηση χημειοθεραπείας έναντι εκείνων που υποβάλλονται σε υποστηρικτική θεραπεία. Ωστόσο, σε ασθενείς που χορηγείται χημειοθεραπεία περιορίζονται τα συμπτώματα και βελτιώνεται η ποιότητα ζωής τους έναντι των ασθενών που λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική θεραπεία.

### **Ακτινοθεραπεία**

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί βασική θεραπευτική επιλογή για το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Στη βιβλιογραφία ανευρίσκεται σημαντικός αριθμός μελετών ελέγχου της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας σ' αυτούς τους ασθενείς, στις οποίες διαφέρουν η δόση-στόχος, οι δόσεις και τα κλασματοποιημένα σχήματα δόσεων. Πριν από μια δεκαετία η ακτινοθεραπεία

αποτελούσε αποκλειστική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Σήμερα, εφαρμόζεται σε ασθενείς 1) σταδίου I και II, που δε δύνανται να χειρουργηθούν λόγω αυξημένης νοσηρότητας συνήθως από άλλες συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές και αναπνευστικές νόσους, 2) με τοπικά προχωρημένη, μη χειρουργικά εξαιρέσιμη νόσο (στάδιο III), 3) με νόσο σταδίου II και III προεγχειρητικά, 4) με μεταστατική νόσο έξω από τη θωρακική κοιλότητα, λαμβάνοντας ανακουφιστικό χαρακτήρα και 5) με τοπική υποτροπή της νόσου.

Σε ασθενείς σταδίου I και II με αυξημένη νοσηρότητα η εφαρμογή ακτινοθεραπείας με ή χωρίς χημειοθεραπεία αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική επιλογή της χειρουργικής επέμβασης. Μολονότι τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας δεν είναι τόσο ικανοποιητικά όσο της χειρουργικής επέμβασης, προσφέρεται αυξημένη πιθανότητα ίασης. Συνήθως, χορηγούνται 52 δόσεις των 50 με 65Gy για χρονικό διάστημα πέντε με έξι εβδομάδων, αλλά περαιτέρω έρευνα πιθανόν θα διευκρινίσει το μέγεθος των ολικών και κλασματοποιημένων δόσεων καθώς και τον προγραμματισμό χορήγησης της ακτινοθεραπείας. Σε ασθενείς σταδίου III χορηγούνται συνήθως δόσεις ακτινοβολίας των 50 με 65Gy σε χρονικό διάστημα πέντε με έξι εβδομάδων.

Τα ακτινοθεραπευτικά αυτά σχήματα βρέθηκε να βελτιώνουν την τριετή επιβίωση σε σχέση με μικρότερες δόσεις ακτινοβολίας, αλλά το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης είναι μάλλον απογοητευτικό, μόλις 5%. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται εκτεταμένη μελέτη της αποτελεσματικότητας της κλασματοποιημένης ακτινοβολίας στην τοπικά προχωρημένη νόσο. Η χορήγηση μεγαλύτερων κλασματοποιημένων δόσεων (69,6 Gy) σε κλάσματα των 1,8 με 2 Gy επιτυγχάνει καλύτερη τοπική ανταπόκριση του όγκου και αύξηση της επιβίωσης.<sup>159</sup> Κριτήρια για τη χορήγηση ακτινοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς είναι η καλή αρχική γενική κατάσταση υγείας, η επαρκής αναπνευστική λειτουργία και ο περιορισμός της νόσου στο θώρακα. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διευκρίνιση του ανακουφιστικού χαρακτήρα της ακτινοθεραπείας σ' αυτούς τους ασθενείς. Στην προχωρημένη νόσο, η χορήγηση ακτινοβολίας εξατομικεύεται και λαμβάνει κυρίως ανακουφιστικό χαρακτήρα με σημαντικότερα οφέλη την ανακούφιση τοπικών συμπτωμάτων από τον πρωτοπαθή όγκο ή των μεταστάσεων. Στον πρωτοπαθή όγκο, χορηγούνται συνήθως δόσεις των 30Gy για χρονικό διάστημα δυο εβδομάδων και στις μεταστατικές εστίες οι δόσεις κυμαίνονται από 8-30 Gy για μικρή χρονική περίοδο. Τα τελευταία χρόνια, η βραχυθεραπεία χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο για την

ανακούφιση των συμπτωμάτων από την αναπνευστική απόφραξη των βρόγχων, η οποία φαίνεται ότι επιτυγχάνει τη μερική ή την ολική ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ποσοστό που κυμαίνεται από 50-100% των ασθενών. Παρόλο που έχει βρεθεί ότι η εξωτερική ακτινοβολία επιτυγχάνει μεγαλύτερο πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση δεν έχει διευκρινιστεί εάν η βραχυθεραπεία ή ο συνδυασμός της με εξωτερική ακτινοβολία, είναι αποτελεσματικότερος.

### **Η Θεραπευτική Επιλογή του Συνδυασμού Χημειοθεραπείας – Ακτινοθεραπείας**

Στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας αποτελεί τη σημαντικότερη θεραπευτική επιλογή. Σήμερα, η ενδεικνυόμενη θεραπευτική επιλογή κυρίως στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο είναι ο συνδυασμός των παραγώγων της πλατίνας και κυρίως η σισπλατίνα και η καρβοπλατίνα με τα νέας γενιάς χημειοθεραπευτικά (πακλιταξέλη, δοσεταξέλη, γεμισιταμπίνη, βινορελμπίνη, ιρινοτεκάνη και βινμπλαστίνη) και τη θωρακική ακτινοθεραπεία.

Η χορήγηση χημειοθεραπείας πριν από την έναρξη της ακτινοθεραπείας επιτυγχάνει μέση παράταση της επιβίωσης σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ακτινοβολίας σε ασθενείς σταδίου IIIA-IIIΒ. Το σύνθετο ακτινοθεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει δόσεις των 50 με 60Gy για χρονικό διάστημα πέντε με έξι εβδομάδων. Ο θεραπευτικός αυτός συνδυασμός περιορίζει τοπικά τη νόσο και παρατείνει την επιβίωση, αλλά δεν είναι σαφές εάν περιορίζει την πιθανότητα εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων.<sup>166</sup> Τέλος, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με το οικονομικό κόστος και την επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας φαίνεται να είναι αποτελεσματικός και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, σύμφωνα και με τις οδηγίες καλής κλινικής πρακτικής της Αμερικανικής Εταιρίας Κλινικής Ογκολογίας. Ο θεραπευτικός συνδυασμός αυξάνει την επιβίωση, επιτυγχάνει καλύτερο έλεγχο του όγκου, περιορίζει την πιθανότητα της τοπικής υποτροπής και καθυστερεί την εμφάνιση μεταστάσεων, αλλά δε φαίνεται να παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια της πενταετούς επιβίωσης. Τα παραπάνω συμπεράσματα είναι δύσκολο να γενικευθούν στο σύνολο του πληθυσμού των ασθενών με προχωρημένη νόσο γιατί προέρχονται από μελέτες με δείγματα ασθενών με καλούς προγνωστικούς παράγοντες. Το όφελός της για τους ασθενείς με καλή γενική κατάσταση υγείας και μη αρχικά σημαντική απώλεια σωματικού βάρους είναι τεκμηριωμένη αλλά παραμένει ασαφής η

αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση υγείας. Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας είναι αντιφατικά τόσο για την περιορισμένη όσο και για την προχωρημένη νόσο, παρόλο που φαίνεται ότι παρατείνει την επιβίωση.<sup>166</sup> Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την ανεύρεση του ιδανικότερου, αποτελεσματικότερου και καλύτερα ανεκτού συνδυασμού χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων και ακτινοθεραπείας, καθώς και των κριτηρίων επιλογής των ασθενών που θα επωφεληθούν από τις επιλογές αυτές. Σε κάθε περίπτωση συνιστάται η εφαρμογή της σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένη νόσο κυρίως στο πλαίσιο κάποιας ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής.

### **Θεραπεία του Μικροκυτταρικού Καρκίνου Πνεύμονα**

Η πρώτη αναφορά για τη χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα χρονολογείται το 1969. Το σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν η κυκλοφωσφάμιδη, που κατάφερε να διπλασιάσει το χρόνο επιβίωσης των ασθενών. Έκτοτε η βιβλιογραφία είναι πλούσια σε χημειοθεραπευτικά σχήματα και θεραπευτικές επιλογές για αυτούς τους ασθενείς.

Ο συνδυασμός θωρακικής ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας αποτελεί την ενδεικνυόμενη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με περιορισμένη νόσο. Έχει βρεθεί ότι βελτιώνεται κατά 5% η τριετής επιβίωση των ασθενών που λαμβάνουν το θεραπευτικό συνδυασμό, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο χημειοθεραπεία. Δύο μεταanalύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας και θωρακικής ακτινοβολίας πλεονεκτεί σημαντικά έναντι της χορήγησης της μιας εκ των δύο θεραπειών. Ωστόσο, αδιευκρίνιστη παραμένει η χρονική σειρά χορήγησής τους. Φαίνεται ότι η ταυτόχρονη έναρξη της θωρακικής ακτινοθεραπείας με τη χημειοθεραπεία είναι αποτελεσματικότερη, γιατί περιορίζει τη χρονική διάρκεια της συνολικής θεραπείας και επιτρέπει τη συνεργική τους δράση.

Συχνά στους ασθενείς με περιορισμένη νόσο, εκτός από τη θωρακική ακτινοβολία προτείνεται και η χορήγηση προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας για την πρόληψη των εγκεφαλικών μεταστάσεων. Η ακτινοβολία άλλων περιοχών πέρα του εγκεφάλου δε φαίνεται ότι περιορίζει την πιθανότητα μετάστασης. Σήμερα, η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας παραμένει αμφιλεγόμενη, καθώς δεν είναι σαφές εάν παρατείνει την ολική επιβίωση των

ασθενών αν και μειώνει από 25% σε 5% τον κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλικών μεταστάσεων, και πιθανά αυξάνει το ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα. Δε συνιστάται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία, επειδή πιστεύεται ότι δεν περιορίζεται η πιθανότητα ανάπτυξης εγκεφαλικών μεταστάσεων. Μέχρι σήμερα δεν είναι ευρέως αποδεκτός ένας συγκεκριμένος συνδυασμός ακτινοθεραπείας και κρανιακής ακτινοβολίας ούτε και η ιδανική χρονική στιγμή έναρξης της προφυλακτικής κρανιακής ακτινοθεραπείας, και συνήθως προτείνεται η χορήγησή της μετά τη χημειοθεραπεία. Όταν παρέχεται ταυτόχρονα, ή πριν από τη χημειοθεραπεία συνοδεύεται από αυξημένη τοξικότητα, ιδιαίτερα όταν τα κλάσματα ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερα των 250 cGy, ή όταν η ολική δόση είναι μεγαλύτερη των 3000 cGy.<sup>227</sup> Σε κάθε περίπτωση συνιστάται ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και προφυλακτικής κρανιακής ακτινοθεραπείας να χορηγείται στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής.

Ως θεραπεία εκλογής στην προχωρημένη νόσο προτείνεται κυρίως η χημειοθεραπεία και λιγότερο συχνά η ακτινοθεραπεία. Η θεραπεία έχει κυρίως ανακουφιστικό χαρακτήρα λόγω της κακής συνήθως γενικής κατάστασης υγείας των ασθενών. Έχει βρεθεί ότι η χημειοθεραπεία επιτυγχάνει ποσοστά ανταπόκρισης 51-78% και μέση επιβίωση 8,3 με 9,9 μήνες. Αντίθετα ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας δεν επιτυγχάνει σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα στους ασθενείς αυτούς, όπως σε εκείνους με περιορισμένη νόσο.

Μεταξύ των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων που έχουν χρησιμοποιηθεί στον περιορισμένο και προχωρημένο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα είναι η δοξορουμπισίνη, η βινκριστίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η ετοποσίδη, η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη η μεθοτρεξάτη και η ιφοσφαμίδη. Τα σκευάσματα αυτά επιτυγχάνουν ανταπόκριση ίση ή μεγαλύτερη από 30%. Μερικά από τα νέας γενιάς αποτελεσματικά χημειοθεραπευτικά σκευάσματα είναι οι ταξάνες (πακλιταξέλη, δοσεταξέλη), οι αναστολείς τοποϊσομετάσης I (τοποπεκάνη, ιρινοτεκάνη) και τα ανάλογα νοβέλης (η γεμισιταμπίνη και η βιλνορεμπίνη).

Τα νέας γενιάς χημειοθεραπευτικά σκευάσματα επιτυγχάνουν ανάλογη επιβίωση και δε θεωρείται κάποιο καλύτερο από τα υπόλοιπα ως προς τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Σκευάσματα όπως η γεμισιταμπίνη, η βιλνορεμπίνη και η ιφοσφαμίδη<sup>230</sup> προκαλούν μέση τοξικότητα και γίνονται καλά ανεκτά από τους ασθενείς. Ήδη από τη δεκαετία του '70 διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων αυξάνει την ανταπόκριση και την επιβίωση σε

σύγκριση με τη χορήγηση ενός μόνο σκευάσματος και περιορίζει τη φαρμακευτική αντίσταση. Στους ασθενείς με περιορισμένη νόσο έχει βρεθεί ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων επιτυγχάνει ποσοστό ανταπόκρισης 80-95%, ποσοστό ολικής ανταπόκρισης 50-60%, μέση επιβίωση 12-20 μήνες και ποσοστό τριετούς επιβίωσης 10-30%. Αντίστοιχα, ποσοστά ανταπόκρισης 75- 80%, ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης 20-25% και μέση επιβίωση 7 με 10 μήνες παρατηρούνται στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Οι συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων με ετοποσίδη με ή χωρίς παράγωγα πλατίνας συχνότερα σισπλατίνα ή καρβοπλατίνα, επιτυγχάνουν καλύτερα αποτελέσματα και προκαλούν λιγότερη τοξικότητα.

Η αρχική υπόθεση ότι η αύξηση των δόσεων των σκευασμάτων θα αύξανε αντίστοιχα και την ανταπόκριση ή την επιβίωση έχει σήμερα καταρριφθεί. Έχει διαπιστωθεί ότι η αύξηση των δόσεων σε ποσοστό 25 με 50% δεν είναι ικανή να αντιμετωπίσει την ανοχή των σκευασμάτων στα κύτταρα του μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα. Η χορήγηση μιας και μόνο πολύ μεγάλης δόσης χημειοθεραπευτικού φαρμάκου απαιτεί αυξημένη υποστηρικτική φροντίδα και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, σε αντίθεση με κάποιο σχήμα διαδοχικών επαναλήψεων των δόσεων. Επομένως, η αύξηση της δόσης αυξάνει και την ανταπόκριση του όγκου μέχρι ένα σημείο μέγιστης ανεκτής δόσης, στο οποίο η ανταπόκριση και η επιβίωση σχηματίζει ένα «οροπέδιο», χωρίς περαιτέρω αύξηση, πέρα του οποίου αυξάνει ταχύτατα η τοξικότητα. Μέχρι σήμερα, παραμένει αδιευκρίνιστο το ιδανικό μέγεθος της δόσης και στην προσπάθεια αντιμετώπισης της νόσου έχει δοκιμασθεί η μείωση των μεσοδιαστημάτων των κύκλων, χωρίς μείωση των δόσεων σε κάθε κύκλο. Η επιλογή αυτή προέκυψε από την παρατήρηση ότι η μέγιστη ανταπόκριση επιτυγχάνεται στις έξι με εννέα εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, ότι οι μη ανταποκρινόμενοι όγκοι σπάνια υποτροπιάζαν και τέλος ότι οι μερικώς ανταποκρινόμενοι όγκοι σπάνια ανταποκρίνονταν πλήρως ακόμα και έπειτα από πολλαπλούς κύκλους του ίδιου ή εναλλακτικού σχήματος. Σήμερα, συνιστάται η συνέχιση χορήγησης της χημειοθεραπείας έως ότου επιτευχθεί ολική ανταπόκριση και μετά την επίτευξη της ολικής ανταπόκρισης προτείνεται η χορήγηση δύο επιπλέον κύκλων.

Ωστόσο, ο συνολικός αριθμός χημειοθεραπευτικών κύκλων δεν πρέπει να υπερβαίνει τους έξι. Έχει διαπιστωθεί παράταση της επιβίωσης με αύξηση της καταπόνησης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που έλαβαν περισσότερους από έξι

χημειοθεραπευτικούς κύκλους και είχαν εμφανίσει ολική ανταπόκριση ήδη από τους πρώτους έξι κύκλους. Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για να προσδιοριστούν οι συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που θα ωφεληθούν από την παράταση της επιβίωσης έναντι της αυξημένης καταπόνησης.

Παρά τα ποσοστά αυξημένης ανταπόκρισης από τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, οι ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα συχνά αντιμετωπίζουν επέκταση ή υποτροπή της νόσου. Εκείνοι που υποτροπιάζουν καθυστερημένα (χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των οκτώ μηνών) εμφανίζουν καλύτερη επιβίωση έπειτα από τη θεραπεία δεύτερης γραμμής. Αντίθετα, έχει βρεθεί ότι όσοι υποτροπιάζουν σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τεσσάρων μηνών μετά την αρχική θεραπεία, έχουν πτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής. Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση τοποτεκάνης έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και προτείνεται ως θεραπεία εκλογής.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση της χορήγησης μεγαθεραπείας με μεταμόσχευση μυελού των οστών ή περιφερικών κυττάρων του αίματος δεν έδωσε καλύτερη ανταπόκριση στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που υποτροπιάζουν έναντι συνήθων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, αλλά σημαντική αύξηση της τοξικότητας.

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε αρχικά στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σε ασθενείς με μεταστατική νόσο κυρίως στα οστά και τον εγκέφαλο. Στις κλινικές δοκιμές συνεχίζεται η μελέτη της αποτελεσματικότητας της θωρακικής ακτινοβολίας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τον έλεγχο της πρωτοπαθούς εστίας και της αποτελεσματικότητας της προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας στην πρόληψη των εγκεφαλικών μεταστάσεων. Για 57 τον έλεγχο της θωρακικής νόσου συνιστώνται συνολικές δόσεις των 5000 cGy,<sup>222</sup> και στο μέλλον αναμένεται να αποσαφηνιστούν οι ιδανικές δόσεις ακτινοβολίας.

### **Ο καρκίνος του Πνεύμονα στους Ηλικιωμένους Ασθενείς**

Οι ηλικιωμένοι αποτελούν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα, πτωχή γενική κατάσταση υγείας και κακή πρόγνωση. Τα συνυπάρχοντα νοσήματα συχνά ευθύνονται για την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μεταξύ των ηλικιών 65-74 ετών ο μέσος αριθμός των χρόνιων παθήσεων είναι έξι. Ποσοστό μεγαλύτερο από το 50%



αυτών των ασθενών αναφέρουν χρόνια αρθρίτιδα, 33% οσφυαλγία, 32% οφθαλμικές διαταραχές και 28% δύσπνοια κόπωσης.

Συχνότερες συνοδές νόσοι είναι τα καρδιαγγειακά και τα αναπνευστικά νοσήματα που οφείλονται κυρίως στο χρόνιο και βαρύ κάπνισμα. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να αυτοεξυπηρετηθούν και χρήζουν βοήθειας για τη διεκπεραίωση των καθημερινών τους αναγκών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα έχουν ελάχιστα μελετηθεί κυρίως γιατί δε μετέχουν στις κλινικές δοκιμές εάν είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 70-75 ετών. Η ηλικία αποτελεί σημαντικό κριτήριο για την επιλογή της θεραπείας και φαίνεται ότι με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνεται η πιθανότητα εφαρμογής ακατάλληλων θεραπευτικών προσεγγίσεων, μειώνεται η συχνότητα χορήγησης χημειοθεραπείας, και αυξάνεται η συχνότητα χορήγησης ακτινοθεραπείας. Δυστυχώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς σπάνια ωφελούνται από την προσφερόμενη θεραπεία γιατί όταν καταπονούνται περισσότερο από τα συμπτώματα της νόσου και χρειάζονται ανακουφιστική θεραπεία, συχνά υποβάλλονται σε θεραπεία ιάσεως, ενώ άλλες φορές που η θεραπεία ιάσεως αποτελεί ρεαλιστική θεραπευτική επιλογή δεν τους προσφέρεται.

Η χορήγηση χημειοθεραπείας έχει ελάχιστα μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Έχει βρεθεί ότι η πτωχή γενική κατάσταση υγείας, οι συνυπάρχουσες νόσοι και η λανθασμένη επιλογή θεραπείας μειώνει την ανοχή των ασθενών στη χημειοθεραπεία και αυξάνει την προκαλούμενη τοξικότητα, κυρίως όταν χορηγούνται επιθετικά σχήματα με σισπλατίνη και συνδυασμό ακτινοθεραπείας.

Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα παλαιότερης γενιάς χημειοθεραπευτικά δεν προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε ηλικιωμένους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, γιατί η νόσος τους δεν ανταποκρίνεται, δεν παρατείνεται η επιβίωση και δε βελτιώνεται η λειτουργικότητα τους. Καλύτερα αποτελέσματα προσέφεραν τα παράγωγα της πλατίνας εκ των οποίων έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί και μελετηθεί η σισπλατίνη και η καρβοπλατίνη. Η αυξημένη νεφρική τοξικότητα της σισπλατίνης και η μυελοτοξικότητα της καρβοπλατίνης αποτελούν τους κύριους φραγμούς για τη χορήγηση τους και το συχνότερο λόγο διακοπής της χορήγησης τους.

Τα αποτελέσματα μελετών για την επίδραση των νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών σε ηλικιωμένους με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα είναι ενθαρρυντικά. Οι ταξάνες και η βιλνορεμπίνη γίνονται καλά ανεκτές και η γεμισιταμπίνη είναι ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο που απαιτεί όμως περαιτέρω

μελέτη. Πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών έδειξε ότι η επιθετική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, πλεονεκτούσε σημαντικά στους ασθενείς με καλή γενική κατάσταση υγείας, ενισχύοντας την πεποίθηση της χορήγησης επιθετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Ωστόσο, ποσοστό μόλις 20% του δείγματος ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών, δεδομένο που δεν αντανακλά την πραγματική αναλογία των ηλικιωμένων στο σύνολο του πληθυσμού με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

Υπογραμμίζεται ότι η θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών που αντιμετωπίζουν σημαντική καταπόνηση από άλλες νόσους οφείλει να προσανατολίζεται σε μονοθεραπείες σκευασμάτων, έως ότου τεκμηριωθεί ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής η χορήγηση πολυπλοκότερων χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Περιορισμένα είναι τα ερευνητικά δεδομένα τα σχετικά με τη χορήγηση χημειοθεραπείας στους ηλικιωμένους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Έχει βρεθεί ότι η από τους στόματος χορήγηση ετοποσίδης μόνη ή σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη σε επιλεγμένους ασθενείς πλεονεκτεί έναντι περισσότερο επιθετικών θεραπευτικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων, επιτυγχάνοντας αυξημένη ολική ανταπόκριση, μέση παράταση της επιβίωσης, περιορισμένη τοξικότητα και βραχύτερη νοσοκομειακή περίθαλψη.

Στην κλινική πρακτική οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα φαίνεται να λαμβάνουν λιγότερο επιθετικές ή περισσότερο ήπιες θεραπείες. Η στρατηγική προσέγγισης για την επιλογή της θεραπείας περιλαμβάνει αρχικά τη μείωση των δόσεων των συνήθων χημειοθεραπευτικών σχημάτων ή μονοθεραπείες και στη συνέχεια αύξηση των δόσεών τους, εφόσον βελτιωθεί η γενική κατάσταση υγείας στη διάρκεια της θεραπείας.

### **Η Επιλογή της Θεραπείας**

Η επιλογή της θεραπείας για τον καρκίνο του πνεύμονα επηρεάζεται όχι μόνο από κοινωνικοοικονομικές παραμέτρους, όπως το είδος της ασφάλισης και την πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας αλλά και από τις προτιμήσεις των γιατρών, τις διαφορετικές αντιλήψεις για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, καθώς και από τις διαφορετικές στρατηγικές κλινικής πρακτικής. Βρετανική μελέτη 1070 γιατρών διαφόρων ειδικοτήτων διερεύνησε τις αντιλήψεις τους για τη χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Σημαντικό

ποσοστό του δείγματος (μεγαλύτερο του 70%) απάντησαν ότι δεν πρότειναν συγκεκριμένο σχήμα, ωστόσο σε υψηλό ποσοστό (61%) των ασθενών χορηγήθηκε τελικά χημειοθεραπεία. Περιγράφηκε μεγάλη ποικιλία χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων ως προς το είδος των σκευασμάτων και τις δόσεις. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με καλή πρόγνωση ελάμβανε έξι χημειοθεραπευτικούς κύκλους, ενώ ασθενείς με πτωχή πρόγνωση 4-6 κύκλους. Στην ίδια παραπάνω μελέτη ορίστηκε ως ιδανική ομάδα ασθενών για τη χορήγηση χημειοθεραπείας εκείνη με καλή γενική κατάσταση, περιορισμένη νόσο, περιορισμένα συμπτώματα, απουσία συνοδών νοσημάτων και ικανότητα ανοχής επιθετικής χημειοθεραπείας ιάσεως και ακτινοβολίας θώρακα. Ωστόσο, στην κλινική πρακτική, η ιδανική αυτή ομάδα αντανάκλα μάλλον μικρό ποσοστό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα.

Σε Καναδική μελέτη διερευνήθηκε το ερώτημα γιατί τα ευρήματα των κλινικών μελετών για τον προχωρημένο τοπικά καρκίνο του πνεύμονα δεν αξιοποιούνται στην κλινική πρακτική και έδειξε ότι οι αντιλήψεις των γιατρών για τη θεραπεία της νόσου μεταβλήθηκαν ελάχιστα σε χρονικό διάστημα 10 ετών, μολονότι υπάρχει νέα γνώση από τις ερευνητικές μελέτες της αντίστοιχης περιόδου. Τα πέντε κύρια αίτια που επισημάνθηκαν ήταν:

- διαφορές στην επιλογή των ομάδων ελέγχου – μαρτύρων οι οποίοι λαμβάνουν πολλούς διαφορετικούς χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς σκευασμάτων και δόσεων
- διαφορές στην επιλογή των ομάδων της μελέτης αντίστοιχα με ποικίλα χημειοθεραπευτικά σχήματα, δόσεις, αριθμό και προγραμματισμό κύκλων
- διαφορετικά κριτήρια επιλογής των δειγμάτων (όπως γενική κατάσταση υγείας, απώλεια σωματικού βάρους, ηλικία) ακόμα και σε ομάδες ασθενών ίδιου σταδίου με τη χρήση διαφορετικών μεθόδων σταδιοποίησης
- διαφορετικά κριτήρια για την αξιολόγηση της έκβασης (όπως ολική επιβίωση, μέση επιβίωση) και τη σημαντικότητα αυτών των παραμέτρων
- διαφορετικός καθορισμός και ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ερευνητικών ευρημάτων.

Τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης αφορούν μεν τον προχωρημένο τοπικά μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, αλλά πιθανά μπορούν να γενικευθούν στο σύνολο του πληθυσμού ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Παρά την ύπαρξη σημαντικών ερευνών, η σημερινή θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα δεν επιδεικνύει θεαματικά

αποτελέσματα καθώς οι αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές επιτυγχάνουν μέση επιβίωση μόνο 6 με 10 μήνες, και το ,μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών καταλήγουν ένα με δύο χρόνια, μετά τη διάγνωση.

Αναμφίβολα οι ασθενείς με περιορισμένη, χειρουργικά εξαιρεσιμη νόσο και καλή γενική κατάσταση υγείας έχουν μια πραγματική πιθανότητα ίασης, αλλά αποτελούν πολύ μικρό ποσοστό του συνολικού πληθυσμού αυτών των ασθενών. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη χημειοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα φαίνεται ότι τα δείγματα των ασθενών που έχουν μελετηθεί αφορούν κυρίως επιλεγμένες υποομάδες ασθενών, οι οποίες είναι πολύ μικρές συγκριτικά με το συνολικό πάσχοντα πληθυσμό.

Αντίθετα, ελάχιστα είναι τα ερευνητικά δεδομένα για τις θεραπευτικές επιλογές ασθενών με πτωχή γενική κατάσταση, σημαντική απώλεια σωματικού βάρους, αυξημένη ηλικία και άλλους δείκτες πτωχής πρόγνωσης γιατί συνήθως οι ασθενείς αυτοί εξαιρούνται από τις κλινικές δοκιμές. Τα μικρά σχετικά δείγματα στις κλινικές δοκιμές ασθενών με καρκίνο οδηγούν σε συμπεράσματα περιορισμένης στατιστικής ισχύος. Το δυνητικό πλεονέκτημα κάποιας θεραπευτικής επιλογής μπορεί να υπερεκτιμηθεί και τα ευρήματα των διαθέσιμων μελετών δεν μπορούν να γενικευθούν στο σύνολο των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Για αυτούς τους λόγους, δεν είναι εφικτή η πρόταση συγκεκριμένων θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

Τα τελευταία χρόνια αντικείμενο ευρύτατων συζητήσεων αποτελεί το ερώτημα εάν το μικρό αλλά υπαρκτό, σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, πλεονέκτημα επιβίωσης των διαφόρων θεραπευτικών συνδυασμών μπορεί να αντισταθμιστεί από την προκαλούμενη τοξικότητα. Το ερώτημα αυτό μπορεί να διατυπωθεί και διαφορετικά, δηλαδή κατά πόσο το κόστος για την παράταση της επιβίωσης μπορεί να αντισταθμιστεί από τον περιορισμό της ποιότητας επιβίωσης. Είναι προφανές ότι η διάρκεια της επιβίωσης καθώς και η έκταση και η διάρκεια της ανταπόκρισης δε μπορούν να αποτελούν τα μοναδικά κριτήρια για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής στον καρκίνο του πνεύμονα. Δημιουργείται η ανάγκη συνεκτίμησης των αντιλήψεων και των υποκειμενικών εμπειριών των ασθενών και το επίπεδο της καταπόνησης και της ποιότητας ζωής τους. Δυστυχώς, οι επιλογές/ επιθυμίες των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα για το είδος της θεραπείας έχουν ελάχιστα μελετηθεί. Οι ελάχιστες διαθέσιμες μελέτες ασθενών με καρκίνο πνεύμονα έδειξαν ότι η απόφαση για την επιλογή της θεραπείας καθορίζεται από τις

εξατομικευμένες αξίες του ασθενή και επηρεάζεται σημαντικά από την προσπάθεια διατήρησης ισορροπίας μεταξύ της ποιότητας και της ποσότητας της ζωής τους. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα αρνήθηκαν να λάβουν χημειοθεραπεία λόγω της τοξικότητάς της, ή όταν ενημερώθηκαν για το μικρό ποσοστό επιβίωσης στους τρεις μήνες, ενώ δέχθηκαν να υποβληθούν σε θεραπεία η οποία θα ανακούφιζε τα συμπτώματα της νόσου.

Ο προγραμματισμός και η εφαρμογή των θεραπευτικών επιλογών στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, απαιτεί μια πολυδιάστατη διεπιστημονική προσέγγιση. Ο κύριος στόχος είναι η αναγνώριση των ασθενών με αυξημένη πιθανότητα ίασης ή μεγάλη διάρκεια επιβίωσης και η επιλογή με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή και της νόσου, ώστε να χορηγηθεί εκείνη η θεραπεία που θα επιφέρει το μέγιστο δυνατό θεραπευτικό πλεονέκτημα περιορίζοντας όσο το δυνατό σε μικρότερο βαθμό την ποιότητα τους ζωής τους.

### **Ο πόνος στον καρκίνο**

Αν και σε αρκετά συγγράμματα ο πόνος στον καρκίνο περιγράφεται σαν ξεχωριστή κατηγορία, στην πραγματικότητα διακρίνεται κύρια από το γεγονός ότι παρανοείται και παρερμηνεύεται ευκολότερα (Kliman, 1985). Οι παθοφυσιολογικές και βιοχημικές διεργασίες οι οποίες προκαλούν την αντίληψη πόνου και την ανταπόκριση σε αυτόν, είναι βασικά ταυτόσημη με εκείνες οι οποίες παρατηρούνται σε κάθε επώδυνη κατάσταση. Αλλά οι αιτιολογικοί και κλινικοί χαρακτήρες του δημιουργούν μοναδικές καταστάσεις οι οποίες παρατηρούνται μόνο σε αυτό τον πληθυσμό (McQuire, 1989). Παρά την αναγκαιότητα καλύτερης περιγραφής των κλινικών χαρακτήρων του πόνου στον καρκίνο και της σχέσης τους με την υποκείμενη παθολογική βλάβη, η ταξινόμηση του παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα (Ventafredda and Caraceni, 1991).

Ο πρώτος τρόπος ταξινόμησης του πόνου ασθενών με κακοήθη νεοπλασματικά νοσήματα έγινε ανάλογα με την οργανική παθολογία του και διαχωρίζεται σε οφειλόμενο στον ίδιο τον όγκο, στην εφαρμοζόμενη θεραπεία και σε διάφορες άλλες αιτίες (Foley, 1979). Στις περισσότερες περιπτώσεις αναπτύσσεται λόγω του νεοπλάσματος (από τη φλεγμονή και το οίδημα οργάνων ή τμημάτων του σώματος, την συνυπάρχουσα εξέλκωση, την διάταση των οργάνων που έχουν προσβληθεί και την πίεση των παρακειμένων ιστών ή νευρικών στελεχών και τη διήθηση ή μετάσταση του όγκου σε άλλα συστήματα) (Καρδιολής, 1992). Ο πλέον

συχνός τύπος πόνου ο οποίος οφείλεται σε μεταστάσεις είναι ο οστικός σε ποσοστό 67-80% ασθενών με ποικιλία πρωτοπαθών νεοπλασμάτων αλλά κυρίως σ' εκείνα που τείνουν να μεθίστανται στα οστά και κυρίως του πνεύμονος και του μαστού (Spröss, 1992).

Ένας δεύτερος τρόπος ταξινόμησης του ανεξαρτήτως αιτιολογίας, γίνεται ανάλογα με τη διάρκεια του και διακρίνεται σε οξύ και χρόνια. Ο οξύς έχει αιφνίδια έναρξη είναι προσωρινός και ανατρέψιμος αλλά είναι χρήσιμος, διότι οδηγεί στην ανίχνευση αιτίου πρόκλησης και τρόπου αντιμετώπισης του. Στο πρόσωπο ατόμου με οξύ πόνο αποτυπώνονται εμφανή σημεία γενικής κακουχίας και προεξάρχουν συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως εφιδρώσεις, ωχρότητα, ταχυκαρδία και αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Luckman and Sorensen, 1980). Αντίθετα ως χρόνιος ορίζεται εκείνος ο πόνος που διαρκεί 3-6 μήνες ή παραπάνω κι επιδρά στην λειτουργικότητα του ασθενή (Twycross, 1984a). Συνήθως το προφίλ ασθενούς με χρόνια πόνο είναι ένα θλιμμένο, κουρασμένο πρόσωπο.

Τέλος ο τρίτος τρόπος ταξινόμησης πόνου στον καρκίνο ανεξαρτήτως αιτιολογίας και διάρκειας τον διακρίνει σε τρία σύνδρομα ή τύπους πόνου (σωματικός-σπλαχνικός-νευρογενής), τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότερα για να περιγράψουν τον σχετιζόμενο με τον όγκο πόνο. Καθένα από αυτά τα σύνδρομα χαρακτηρίζεται από ειδικούς ιστούς συμμετοχής, ξεχωριστές αισθητηριακές ή ποιοτικές διαστάσεις και απαιτεί διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση (Payne, 1989, McQuire, 1991).

Οι προσπάθειες ταξινόμησης του πόνου στον καρκίνο παρείχαν μεν κατευθύνσεις για την κατανόηση της παθογένειας, αλλά δεν ερμήνευσαν τους λόγους για τους οποίους ασθενείς ίδιας παθολογικής κατάστασης εμφανίζουν διαφορετικές αντιδράσεις. Η Saunders το 1967 δημιούργησε τον όρο ολικός πόνος (total pain) για να περιγράψει την ανάγκη αξιολόγησης και αντιμετώπισης των πολύπλευρων (οργανικών, ψυχολογικών, διαπροσωπικών, οικονομικών, πνευματικών) διαστάσεων του χρόνιου κακοήθους πόνου. Οι Ahles και συν. επεκτείνοντας τις απόψεις των Melzack και Casey ήταν οι πρώτοι, οι οποίοι μελέτησαν την πολυδιάστατη αντίληψη του σχετιζόμενου με καρκίνο πόνου. Την εξατομίκευση της επώδυνης πολυδιάστατης εμπειρίας εκάστου ασθενούς με καρκίνο ερμηνεύουν με την ανάλυση του σε πέντε διαστάσεις.

- 1) Οργανική (Physiologic) : οργανικά αίτια πόνου, τύπος πόνου.
- 2) Αισθητηριακή (Sensory) : εντόπιση, ένταση και ποιότητα πόνου.
- 3) Επίδρασης (Affective) : ψυχικές αντιδράσεις (άγχος κατάθλιψη κ.α.

4) Μάθησης (Cognitive): διεργασίες σκέψης, άποψη για τον εαυτό του, το νόημα του πόνου.

5) Συμπεριφοράς (Behavioural) : επικοινωνία, φυσική δραστηριότητα, λήψη αναλγητικών (Ahles et al, 1983b).

Για την πληρέστερη εικόνα των παραγόντων οι οποίοι επηρεάζουν την αντίληψη και ερμηνεία του πόνου, προτείνεται επιπλέον και μία 6η διάσταση, η κοινωνικοπολιτιστική (Sociocultural): πολιτιστικό υπόβαθρο, δημογραφικά στοιχεία (McQuire, 1987b). Βέβαια η εμφάνιση του πόνου, για τους περισσότερους ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι ήδη αντιμετωπίζουν διαδοχικές απώλειες (φυσική και διανοητική ικανότητα, κινητικότητα, διαπροσωπικές σχέσεις, επαγγελματικοί στόχοι, εισόδημα, ψυχική διάθεση) προσθέτει διαρκή υπενθύμιση της νόσου και απειλή για την επιδείνωση της. Ορισμένοι αντιμετωπίζουν πόνο μέτριας έντασης περιοδικά ή σε καθημερινή βάση, με μικρή επίδραση στην καθημερινή τους ζωή. Όταν όμως ο πόνος γίνεται εντονότερος επηρεάζει τις περισσότερες διαστάσεις της καθημερινής ζωής τους (Daut and Cleeland 1982 ).

"Σημαντικός πόνος" ορίζεται εκείνος ο οποίος βαθμολογείται στο μέσο ή υψηλότερα στις κλασσικές κλίμακες έντασης, οπότε θεωρείται ότι επηρεάζει την ψυχική διάθεση, την εργασία, τον ύπνο, τη δραστηριότητα κι επιδρά αρνητικά σε συγκεκριμένους δείκτες υγείας. Ένας στους πέντε μέχρι ένας στους τρεις ασθενείς με μεταστατική νόσο, κινδυνεύουν να έχουν σημαντικό πόνο. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται σε ποσοστό δύο σε τρεις ή και περισσότερο από τέσσερις στους πέντε όταν αναφερόμαστε σε ασθενείς τελικού σταδίου (Cleeland, 1991 ).

Η παρουσία επίμονου, έντονου πόνου δημιουργεί σοβαρές πολύπλευρες ανάγκες στον ασθενή και το οικογενειακό του περιβάλλον. Συνήθως οι ψυχολογικές επιπτώσεις στον καρκίνο είναι μεγαλύτερες από τις σχετιζόμενες με χρόνια πόνο μη κακοήθους αιτιολογίας (Bonica, 1953). Οι αλγούντες ασθενείς με καρκίνο αναπτύσσουν μεγαλύτερο άγχος, κατάθλιψη, υποχονδρίαση, σωματική επικέντρωση και νευρωτισμό από τους ασθενείς με χρόνια μη κακοήθη πόνο (Bond, 1971; Woodford and Fielding, 1975; Stembach, 1974). Όταν αλγούντες ασθενείς συγκρίθηκαν με μη αλγούντες ασθενείς με καρκίνο, οι ασθενείς της πρώτης ομάδος βρέθηκαν σημαντικά περισσότερο διαταραγμένοι (αυξημένη κατάθλιψη, υποχονδρίαση, ψυχοσωματικά συμπτώματα και νευρωτισμό), ανταποκρίνονται λιγότερο καλά στην θεραπεία και πέθαναν συντομότερα από εκείνους οι οποίοι δεν πονούσαν (Woodforde and Fielding, 1975; Bond and Pearson, 1969)

Η αλλαγή στους ρόλους (συζύγου, γονιού, εργαζόμενου), τους οποίους επιβάλλει η παρουσία του πόνου μπορεί να δημιουργήσει επώδυνες αλλαγές στις διαπροσωπικές σχέσεις, με υψηλό κόστος σε μειωμένη αυτοεκτίμηση και πιθανή βίωση αυξημένης έντασης του (Mount, 1984).

Όσον αφορά τον τρόπο αντίδρασης προς τον πόνο εκάστου ασθενούς με επώδυνο κακοήγη συνδρομή, εξατομικεύεται και ποικίλλει όπως και σε κάθε άλλη απειλή την οποία βιώνει. Κατά την Kubler Ross υπάρχουν πέντε διαδοχικά στάδια προσαρμογής μέσω των οποίων ανταπεξέρχεται το άτομο σε απειλητική για την ζωή νόσο (άρνηση-θυμό-διαπραγμάτευση-κατάθλιψη και αποδοχή) (Kubler Ross, 1969), ενώ οι Weissman και Worden 1976 αναφέρουν δεκαπέντε στρατηγικές αντιμετώπισης των απειλητικών καταστάσεων, τις οποίες χρησιμοποιούν οι ασθενείς με καρκίνο (Burns 1982).

Στην βιβλιογραφία αλλά και την κλινική πράξη κοινές συναισθηματικές αντιδράσεις αλγούντων ενηλίκων με καρκίνο είναι ο θυμός, το άγχος, η κατάθλιψη και πολλές άλλες. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι πολλοί ψυχολογικοί παράγοντες σχετίζονται με την εμπειρία του πόνου, αλλά ακόμη δεν μπορούμε να πούμε με σαφήνεια εάν οι παρατηρούμενες ψυχολογικές διαταραχές προϋπήρχαν ή εμφανίστηκαν μετά την διάγνωση του καρκίνου (Bond, 1973; Jacox and Stewart 1973). Επίσης δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν άτομα τα οποία είναι ήδη καταθλιπτικά αναφέρουν υψηλότερες τιμές έντασης πόνου από εκείνα τα οποία δεν είναι, ή εάν άτομα που πονούν περισσότερο είναι απλά περισσότερο καταθλιπτικά, λόγω της ύπαρξης του πόνου. (McQuire 1987b). Σε άρθρο ανασκόπησης των μελετών οι οποίες αφορούν τους βιοσυμπεριφερειολογικούς παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν τον πόνο στον καρκίνο διεπιστώθηκε ότι οι παράγοντες προσωπικότητας δεν φαίνεται να διαδραματίζουν σταθερό ρόλο στην τροποποίηση του πόνου, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι παράγοντες επίδρασης εμφανίζουν αδύναμες συσχετίσεις, ενώ η συμμετοχή παραγόντων μαθήσεως δεν έχει μελετηθεί (Daulton and Feurstein, 1988).

Συμπερασματικά είναι απαραίτητο να κατανοηθεί ότι πολλοί ασθενείς με καρκίνο μπορεί να έχουν ταυτόχρονα περισσότερα από ένα σύνδρομο, γεγονός που επηρεάζεται από τον τύπο του όγκου και το στάδιο της νόσου. Η μοναδικότητα κάθε ασθενούς με καρκίνο είναι αποτέλεσμα της πιθανότητας ότι μπορεί να βιώνει πόνο ο οποίος να προκαλείται από περισσότερες από μία αιτίες, να εντοπίζεται σε περισσότερα από ένα σημεία, μπορεί να είναι οξύς και χρόνιος, να προκαλεί



περισσότερα από ένα σύνδρομα, να εμφανίζεται σε ποικιλία μορφής, διάρκειας και έντασης (McQuire, 1989).

Όλοι οι παραπάνω παράγοντες έχουν άμεσες επιπτώσεις στην αξιολόγηση, διάγνωση και θεραπεία του πόνου. Η ικανοποιητική αναγνώριση της ταυτότητας του πόνου, προϋποθέτει πλήρη και περιεκτική αξιολόγηση όλων των σχετιζομένων παραγόντων.

Επιπλέον η αντίληψη της εξατομικευμένης πολυδιάστατης φύσης του πόνου όσο αφορά την αντίληψη και αντίδραση παρέχει τον κατάλληλο σκελετό για την νοσηλευτική αξιολόγηση, αντιμετώπιση και ερευνητική προσέγγιση του σχετιζόμενου με τον καρκίνο πόνου.

### **Σύγχρονη θεραπευτική παρέμβαση στον καρκίνο**

Η απαλλαγή από τον πόνο είναι δικαίωμα κάθε ασθενούς με καρκίνο και η πρόσβαση στην θεραπεία του το μέτρο αναγνώρισης αυτού του δικαιώματος (WHO, 1990). Αποφασιστικός παράγοντας για την εξασφάλιση αποτελεσματικής αναλγησίας είναι η εξατομίκευση της θεραπείας (Benedetti and Bonica, 1984). Πρωταρχικά η αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με καρκίνο πόνου, εφόσον είναι εφικτό γίνεται με αιτιολογικό έλεγχο της νόσου (αντικαρκινικές θεραπείες κι αντιμετώπιση παθοφυσιολογικών γεγονότων (λοιμώξεις, φλεγμονές κ.α.), ή με τον συμπτωματικό έλεγχο του (Catalano, 1987). Στις περισσότερες περιπτώσεις αιτιολογικού ελέγχου του πόνου παράλληλα με την εφαρμοζόμενη θεραπεία χορηγούνται και αναλγητικά μέχρι την επίτευξη της μεγίστης ανταπόκρισης της στον όγκο. Συνήθεις ανακουφιστικές χειρουργικές επεμβάσεις είναι παρακαμπτήριες επεμβάσεις, και η χειρουργική αφαίρεση ενδοκρινών αδενών (αδρεναλεκτομή, υποφυσεκτομή) (Hoy 1984). Αν και η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας στον έλεγχο πόνου είναι αργή και ασταθής, αναφέρεται ανακούφιση πόνου ήπατος λόγω ηπατικών μεταστάσεων σε 70% των ασθενών με περιοχική έγχυση κυτταροστατικών, μέσω της ηπατικής αρτηρίας (Ensminger et, al 1981).

Η ανακουφιστική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται κυρίως για ανακούφιση πόνου ο οποίος προκαλείται από οστικές μεταστάσεις (μονήριες ή πολλαπλές) ή από πίεση ή διήθηση του νωτιαίου μυελού, των νωτιαίων νεύρων, των νευρικών πλεγμάτων ή περιφερικών νεύρων (Janjan, 1990; Hoy, 1984). Σε κλινική δοκιμασία αναζήτησης καθορισμού της αποτελεσματικότητας της ανακουφιστικής ακτινοθεραπείας σε οστικές μεταστάσεις, βρέθηκε ότι το ανακουφιστικό αποτέλεσμα ήταν ανεξάρτητο από

το ακτινοθεραπευτικό σχήμα, τον αριθμό των εντοπίσεων, την ιστολογική διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας και των εντοπίσεων των μεταστάσεων (Tong et al, 1982). Με την τεχνική των πολλαπλών ημερησίων κλασμάτων ακτινοθεραπείας επιχειρείται μεγίστη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με ελάχιστη βλάβη υγιών ιστών. Επίσης από το 1923 για γενικευμένες οστικές μεταστάσεις ή διάσπαρτο καρκίνο εφαρμόζεται η τεχνική της ημισωματικής ακτινοθεραπείας με την οποία επιτυγχάνεται 75% ανακούφιση των ασθενών, εκ των οποίων για το 65% είναι πλήρης και το 35% μερική (Κυπαρισσιάδης και Μαραγκουδάκης, 1987). Άλλη τεχνική για γενικευμένη μεταστατική νόσο οστών είναι η χορήγηση περιορισμένα πάντοτε διαφόρων ραδιοϊσοτόπων. Σήμερα, η χορήγηση ραδιενεργού στροντίου Sr 89 θεωρείται *ασφαλής* κι αποτελεσματική για την θεραπεία οστικών μεταστάσεων από καρκίνο μαστού και προστάτου (Robinson et al, 1989).

Ο συμπτωματικός έλεγχος του χρόνιου πόνου, επιτυγχάνεται είτε με τροποποίηση στο κατώφλι πόνου μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ή με διακοπή μεταφοράς μηνυμάτων στις οδούς, οι οποίες οδηγούν στην κεντρική αντίληψη του. Τα χορηγούμενα αναλγητικά διακρίνονται σε γενικά μη οπιούχα για ήπιο πόνο, οπιούχα αναλγητικά (ήπια-ισχυρά) για μέτριο μέχρι έντονο και βοηθητικά αναλγητικά τα οποία επικουρούν την αναλγησία (Coyle, 1987; Twycross 1984b). Τα μη οπιούχα αναλγητικά όπως ασπιρίνη, παρακεταμόλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν μεν τη θεραπεία πρώτης γραμμής για ήπιο - μέτριο πόνο, αλλά χορηγούνται και σαν βοηθητικά με τα οπιούχα φάρμακα. Η αναλγητική δράση τους οφείλεται σε μείωση της ευαισθησίας των υποδοχέων πόνου περιφερικά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα με τον μηχανισμό αναστολής απελευθέρωσης των προσταγλαδινών. Τα πλεονεκτήματά τους είναι ότι δεν προκαλούν *ανοχή* ή ψυχική εξάρτηση, ενώ τα μειονεκτήματά τους ότι έχουν ανώτατο σημείο δράσης και εμφανίζουν αιματολογικές και γαστρεντερικές παρενέργειες (Μάλαμας, 1989; Huskisson, 1984; McQuire, 1987a). Ο Kantor υπολογίζει ότι περίπου 50% όλων των αλγούντων με καρκίνο μπορούν να ανακουφισθούν μόνο με ΜΣΑΦ. Είναι χρήσιμα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο που εμφανίζουν υπερασβαστιαιμία, η οποία αυξάνει τον πόνο. Θεωρούνται ιδιαίτερα αποτελεσματικά σε οστικό πόνο και υποστηρίζεται ότι λόγω της αναστολής απελευθέρωσης των προσταγλαδινών μπορούν να παρεμποδίσουν και την ανάπτυξη των όγκων οστών (McCaffery 1985). Η αποτελεσματική ακριβής δόση εκάστου ΜΣΑΦ είναι αμφιλεγόμενη ενώ οι ισοδύναμες δόσεις μεταξύ τους, καθώς και με την μορφίνη δεν είναι γνωστές (Catalano 1987).

Τα οπιούχα (φυσικά ή συνθετικά) δρουν κεντρικά με δέσμευση σε διάφορους υποδοχείς οπιούχων (μ, κ, σ, δ) και ανάλογα με την δράση τους διακρίνονται σε αμιγείς αγωνιστές (κωδεΐνη, μορφίνη, μεπεριδίνη, φεντανύλη, μεθαδόνη) μερικώς ανταγωνιστές ή αγωνιστές ανταγωνιστές, (πενταζοκίνη και μπουπρενορφίνη) και ανταγωνιστές (ναλοξόνη) (Μυστακίδου 1991a, Twycross 1984b).

Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο λαμβάνουν πολλά βοηθητικά φάρμακα τα οποία είτε αυξάνουν το αναλγητικό αποτέλεσμα ή μειώνουν τις παρενέργειες των οπιούχων, είτε αντιμετωπίζουν άλλα συμπτώματα (Bguera, 1991). Χρήσιμα βοηθητικά φάρμακα είναι : τα αντιεπιληπτικά (στις συνδρομές διακοπής προσαγωγών οδών μετά τραυματισμό), τα ηρεμιστικά (αντιμετώπιση άγχους, πανικού και μυϊκού σπασμού), τα υπνωτικά (πρόκληση ύπνου), τα αντικαταθλιπτικά (στις δυσαισθησίες, μεθερπητική νευραλγία, νευρογενή πόνο και αντιμετώπιση της κατάθλιψης), τα κορτικοστεροειδή (ως αντιφλεγμονώδη σε διηθήσεις νευρών και οστικές μεταστάσεις), τα νευροληπτικά (για τις αντιεμετικές και αντιψυχωστικές ιδιότητες) και τα μυοχαλαρωτικά (χρήσιμα σε μυϊκό σπασμό) και άλλα (Inturissi 1989, WHO 1990). Η καλτσιτονίνη υποστηρίζεται ότι έχει αναλγητική δράση σε οστικό πόνο νεοπλασματικής ή μη αιτιολογίας (Καρδιολής 1984b; Βαΐνας και Δημητριάδης, 1988).

Από τις αρχές του 1980 χρησιμοποιήθηκαν οι ανασταλτές της οστικής απορρόφησης, όπως ο αντιστεολυτικός παράγοντας δινατριούχος παμιδρονάτη αρχικά για τον έλεγχο της υπερασβαστιαϊμίας και στη συνέχεια για τον έλεγχο των οστικών μεταστάσεων, ιδιαίτερα από καρκίνο μαστού και προστάτου (Rubens, 1988; Bijvoet and Upton, 1990).

Η θεμελιώδης αρχή στην οποία υπόκειται η επιτυχημένη αντιμετώπιση του πόνου με αναλγητικά, είναι η εξατομίκευση της αγωγής (κατάλληλο είδος με την κατάλληλη οδό και δόση) ώστε να μεγιστοποιείται το αναλγητικό αποτέλεσμα και να ελαχιστοποιούνται οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους (Inturissi, 1989).

Στόχος του προγράμματος Cancer pain relief program που ξεκίνησε το 1982 από τον ΠΟΥ είναι η παγκόσμια ανακούφιση αλγούντων ασθενών με καρκίνο έως το έτος 2.000, με την εφαρμογή συγκεκριμένων οδηγιών, οι οποίες μετά από σειρά συναντήσεων ειδικών έγιναν ομόφωνα διεθνώς αποδεκτές (Wilkie, 1990). Οι κυριότεροι σκοποί του αποβλέπουν στην εφαρμογή των αναλγητικών οδηγιών, την εξασφάλιση διαθεσιμότητας των φαρμάκων, την εκπαίδευση των λειτουργιών υγείας και την ανακούφιση του πόνου σαν προτεραιότητα σε όλα τα εθνικά προγράμματα ελέγχου του καρκίνου. Βασικές αρχές του θεωρούνται: α) η διεξαγωγή λεπτομεριακής

αξιολόγησης πόνου, β) ο καθορισμός θεραπευτικού σχεδίου κι η συνεχής εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του και γ) η συνεχιζόμενη φροντίδα του ασθενή. Στην κλινική πράξη η διαδοχή των επιδιωκομένων στόχων είναι η αύξηση ωρών ύπνου χωρίς πόνο, η ανακούφιση πόνου στην ανάπαυση και τέλος σε όρθια στάση και κίνηση (WHO, 1986).

Η βασική αντίληψη του προγράμματος είναι ότι τα φάρμακα είναι ο στυλοβάτης αντιμετώπισης πόνου στον καρκίνο και αν χρησιμοποιηθούν σωστά ανακουφίζουν 80-90% των ασθενών (Stjernsward et al, 1987). Μελέτες ελέγου αποτελεσματικότητας των οδηγιών του ΠΟΥ οι οποίες έγιναν στην Ιταλία (Ventafriidda et al, 1987) στο Πακιστάν (Sutton et al 1990) και στην Ιαπωνία, Αγγλία και ΗΠΑ είχαν εκπληκτικά αποτελέσματα (ανακούφιση πόνου σε 70% ασθενών) (WHO, 1990).

Το είδος των χορηγούμενων αναλγητικών εξαρτάται ανάλογα με την ανταπόκριση του κάθε ασθενή, με βάση την ονομαζόμενη τριών βαθμίδων κλίμακα αναλγησίας, που απεικονίζεται στο σχήμα 2. Σε ήπιο πόνο χορηγούνται μη οπιούχα φάρμακα. Εάν ο πόνος παραμένει ή αυξάνεται ήπια οπιούχα και τέλος ισχυρά οπιούχα. Σημαντικό ρόλο σε όλες τις βαθμίδες της κλίμακας διαδραματίζουν τα βοηθητικά φάρμακα. Τα τρία προτεινόμενα από τον ΠΟΥ φάρμακα είναι α) ασπιρίνη β) κωδεΐνη και γ) μορφίνη με εναλλακτικά α) παρακεταμόλη β) δεξοτροποξυφαίνη γ) μεθαδόνη πεθεδίνη, βουπρενορφίνη, υδρομορφόνη, λεβορφάνολη (WHO, 1986). Σε πολλές δημοσιεύσεις εξηγούνται λεπτομερικά οι βασικές αρχές συστηματικής και κατάλληλης χρήσης του μεγάλου αριθμού των διαθέσιμων αναλγητικών (Haviley et al 1992). Επειδή επιδιώκεται πρόληψη του πόνου τα αναλγητικά πρέπει να χορηγούνται σε καθορισμένα ωράρια κι όχι κατά επίκληση του ασθενούς. Προτιμότερη θεωρείται η από του στόματος χορήγηση, αν και για την διατήρηση αποτελεσματικής αναλγησίας η πλειοψηφία των ασθενών θα απαιτήσουν τουλάχιστον δύο και ποσοστό 30% τρεις οδούς χορήγησης φαρμάκων (Foley, 1993).

Η ανάπτυξη νέων οδών χορήγησης δημιουργήθηκε από την προσπάθεια μεγιστοποίησης της αναλγησίας, ελαχιστοποίησης των παρενεργειών και παροχής εύκολων δοσολογικών σχημάτων για σθeneis, οι οποίοι απαιτούν παρεντερική χορήγηση φαρμάκων (Paice, 1987). Κυριότερες χρησιμοποιούμενες οδοί χορήγησης αναλγητικών είναι η ενδομυϊκή σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις (Burchman 1990b), η υποδόρια μέσω μικρής φορητής αντλίας σε συνεχή έγχυση, (Coyle et al, 1986), η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση σε έντονο πόνο (Citron et al 1983) και η ενδοραχιαία οδός

(επισκληρίδια και υπαραχνοειδής) μέσω εμφυτευμένου καθετήρος, ο οποίος συνήθως ενώνεται με επίσης εμφυτευμένη δεξαμενή (Williams et al, 1990). Η αυτοελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία επιτρέπει την ενδοφλέβια λήψη συγκεκριμένης προκαθορισμένης ποσότητας οπιούχων στην συχνότητα που ο ίδιος χρειάζεται, (Bruera and Schoeller, 1992).

Ορθή δόση είναι εκείνη η οποία παρέχει ανακούφιση στον αλγούντα ασθενή. Καθορίζεται σε ατομική βάση και βασίζεται στην ηλικία, τη φύση του πόνου, την προηγούμενη έκθεση του ασθενή σε οπιούχα, τον βαθμό ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας του και την εφικτή οδό. Εξαιρετικά χρήσιμοι για τον καθορισμό της αρχικής δόσης καθώς και την αλλαγή είδους αναλγητικού, ή οδού χορήγησης είναι οι πίνακες καθορισμού ισοδυναμίας δόσεων αναλγητικών (είδους-οδού) με την μορφίνη (McCaffery and Beebe, 1989).

Στην πράξη δεν υπάρχει το τέλειο φάρμακο. Στην αρχή της εφαρμογής του προγράμματος του ΠΟΥ η μορφίνη ήταν το φάρμακο εκλογής. Δύναται να χορηγηθεί μέσω πολλών οδών, αλλά λόγω της μικρής ημιπεριόδου απεκκρίσεως (2-3 h) πρέπει να δίδεται ανά 4ωρο. Είναι εξαιρετικά σημαντικό το γεγονός ότι η μορφίνη από ετών παρασκευάζεται σε βραδείας αποδέσμευσης δισκία (30mg-60mg- 100mg) τα οποία χορηγούμενα ανά 12ωρο μπορούν να αντικαταστήσουν το διάλυμα μορφίνης σε ισοδύναμες ημερήσιες δόσεις και τα δισκία άμεσης απελευθέρωσης ανά 4ωρο.

Τα πλεονεκτήματα του δοσολογικού σχήματος ανά 12ωρο περιλαμβάνουν καλύτερο και συνεχή νυκτερινό ύπνο, μικρότερη εξάρτηση από τους νοσηλευτές, μεγαλύτερη ευκολία χρήσης και ανεξαρτησία στην καθημερινή δραστηριότητα (Hanks, 1989).

Σε ανασκόπηση των αποτελεσμάτων 9 πολυκεντρικών ερευνών στις ΗΠΑ σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό πόνο επετεύχθη ικανοποιητική έως εξαιρετική αναλγησία σε ποσοστό 93% με ανά 12ωρη λήψη και για τους υπόλοιπους με ανά 8ωρο λήψη. Η μέση 24ωρη δόση ήταν 240mg (60-1800mg) και από την παρακολούθηση ασθενών έως 12μήνες δεν προέκυψαν προβλήματα ανοχής.

Σε αντίστοιχες Ευρωπαϊκές μελέτες οι δόσεις οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν διακυμάνθηκαν μεταξύ 40-60mg οι μικρότερες και 400-540 mg οι μεγαλύτερες (Hanks, 1989). Η περιορισμένη διαθεσιμότητα της μορφίνης για την από του στόματος χορήγηση σε παγκόσμια κλίμακα και η εκτεταμένη χρήση της επέκτειναν την κλινική φαρμακολογία της, αναγνωρίζοντας τον ενεργό μεταβολίτη της Morfine 6 G glucuronic! (M-6-G) που εμφανίζεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό εκείνων που

λαμβάνουν συστηματικά μορφίνη και έχει αναλγητική δράση. Τρέχουσες μελέτες αναφέρουν ότι ο λόγος M6G μορφίνης είναι ανεξάρτητος της δοσολογίας μορφίνης σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά διάφοροι παράγοντες (οδός χορήγησης, μεγάλη ηλικία, ανδρικό φύλο, ταυτόχρονη χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών) μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα μορφίνης και του μεταβολίτου της (Foley, 1993).

Εξάλλου η μορφίνη δεν είναι πάντοτε το φάρμακο επιλογής. Η μεθαδόνη και η λεβορφανάλη προτιμώνται για νεαρότερους ασθενείς οι οποίοι μεταβολίζουν ταχέως τα οπιούχα και σε εκείνους οι οποίοι έχουν αναπτύξει ανοχή στα οπιούχα. Η υδρομορφόνη επιλέγεται όταν απαιτούνται υψηλές δόσεις συγκεντρώσεων από την μορφίνη.

Επίσης ακατάλληλα φάρμακα για το χρόνιο πόνο στον καρκίνο θεωρούνται το Brompton cocktail και η δυστυχώς ακόμα συχνά χρησιμοποιούμενη ενδομυϊκά μεπεριδίνη, η οποία δημιουργεί μεγάλο κίνδυνο τοξικότητας από συσσώρευση του δραστικού μεταβολίτη της (νορμπεπεριδίνη) (Ruben, 1987). Η χορήγηση μερικών ανταγωνιστών μπορεί να ανακαλέσουν την αναλγησία των αμιγών αγωνιστών και να προκαλέσουν προβλήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση μεθαδόνης λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής (12-30 h) με αποτέλεσμα το φάρμακο ή τα προϊόντα μεταβολισμού του να αθροίζονται. Απαράδεκτη θεωρείται η χορήγηση εικονικών φαρμάκων για έλεγχο της φύσης του πόνου (Foley, 1989). Η πρόοδος του ασθενή πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναλγητικών (υπνηλία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα κ.α.) πρέπει να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται συστηματικά με τα ανάλογα φάρμακα. Επιβάλλεται η έγκαιρη αναγνώριση εμφάνισης ανοχής η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (περιβαλλοντικούς, συμπεριφοράς, φαρμακευτικούς, αίσθησης πόνου) και ποικίλλει αναφορικά με την αναπνευστική καταστολή, έμετο, μύση και αναλγησία. Είναι πλέον γνωστό ότι δεν υπάρχει περιορισμός στην ανοχή και ότι ο υπερισχύων παράγοντας στην αύξηση της δοσολογίας οπιούχων είναι η πρόοδος της νόσου (Inturrisi, 1989).

Σήμερα αναγνωρίζεται ότι δεν υπάρχει μόνο ευρύ φάσμα φαρμάκων αλλά και δόσεων. Ορισμένοι ασθενείς θα απαιτήσουν ταχεία αύξηση της δόσης και θα χρειασθούν υψηλές δόσεις που συχνά μεταφράζονται σαν ακατάλληλες από ελλιπώς εκπαιδευμένους επιστήμονες υγείας, οι οποίοι εμπιστεύονται μόνο συγκεκριμένες δόσεις και συγχέουν την ανοχή με την ψυχική εξάρτηση (εθισμό). (Foley, 1993).

Ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών 10-15% θα απαιτήσουν αναισθησιολογική ή νευροχειρουργική προσέγγιση, συνδυασμένη με τη φαρμακευτική θεραπεία (Foley, 1993). Η αξία αυτών των τεχνικών είναι περιορισμένη εκτός από εκείνους τους ασθενείς που το προσδόκιμο επιβίωσης είναι 3 μήνες ή λιγότερο. Κι αυτό διότι εκτός του ότι προσφέρουν μεγαλύτερη ανακούφιση γρηγορότερα, συχνά δεν επαναλαμβάνονται και διαρκούν για λίγους μόνο μήνες (Abram, 1990). Κύρια ένδειξη εφαρμογής τους ο νευροπαθής πόνος, ο οποίος ανθίσταται στα οπιούχα .

Σήμερα αναγνωρίζεται διεθνώς ότι για τους περισσότερους αλγούντες ασθενείς με καρκίνο το αίσθημα του υποφέρειν δεν είναι μόνο οργανικό και ο πόνος είναι ένα από τα πολλά συμπτώματα. Γι' αυτό η ανακούφιση του θεωρείται πλέον ως τμήμα μιας περιεκτικής έννοιας φροντίδας, ή οποία περικλείει όλες τις διαστάσεις του αισθήματος του υποφέρειν (οργανικές, ψυχολογικές, κοινωνικοοικονομικές, πνευματικές), γνωστή ως Ανακουφιστική φροντίδα (Palliative care) (Ventafridda, 1989). Είναι απαραίτητη περισσότερο σε ασθενείς με καρκίνο προχωρημένου σταδίου και παρέχεται διά μέσου ειδικών κέντρων πόνου και παρηγορικής αγωγής, όπου ο ασθενής αντιμετωπίζεται από ομάδα (εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, ψυχολόγο, κοινωνικό λειτουργό, ιερέα κι εθελοντές.

Στη διεπιστημονική προσέγγιση αλγούντων ασθενών με καρκίνο σημαντικό ρόλο κατέχουν ο ψυχίατρος και ο ψυχολόγος, διότι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ψυχικών διαταραχών και ιδιαίτερα άγχος και κατάθλιψη (περίπου 25%)(Σακκάς 1992, Breitbart 1989). Η πολυδιάστατη αντίληψη του πόνου συνέβαλε στην ανάπτυξη μη φαρμακευτικών τεχνικών θεραπείας του. Η αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου επιβοηθείται σημαντικά από τις εναλλακτικές αυτές μορφές θεραπείας αν και οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες χρήσης τους είναι σποραδικές και χαρακτηρίζονται από μεθοδολογικά προβλήματα (Ahles, 1987).

Η εφαρμογή κάθε τεχνικής αυτοελέγχου πόνου προϋποθέτει αφιέρωση χρόνου από τον θεραπευτή, ο οποίος έχει την απαραίτητη γνώση και δεξιότητα για την διδασκαλία της διαδικασίας. Οι κυριότερες τεχνικές είναι :

- Απόσπαση προσοχής (Attention diversion or distraction).
- Χαλάρωση (Relaxation) : (Ahles, 1987)
- Βιοανάδραση (Biofeedback): (Jessup, 1984)
- Ύπνωση (Hypnosis) : (Cotauch et al, 1987)
- Εφαρμογή θερμότητας ή ψύχους: (Wilensky, 1985)
- Επιδερμικός ερεθισμός : (Tappan, 1984).

- Βελονισμός (Acupuncture): (Richardson and Vincent 1985).

Τέλος παρά τις συνεχιζόμενες δυσκολίες παρατηρείται αυξημένο παγκόσμιο ενδιαφέρον για την αντιμετώπιση του πόνου στον καρκίνο. Σήμερα εκτός από τον ΠΟΥ, πολλοί οργανισμοί ενσωματώνουν την ανακούφιση του στις υποχρεώσεις τους (International association for the study of pain, International union against cancer, International Society of Nurses in cancer care. Oncology nursing society. The Wisconsin cancer pain initiative) (Spross, 1992).

Οι σημερινές προσπάθειες αντιμετώπισης άλγους στον καρκίνο στον Ελλαδικό χώρο (ιατρεία πόνου, υπηρεσίες κατ' οίκον νοσηλείας, ειδικά σεμινάρια μετεκπαίδευσης υγειονομικών λειτουργών, έκδοση ειδικών βιβλίων, δημοσίευση σχετικών άρθρων, και μελετών) έχουν βελτιώσει σημαντικά την ανακούφιση των αλγούντων ασθενών με καρκίνο αλλά σίγουρα δεν καλύπτουν επαρκώς τις συνεχώς αυξανόμενες ανάγκες του συνόλου των πασχόντων και ιδιαίτερα των ασθενών τελικού σταδίου.

### **Νοσηλευτική προσέγγιση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα**

Η Νοσηλευτική είναι συνυφασμένη με τον ανθρώπινο πόνο. Τα ιαματικά βότανα του πρωτόγονου ανθρώπου δεν διακρίνονται από την απλοϊκή νοσηλευτική στοργή της γυναίκας, η οποία ζει στα βάθη των προϊστορικών. Ο πόνος ανακουφίζεται από τη γυναικεία «μητρική» φροντίδα, η οποία αποτελεί την αρχαϊκή έκφραση της νοσηλευτικής και ταυτίζεται με την πρώτη νοσηλευτική παρέμβαση ανακούφισης του. Από την αθόρυβη ιστορική αφητηρία της νοσηλευτικής έως και το σημερινό αυτόνομο επιστημονικό πεδίο και η δεοντολογία της, η ανακούφιση του αλγούντος ανθρώπου προσδιορίζεται ως υποχρέωση στην νοσηλευτική πράξη. Ο ισχύων κώδικας ηθικών καθηκόντων αναφέρει ότι βασικές ευθύνες των νοσηλευτών είναι: η προαγωγή της υγείας, η πρόληψη της νόσου, η αποκατάσταση της υγείας και η ανακούφιση του πόνου. Οι σύγχρονοι νοσηλευτές οφείλουν να γνωρίζουν να σέβονται και να προστατεύουν τα δικαιώματα του αλγούντος ασθενή τα οποία έχουν διατυπωθεί ως εξής: να αποφασίζει την διάρκεια και ένταση του πόνου την οποία είναι πρόθυμος να υπομείνει ή να ανεχθεί να ενημερώνεται για όλες τις πιθανές μεθόδους ανακούφισης ταυτόχρονα με τις ευνοϊκές ή μη συνέπειες καθώς και τις αμφιλεγόμενες πλευρές τους να επιλέξει ποια η ποιες μεθόδους ελέγχου πόνου επιθυμεί να δοκιμάσει και να επιλέξει να ζήσει με ή χωρίς πόνο (Beebe, 1989).



Πριν την δεκαετία του 70 οι νοσηλευτές όπως κι οι άλλοι υγειονομικοί λειτουργοί δεν αναγνώριζαν την υπευθυνότητα τους για την ανακούφιση του πόνου, αλλά μόνο για τον έλεγχο της έκφρασης του. Ο νοσηλευτικός όμως κλάδος ήταν πρωτοπόρος αναφορικά με την βελτίωση της νοσηλευτικής εκπαίδευσης για τον πόνο, την έκδοση σχετικών βιβλίων και περιοδικών, την οργάνωση προγραμμάτων ανακούφισης πόνου (ανάδυνου τοκετού, ανακούφισης ασθενών στους ξενώνες τελικής νοσηλείας), την διενέργεια ερευνητικών μελετών καθώς και την ενεργό συμμετοχή στην ίδρυση σχετικών επαγγελματικών οργανισμών (McCaffery, 1990).

Δυστυχώς ο πόνος εξακολουθεί να αποτελεί ένα συχνό δυσεπίλυτο κλινικό πρόβλημα, το οποίο καλούνται να αντιμετωπίσουν οι νοσηλευτές ανεξαρτήτως χώρου νοσηλευτικής άσκησης. Σειρά μελετών αποδεικνύουν ότι μεταξύ των πλέον συχνά ανιχνευόμενων νοσηλευτικών διαγνώσεων ή προβλημάτων, ο πόνος παραμένει σταθερά μεταξύ των πρώτων (Heit and Mobily, 1992). Αναμφισβήτητα οι νοσηλευτές στον ογκολογικό τομέα μπορούν και πρέπει να αναλάβουν κυρίαρχο ηγετικό ρόλο στην σταυροφορία ανακούφισης αλγούντων ασθενών με καρκίνο, για να επιτευχθεί η επανάσταση στον έλεγχο του (Mallison, 1987). Ο πόνος είναι επείγουσα κατάσταση για το άτομο το οποίο την βιώνει ανεξάρτητα από το επείγον της υφιστάμενης παθολογικής κατάστασης.

Οι ίδιοι οι εργαζόμενοι νοσηλευτές στο χώρο της Ογκολογίας αναγνωρίζουν την ανακούφιση του πόνου σαν κύρια προτεραιότητα της εξειδίκευσής τους, γεγονός το οποίο αποδεικνύεται από τον καθορισμό αφενός του πόνου σαν κυρίαρχο ερευνητική προτεραιότητα (Bramwell et al, 1989) και αφετέρου της άνεσης σαν υψηλής συχνότητας προβληματική περιοχή της ειδικότητάς τους (Whedon et al, 1992).

Πρωταρχικό ενδιαφέρον των νοσηλευτών στην αντιμετώπιση αλγούντων ασθενών με καρκίνο είναι η παροχή άνεσης που σημαίνει αφενός ανακούφιση με εξάλειψη του πόνου και αφετέρου μετάδοση δύναμης ελπίδας και ενθάρρυνσης. Διαχρονικά επίκαιρη παραμένει η δήλωση της Lemon (1956) για τον παρατεινόμενο πόνο σε μεταστατικό καρκίνο. "Ενώ ο πόνος στον καρκίνο είναι σπάνια ανυπόφορος, γίνεται ανυπόφορος όταν ο ασθενής στερείται συνειδητά ή ασυνείδητα από γιατρούς και νοσηλευτές την ελπίδα, την κατανόηση και το προσωπικό ενδιαφέρον" (Benoliel and Crowley, 1974).

Άνεση με την ευρεία έννοια είναι η ελαχιστοποίηση της ψυχοβιολογική καταπόνησης. Αναφέρεται ότι η άνεση είναι η μεγαλύτερη ανάγκη για όλους τους ασθενείς με καρκίνο και ταυτόχρονα μια έννοια η οποία ενώνει όλες τις νοσηλευτικές

παρεμβάσεις, οι οποίες παρέχονται σε αυτό τον πληθυσμό των ασθενών (Moseley, 1988). Η παροχή αποτελεσματικής φροντίδας στο χώρο της ογκολογικής νοσηλευτικής διέπεται και διευκολύνεται από δημοσιευμένα κριτήρια νοσηλευτικής πράξης στην ογκολογία, τα οποία διευτώθησαν με την συνεργασία του Ογκολογικού Νοσηλευτικού Τομέα και του Αμερικανικού Συνδέσμου Νοσηλευτών (1979) (Herberth and Gosnell, 1987). Το τέταρτο κριτήριο νοσηλευτικών πράξεων στην ογκολογία αναφέρει: "Το άτομο και η οικογένεια να ανιχνεύουν και αντιμετωπίζουν παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την άνεση (Donovan and Cirton, 1984).

Στη φροντίδα αλγούντων πασχόντων από καρκίνο οι νοσηλευτές αναλαμβάνουν διπλή υπευθυνότητα, αφενός προγραμματισμό παροχή και αξιολόγηση της νοσηλευτικής φροντίδας τους και αφετέρου αξιολόγηση και αναφορά της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, η οποία υπαγορεύεται από άλλους επαγγελματίες υγείας (Raiman, 1986b).

Σίγουρα ο ρόλος ενός νοσηλευτή επηρεάζεται, επεκτείνεται, βελτιώνεται και εξειδικεύεται ανάλογα με τις διαθέσιμες υπηρεσίες ανακούφισης πόνου στο χώρο εργασίας του. Έτσι ο εργαζόμενος σε ένα ιατρείο πόνου το οποίο διευθύνεται από αναισθησιολόγο αποκτά εξειδικευμένες κλινικές δεξιότητες στην παροχή διαφόρων αναισθησιολογιών τεχνικών ανακούφισης. Το εύρος όμως των αρμοδιοτήτων τις οποίες αναλαμβάνει εξαρτάται από τις γνώσεις, το ενδιαφέρον και την ευαισθησία του στο πρόβλημα του πόνου, το οποίο παραμένει ένα από τα δυσκολότερα προβλήματα τα οποία καλείται να αντιμετωπίσει τόσο ο ίδιος ο ασθενής με καρκίνο, όσο και οι νοσηλευτές οι οποίοι τον φροντίζουν (Bramwell et al, 1989).

Το νοσηλευτικό έργο ανακούφισης πόνου είναι υπεύθυνο πολύπλευρο και απαιτητικό, διότι περιλαμβάνει κλινικές, συμβουλευτικές, διδακτικές και ερευνητικές διαστάσεις. Η σημαντικότερη και ταυτόχρονα δυσκολότερη πλευρά παροχής νοσηλευτικής βοήθειας είναι η αποδοχή ότι η αίσθηση πόνου είναι απόλυτα υποκειμενική. Όσοι άνθρωποι τόσοι και πόνοι. Κάθε πόνος είναι μοναδικός και κάθε άνθρωπος πονά ολομόναχος ανάμεσα σε πλήθος άλλων ανθρώπων (Ραγιά, 1991). Η φροντίδα του εύκολα μπορεί να αποβεί μία ταπεινωτική εμπειρία. Θετική νοσηλευτική ανταπόκριση στον αλγούντα ασθενή σημαίνει εξατομίκευση της φροντίδας.

Η νοσηλευτική φιλοσοφία θεωρεί ότι ο ασθενής ο οποίος βιώνει τον πόνο, αντιδρά προς αυτόν σαν μοναδική και αδιαίρετη βιοψυχοκοινωνική και πνευματική ολότητα. Και η σύγχρονη νοσηλευτική προσέγγιση του στοχεύει στην άριστη εξατομικευμένη ολοκληρωμένη φροντίδα του.

Η ολοκληρωμένη νοσηλευτική εκφράζεται και πραγματοποιείται με την εφαρμογή της νοσηλευτικής διεργασίας, η οποία ορίζεται ως η εφαρμογή της επιστημονικής κλινικής μεθόδου αξιολόγησης των αναγκών και προβλημάτων του ασθενούς, συστηματικού προγραμματισμού, διεκπεραίωσης της νοσηλευτικής φροντίδας και εκτίμησης των αποτελεσμάτων της φροντίδας αυτής.

Η νοσηλευτική φροντίδα πασχόντων από καρκίνο οι οποίοι πονούν, αρκετοί από τους οποίους βρίσκονται στους τελευταίους μήνες η βδομάδες της ζωής τους, απαιτεί όχι μόνο υψηλή κλινική επάρκεια, γνώσεις και κατανόηση αλλά αυτόματα φέρνει τον νοσηλευτή αντιμέτωπο με την δική του ευαλωτότητα στην ασθένεια και τον θάνατο (Raiman, 1986b). Οι ίδιοι οι νοσηλευτές και κυρίως της νεότερης ηλικίας παραδέχονται ότι επηρεάζονται δυσμενώς στην προσωπική τους ζωή και πιθανά όπως ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν γίνονται από τους μεγαλύτερους καπνιστές. "Ο πόνος των νοσηλευτών" ή άλλως αποκαλούμενος "πόνος της συμμετοχής" είναι επίσης δυσβάσταχτος και γίνεται δύσκολα ανεκτός (Saunders, 1985).

Η νοσηλευτική αξιολόγηση διεξάγεται σε τρία στάδια:

- Συλλογή πληροφοριών (φάσεις πόνου, χαρακτήρες του και στάδιο προσαρμογής ή ανακούφισης του ασθενούς) με την παρατήρηση την επικοινωνία, την μελέτη του ιστορικού και την κλινική εξέταση.
- Ερμηνεία πληροφοριών (αναζήτηση των σχέσεων μεταξύ των συλλεγόντων στοιχείων).
- Καθορισμός της νοσηλευτικής διάγνωσης (ο νοσηλευτής και το μέτρο του δυνατού ο ασθενής προσδιορίζουν τα προβλήματα πόνου, αναγνωρίζουν την αναγκαιότητα νοσηλευτικής αντιμετώπισης και λαμβάνουν αποφάσεις για δράση (McCaffery and Beebe, 1989).

Περιέχει υποκειμενικά και αντικειμενικά στοιχεία. Ενώ παρέχεται η δυνατότητα στον ασθενή να περιγράψει με τον δικό του τρόπο την επώδυνη εμπειρία του, ο νοσηλευτής προσπαθεί να εκτιμήσει το ακριβές νόημα της εμπειρίας του (Karb, 1979). Η νοσηλευτική αξιολόγηση είναι τόσο πληρέστερη όσο περισσότερο μπορεί να μειώσει το χάσμα μεταξύ της εμπειρίας του ασθενή και της κατανόησης του από τον νοσηλευτή (McCaffery, 1979).

Τα σημαντικότερα βήματα κλινικής αξιολόγησης του θεωρούνται τα ακόλουθα:

1. Αποδοχή του παράγονου για πόνο του ασθενή.
2. Αξιολόγηση της έντασης πόνου.
3. Αξιολόγηση της ψυχικής κατάστασης.
4. Λήψη λεπτομεριακού ιστορικού για την επώδυνη ενόχληση.
5. Εκτέλεση προσεκτικής φυσικής εξέτασης.
6. Επανεξέταση των διαγνωστικών απαραίτητων εξετάσεων του.
7. Αναζήτηση εναλλακτικών μεθόδων ελέγχου πόνου.
8. Αξιολόγηση του επιπέδου ανακούφισης πόνου μετά την έναρξη της θεραπείας.

Συμπερασματικά αν οι νοσηλευτές επιθυμούν να ανακουφίσουν κάθε αλγούντα ασθενή με καρκίνο πρέπει να είναι ικανοί να παρέχουν εξατομικευμένη ολοκληρωμένη αξιολόγηση του πόνου του. Διευρύνοντας την γνώση και κατανόηση της επώδυνης εμπειρίας του αποκτούν περισσότερες δυνατότητες νοσηλευτικών επιλογών αποτελεσματικής ανακούφισης του και σε αντανάκλαση αυξάνουν την εμπιστοσύνη του ασθενούς στην ομάδα υγείας.

### **Παράγοντες που Επηρεάζουν την Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Καρκίνο Πνεύμονα**

Η ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, τη νόσο και τη θεραπεία της. Οι παράγοντες αυτοί, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό επηρεάζουν ποικιλότροπα την ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε αντίθεση με το τεράστιο ποσό κλινικών μελετών για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του καρκίνου του πνεύμονα, το θέμα έχει μελετηθεί ελάχιστα στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

Οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα αποτελούν μια ομάδα πληθυσμού με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που σχετίζονται τόσο με την πρόγνωση της νόσου τους, όπως έχει ήδη ειπωθεί, όσο και με την ποιότητα της ζωής τους και τις μεταβολές της στη διάρκεια της θεραπείας. Η νόσος προσβάλλει συνήθως άτομα μεγάλης ηλικίας που συχνά πάσχουν και από άλλα νοσήματα.

Τα αποτελέσματα μελετών διερεύνησης της επίδρασης των διαφόρων δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενή με καρκίνο πνεύμονα στην ποιότητα ζωής του είναι ποικίλα κι αντιφατικά. Παράμετροι όπως το φύλο, η ηλικία, η πρόσφατη μεταβολή του σωματικού βάρους, η οικογενειακή κατάσταση και το μορφωτικό επίπεδο φαίνεται ότι σχετίζονται με την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Παρά τα αντιφατικά αποτελέσματα έχει βρεθεί ότι η μεγάλη

ηλικία σχετίζεται με πτωχές εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής των ασθενών κατά τη διάγνωση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Η επίδραση του φύλου στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα έχει ελάχιστα μελετηθεί. Έχει βρεθεί ότι οι επιπτώσεις του καρκίνου του πνεύμονα στην ποιότητα ζωής των γυναικών ασθενών είναι μεγαλύτερες από οποιοδήποτε άλλον τύπο καρκίνου. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι η εμπειρία των γυναικών αυτών επηρεάζεται μοναδικά από τις απαιτήσεις της οικογένειάς τους, τους περιορισμούς στην ικανότητα παροχής φροντίδας στα παιδιά και την αντίληψη ότι η διαχείριση του σπιτιού τους μεταφέρεται στα άλλα μέλη της οικογένειας.

Η σημαντική απώλεια σωματικού βάρους ασθενών με καρκίνο πνεύμονα σχετίζεται με επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους. Μελέτες σε δείγμα ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, ή ασθενών με μικροκυτταρικό ή μη μικροκυτταρικό καρκίνο επιβεβαιώνουν αυτά τα συμπεράσματα. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η σημαντική απώλεια σωματικού βάρους σχετίζεται με περιορισμό της ποιότητας ζωής των ασθενών, ανεξάρτητα από το εάν λαμβάνουν ή όχι θεραπεία.

Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την ισχυρή προγνωστική σημασία της γενικής λειτουργικής ικανότητας στο σύνολο των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, και σε δείγματα ασθενών με μη μικροκυτταρικό, ή μικροκυτταρικό τύπο. Παρά τα αντιφατικά ευρήματα, οι αρχικές εκτιμήσεις της γενικής λειτουργικής ικανότητας σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την ολική ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και με επιμέρους παραμέτρους της. Επιπλέον οι συνυπάρχουσες νόσοι φαίνεται να αποτελούν σημαντικό προγνωστικό δείκτη των εκτιμήσεων της ποιότητας ζωής.

Τέλος, έχει βρεθεί ότι χαρακτηριστικά της νόσου σχετίζονται με την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Το στάδιο αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη της ποιότητας ζωής σ' αυτούς τους ασθενείς, αν και μελέτες καταλήγουν σε αντιφατικά

συμπεράσματα. Αντίθετα, δεν έχουν παρατηρηθεί μεταβολές της ποιότητας ζωής ή των επιμέρους παραμέτρων της όπως η οργανική καταπόνηση μεταξύ των διαφόρων ιστολογικών τύπων του καρκίνου του πνεύμονα. Η επίδραση των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών στην ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα αναλύονται στη συνέχεια.

### **Οργανική Καταπόνηση και Ποιότητα Ζωής**

Σημαντικό ποσοστό της σύγχρονης βιβλιογραφίας περιγράφει τα συμπτώματα

της νόσου ή της θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Μελέτες διερευνούν τα συμπτώματα έτσι όπως περιγράφονται από τους ίδιους τους ασθενείς, από άτομα του περιβάλλοντός τους, καθώς και τους επαγγελματίες υγείας.

Οι Good και Good προτείνουν ένα ερμηνευτικό πλαίσιο το οποίο συμβάλει στο να αντιληφθούν καλύτερα οι επαγγελματίες υγείας τις εμπειρίες των συμπτωμάτων των ασθενών τους. Το πρότυπο ορίζει τα συμπτώματα ως την έκφραση της πραγματικότητας των ασθενών, η οποία σχετίζεται με τις εμπειρίες και το άγχος τους, σε συνάρτηση με την πολιτισμική και την προσωπική τους αντίληψη. Οι MacDaniel και Rhodes ερμήνευσαν την έννοια του βιωμένου συμπτώματος περιγράφοντας τις δυο διαστάσεις του, το συμβάν του συμπτώματος και την καταπόνηση που αυτό προκαλεί. Το συμβάν του συμπτώματος περιλαμβάνει τη συχνότητα, τη διάρκεια και την έντασή του. Η καταπόνηση από το σύμπτωμα είναι ο βαθμός δυσχέρειας που αναφέρει ο ασθενής ανταποκρινόμενος στο βιωμένο σύμπτωμα.

Οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα βιώνουν σε μικρό ποσοστό περίπου 6% συμπτώματα τη στιγμή της διάγνωσης. Τα συμπτώματα που περιγράφουν δεν είναι ειδικά για τη νόσο, αλλά κοινά με άλλες εντοπίσεις καρκίνου, όπως ο πόνος, η απώλεια βάρους, η ανορεξία, οι διαταραχές του ύπνου, η κόπωση, η εξασθένηση, η απώλεια ενέργειας καθώς και με άλλα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, όπως η δύσπνοια και βήχας. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να ταξινομηθούν σε εκείνα που οφείλονται σε τοπικά αίτια, σε εξωθωρακική νόσο και σε συστηματικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα από τοπικά αίτια περιλαμβάνουν το βήχα, τη δύσπνοια, την αιμόπτυση, το γογγυσμό, το θωρακικό πόνο και την αποφρακτική πνευμονία. Τοπική επέκταση της νόσου είναι δυνατόν να προκαλέσει συμπτώματα όπως βράγχος φωνής, πόνο στην άρθρωση του ώμου, και περικαρδιακή συλλογή. Συμπτώματα από εξωθωρακικές εκδηλώσεις της νόσου σχετίζονται με τη θέση της μεταστατικής εστίας στο σώμα και περιλαμβάνουν μεταξύ των άλλων, οστικό πόνο από οστικές μεταστάσεις καθώς και κεφαλαλγίες, επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, διαταραχές στη βάρδιση και μεταβολές της προσωπικότητας από εγκεφαλικές μεταστάσεις. Τέλος, συστηματικές εκδηλώσεις με ή χωρίς την παρουσία παρανεοπλασματικών συνδρόμων είναι η αδυναμία, η κόπωση, η ανορεξία, η καχεξία, η απώλεια βάρους και η αναιμία. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα στους διάφορους τύπους καρκίνου του πνεύμονα.

Συστηματική ανασκόπηση συμπεραίνει ότι οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα

αναφέρουν ποικίλα και πολλαπλά συμπτώματα, τα οποία διαφοροποιούνται ανάλογα με τη χρονική πορεία της νόσου και το είδος της θεραπείας και συχνά εκδηλώνονται ταυτόχρονα. Οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς ανέφεραν συχνότερα συμπτώματα όπως η κόπωση, ο πόνος, η απώλεια της όρεξης, ο βήχας και η αϋπνία. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία βίωναν συχνότερα ναυτία, έμετο, και αλωπεκία, ενώ εκείνοι που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία κυρίως δυσφαγία και ευαισθησία/ πόνος στο λαιμό. Τέλος, οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο, καταπονούνταν από συνεχή μη ελεγχόμενα συμπτώματα παρά τον ανακουφιστικό χαρακτήρα της θεραπείας στην οποία υποβάλλονταν. Ο πόνος, η δύσπνοια και η ανορεξία ήταν τα σοβαρότερα από αυτά τα συμπτώματα.

Η μελέτη των συμπτωμάτων και της οργανικής καταπόνησης ασθενών με καρκίνο πνεύμονα αρχικά επικεντρώθηκε στην περιγραφή της έντασης και της διάρκειας των συμπτωμάτων και ολιγότερο στις σχετιζόμενες με αυτά αντιλήψεις και τις εμπειρίες. Αργότερα διατυπώθηκε η αντίληψη ότι οι ασθενείς αξιολογούν διαφορετικά τη βαρύτητα και τη σημαντικότητα κάθε συμπτώματος και επομένως απαιτείται η μεμονωμένη εκτίμηση κάθε ενός από αυτά. Ωστόσο, η συνολική καταπόνηση που προκαλείται αποτελεί συνέπεια τόσο της έντασης όσο και της διάρκειας του

Περιγράφεται ότι οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα βιώνουν σημαντικότερη καταπόνηση σε σχέση με εκείνους με άλλες μορφές καρκίνου. Μελέτες με δείγματα ασθενών με ποικίλες διαγνώσεις καρκίνου έδειξαν ότι εκείνοι με καρκίνο πνεύμονα βιώνουν περισσότερη οργανική και συναισθηματική καταπόνηση και επιδείνωση της ποιότητας ζωής σε σχέση με τους ασθενείς με άλλο τύπο καρκίνου. Οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα βίωναν εντονότερα αδυναμία, ναυτία, έμετο και αλωπεκία από ότι οι υπόλοιποι ασθενείς και ήταν ολιγότερο ικανοί να διεκπεραιώσουν οικιακές εργασίες, να ευχαριστηθούν ένα γεύμα, να δαπανήσουν χρόνο με την οικογένειά τους ή τους φίλους τους και να ικανοποιήσουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες

Η αυξημένη ολική οργανική καταπόνηση αλλά και η καταπόνηση από μεμονωμένα συμπτώματα συσχετίζεται με επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Η οργανική καταπόνηση από τα συμπτώματα της νόσου και της θεραπείας επηρεάζουν σημαντικά την ολική ποιότητα ζωής των ασθενών. Η εμπειρία συμπτωμάτων όπως η δύσπνοια, και η κόπωση έχουν συσχετιστεί με πτωχές εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής ή των επιμέρους διαστάσεων της. Αντίστοιχα, ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου, σχετίζεται με βελτίωση της οργανικής καταπόνησης και της ποιότητας ζωής

αυτών των ασθενών. Η επίδραση των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών στην οργανική καταπόνηση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα περιγράφεται παρακάτω.

Η οργανική καταπόνηση επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, τη νόσο και τη θεραπεία. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, τη λειτουργική ικανότητα, την απώλεια σωματικού βάρους και την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων. Τα ερευνητικά δεδομένα σήμερα δε διασαφηνίζουν τη συσχέτιση της ηλικίας, του φύλου και των συνοδών νοσημάτων με την εμπειρία της καταπόνησης σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Περιγράφεται, ωστόσο, ότι οι γυναίκες αναφέρουν περισσότερα συμπτώματα και μεγαλύτερη οργανική καταπόνηση από τους άνδρες ασθενείς. Σημαντική είναι η συσχέτιση της ηλικίας, της απώλειας του σωματικού βάρους και της λειτουργικής ικανότητας με την αυξημένη οργανική καταπόνηση. Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την καταπόνηση ασθενών με καρκίνο πνεύμονα είναι το άγχος, η κατάθλιψη, το χαμηλό εισόδημα, η θρησκευτικότητα και οι αρχικές εκτιμήσεις της καταπόνησης από τα συμπτώματα.

Τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση του σταδίου της νόσου με την καταπόνηση από τα συμπτώματα. Ια αντιφατικά, ωστόσο, ευρήματα συσχέτισης της οργανικής καταπόνησης με το είδος της θεραπείας δεν μπορούν να δώσουν σαφή απάντηση εάν αυτή οφείλεται στη νόσο ή στην παρεχόμενη αντινεοπλασματική θεραπεία.

Η πλειοψηφία των μελετών διερεύνησης της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα περιορίζεται στην εκτίμηση των συμπτωμάτων της νόσου και της θεραπείας. Αντίθετα, περιορισμένος αριθμός μελετών διερευνά και άλλα γενικά συμπτώματα, μη σχετικά με τον καρκίνο πνεύμονα.

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 18 άρθρων διερεύνησε τις αυτό-αναφορές ασθενών με καρκίνο πνεύμονα σχετικά με τα συμπτώματά τους. Η ανασκόπηση επισήμανε μεθοδολογικές διαφορές στην προσέγγιση του θέματος, τη σημαντική απώλεια δεδομένων και την έλλειψη θεωρητικών πλαισίων για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Συχνά, στη βιβλιογραφία περιγράφονται μελέτες που διερευνούν την καταπόνηση ασθενών με καρκίνο πνεύμονα μέσω των εκτιμήσεων τρίτων ατόμων, συχνότερα ατόμων του περιβάλλοντος τους, μελών της οικογένειάς τους ή επαγγελματιών υγείας. Συστηματική ανασκόπηση συμπέρανε ότι ο ασθενής αποτελεί την πιο αξιόπιστη πηγή για την εκτίμηση της καταπόνησης του από τα



συμπτώματα.<sup>273</sup> Αν και οι εκτιμήσεις μελών οικογενειών ασθενών με καρκίνο πνεύμονα που τους παρέχουν φροντίδα βρίσκονται πλησιέστερα σε εκείνες των ίδιων των ασθενών, τα μέλη της οικογένειας υπερεκτιμούν την καταπόνηση του ασθενή από τα συμπτώματα, ενώ οι επαγγελματίες υγείας την υποεκτιμούν.

### **Ψυχοκοινωνική Καταπόνηση και Ποιότητα ζωής**

Παρόλο που αναγνωρίζεται η σημαντική ψυχολογική καταπόνηση ασθενών με καρκίνο έχει μελετηθεί λιγότερο συχνά από την οργανική στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Τα ερευνητικά δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση της αιτιολογικής σχέσης της ψυχολογικής ευεξίας και των οργανικών εκβάσεων του ασθενή, και καθιστούν την εκτίμησή της σημαντική παράμετρο για την προσέγγισή τους. Μολονότι φαίνεται ότι η ψυχολογική καταπόνηση ερευνάται συχνότερα σε πληθυσμούς ασθενών με καρκίνο μαστού, τραχήλου μήτρας και πνεύμονα, ωστόσο επισημαίνεται ότι λίγες είναι οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις εμπειρίες των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, όπου η θεραπεία αποκτά περισσότερο ανακουφιστικό χαρακτήρα, η διερεύνηση της ψυχολογικής καταπόνησης έχει ιδιαίτερη βαρύτητα. Οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα βιώνουν σημαντική ψυχολογική καταπόνηση σε όλη τη διάρκεια της νόσου και της θεραπείας τους και κατάθλιψη συχνότερα σε σχέση με τον υγιή γενικό πληθυσμό, ή ασθενείς με άλλες μη κακοήθεις νόσους.

Από τη δεκαετία του '50, άρχισαν προσπάθειες διερεύνησης της σχέσης της ψυχολογικής καταπόνησης ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και την εκδήλωση της νόσου, ή την επιβίωσή τους μετά τη διάγνωση. Για την ερμηνεία αυτής της συσχέτισης διατυπώθηκαν δυο θεωρίες. Η πρώτη υποστηρίζει ότι συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της ιδιοσυγκρασίας του ατόμου προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου. Η δεύτερη θεωρία αποδέχεται την έννοια της απώλειας, σύμφωνα με την οποία, οι προσωπικές απώλειες οδηγούν στην αταξία και τη διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας και με τη συμβολή των ψυχολογικών διαταραχών προάγεται η εγκατάσταση της νόσου. Τα περιορισμένα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα αδυνατούν να δώσουν σαφή απάντηση στο παραπάνω ερώτημα κυρίως λόγω δυσκολίας σχεδιασμού αντίστοιχων ερευνητικών μελετών και λόγω της μακράς λανθάνουσας περιόδου της νόσου, που δεν επιτρέπει τη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της πτωχής ψυχολογικής ευεξίας αυτών των ασθενών. Ενδείξεις ενισχύουν την άποψη ότι ψυχοκοινωνικές παράμετροι και στρεσογόνα συμβάντα στη

ζωή του ατόμου, σχετίζονται με την ψυχολογική του ευεξία και προδιαθέτουν την εμφάνιση της νόσου.

Η εκδήλωση μιας χρόνιας ή σοβαρής νόσου, όπως ο καρκίνος, σχετίζεται με την αντίληψη της προσωπικής αποτυχίας. Συχνά οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα ή τα άτομα του περιβάλλοντός τους, θεωρούν τους ίδιους τους εαυτούς υπεύθυνους σε κάποιο βαθμό για τη νόσο, αν και τα αίτιά της δεν είναι σήμερα απόλυτα γνωστά. Στο μέλλον περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διερευνηθούν θέματα σαν και αυτό στον πληθυσμό των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα.

Η ανακοίνωση της διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα δημιουργεί στους ασθενείς και τις οικογένειές τους συναισθήματα άγχους, φόβου, ενοχών, ντροπής, θυμού, άρνησης και κατάθλιψης και αυξάνει την καταπόνησή τους. Στη διάρκεια της νόσου, οι ασθενείς συχνά αναφέρουν συναισθήματα φόβου απώλειας της αναπνοής ή πνιγμού, βασανιστικού πόνου, εγκατάλειψης, απώλειας ή θανάτου, αβεβαιότητας για το μέλλον και συμπτώματα όπως κατάθλιψη, ανησυχία, άγχος, ένταση και κοινωνική απομόνωση.

Η επιθετική φύση της νόσου, η πτωχή πρόγνωση, η περιορισμένη ικανότητα λειτουργικότητας και η σημαντική καταπόνηση από συμπτώματα όπως η δύσπνοια και ο πόνος ακόμα και κατά τη διάρκεια της διάγνωσης σχετίζονται σημαντικά με την εμπειρία της ψυχολογικής καταπόνησης των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Το άγχος και η κατάθλιψη αποτελούν τα δυο ευρύτερα μελετημένα συμπτώματα ψυχολογικής καταπόνησης σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα.

Η κοινωνική καταπόνηση σε αυτούς τους ασθενείς αν και αναγνωρίζεται ως σημαντική, ελάχιστα έχει μελετηθεί. Ωστόσο, υποστηρίζεται ωστόσο ότι η ψυχολογική και η συναισθηματική καταπόνηση, όπως η κατάθλιψη, οι της αλλαγές εικόνας σώματος, η περιορισμένη λειτουργικότητα και καθημερινή δραστηριότητα, η σημαντική οργανική καταπόνηση, καθώς και οι διαταραχές του επαγγέλματος και των προσωπικών σχέσεων συμβάλουν σημαντικά στην απώλεια του ενδιαφέροντος για συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες που απαιτούν ενεργή κοινωνική αλληλεπίδραση και ευνοούν την κοινωνική απόσυρση με συνέπεια περιορισμό της κοινωνικής τους ευεξίας.

Από νωρίς έγιναν προσπάθειες διερεύνησης παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση ψυχολογικής καταπόνησης στον πληθυσμό των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Η εμπειρία ψυχολογικής καταπόνησης και κυρίως κατάθλιψης και άγχους σχετίζεται με το γυναικείο φύλο, τους προσωπικούς παράγοντες του ασθενή, το

χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, το προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό, την αυξημένη οργανική καταπόνηση, την ύπαρξη μεταστατικής νόσου, την έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης και ενημέρωσης καθώς και τη φύση των συμπεριφορών προσαρμογής και αντιμετώπισης της νόσου. Τα ευρήματα τα σχετικά με τις διαφορές εμπειριών ψυχολογικής καταπόνησης μεταξύ ανδρών και γυναικών καθώς και ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών με καρκίνο πνεύμονα είναι αντιφατικά. Οι άνδρες φαίνεται να βιώνουν πτωχότερη ψυχολογική ευεξία, αλλά για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα απαιτείται περαιτέρω μελέτη. Αντίθετα τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς βιώνουν ανάλογη ψυχολογική καταπόνηση ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο της νόσου.

Η αντινεοπλασματική θεραπεία σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την ψυχολογική καταπόνηση αυτών των ασθενών τόσο θετικά όσο και αρνητικά. Η έναρξη της θεραπείας επάγει την ελπίδα του ασθενή και εμπλέκεται στους μηχανισμούς προσαρμογής του. Μελέτες νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με καρκίνο πνεύμονα που δεν είχαν λάβει πριν θεραπεία και έλαβαν είτε χημειοθεραπεία είτε ακτινοθεραπεία, συμπέραναν ότι αυτοί οι ασθενείς ήταν ικανοποιημένοι ακόμα και όταν η θεραπεία δεν ανακούφιζε τα συμπτώματά τους, βίωναν λιγότερο συχνά κατάθλιψη, και ήταν περισσότερο αισιόδοξοι, σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, παρά τη διάγνωση της απειλητικής για τη ζωή τους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Επίσης, η έναρξη της θεραπείας έχει συσχετιστεί με βελτίωση της ψυχολογικής ευεξίας και διατήρησή της σε υψηλό επίπεδο μέχρι και ένα μήνα μετά τη λήξη της καθώς και με την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων μηχανισμών προσαρμογής στη νόσο.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, περιγράφεται ότι η ψυχολογική ευεξία είναι μάλλον ασταθής το πρώτο χρονικό διάστημα της διάγνωσης και έναρξης της θεραπείας, καθώς και ότι τροποποιείται ποικιλότροπα στη διάρκεια της θεραπείας, ανάλογα με τους μηχανισμούς προσαρμογής στη νόσο και τη θεραπεία, αλλά και τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς που πρόσφατα μαθαίνουν τη διάγνωση καλούνται σε μικρό χρονικό διάστημα να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις της θεραπείας και να προσαρμοστούν στη νέα πραγματικότητα. Αυτό πιθανά δημιουργεί αισθήματα αβεβαιότητας και έντονες συναισθηματικές διακυμάνσεις με εναλλαγές ελπίδας και απογοήτευσης. Ενδεχόμενα η έναρξη μιας θεραπείας να εμπνέει στους ασθενείς αισιοδοξία, αλλά πιθανά δεν είναι ικανοί να προσαρμοστούν ικανοποιητικά, περιγράφοντας περιορισμό της ψυχολογικής τους ευεξίας και ποιότητας ζωής. Η

υποστήριξη στη διάρκεια της θεραπείας φαίνεται ότι βελτιώνει την ψυχολογική ευεξία των ασθενών και τους βοηθάει να προσαρμοστούν καλύτερα στη νόσο και τη θεραπεία.

Διακυμάνσεις της ψυχολογικής ευεξίας και της ολικής ποιότητας ζωής εμφανίζονται σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές στη διάρκεια της θεραπείας. Η επιβεβαίωση της ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία έχει συσχετιστεί με βελτίωση της ψυχολογικής ευεξίας και ολικής ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ το τέλος της θεραπείας με μικρή επιδείνωσή τους. Η βελτίωση της ευεξίας και ποιότητας ζωής μετά το τέλος της θεραπείας, εφόσον η νόσος έχει ελεγχθεί, αποδίδεται όχι μόνο στην οργανική ευεξία, αλλά και στην εξασθένηση των αναμνήσεων έντονης καταπόνησης στη διάρκεια της θεραπείας.

Η λειτουργική ικανότητα και η εμπειρία της οργανικής καταπόνησης επιδρούν σε σημαντικό βαθμό στην εμπειρία της ψυχολογικής καταπόνησης. Μελέτες επιβεβαιώνουν ότι οι ασθενείς που βιώνουν σημαντική οργανική καταπόνηση και πτωχή λειτουργική ικανότητα περιγράφουν σημαντική κατάθλιψη και ψυχολογική καταπόνηση. Έχει βρεθεί ότι η ψυχολογική καταπόνηση σχετίζεται περισσότερο με τα συμπτώματα της θεραπείας, παρά με τα συμπτώματα της νόσου. Η ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου δημιουργεί αίσθημα ικανοποίησης και ευεξίας, αλλά οι παρενέργειες της θεραπείας καταπιέζουν σημαντικά τους ασθενείς. Η ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία επιτυγχάνει ανακούφιση των συμπτωμάτων και βελτιώνει αρχικά την οργανική ευεξία και έπειτα την ψυχολογική ευεξία ως απόρροια περιορισμού της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία σχετίζεται θετικά με την ψυχολογική ευεξία και αντίθετα η επιδείνωση της νόσου αρνητικά. Η εμπειρία καταπόνησης από συμπτώματα όπως πόνος, δύσπνοια, βήχας και κόπωση έχει επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση κατάθλιψης. Περιγράφεται ότι η ψυχολογική ευεξία των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα δε σχετίζεται μόνο με τη συχνότητα και την ένταση της οργανικής καταπόνησης αλλά και με τη διάρκεια και τη σημαντικότητα των οργανικών συμπτωμάτων.

Επιπλέον στη διάρκεια της θεραπείας συχνά περιγράφεται βελτίωση της ψυχολογικής ευεξίας και ολικής ποιότητας ζωής ακόμα και όταν παραμένει αυξημένη η οργανική καταπόνηση και η καταπόνηση από παρενέργειες ή τοξικότητα της θεραπείας. Οι ισχυρές αυτές συσχετίσεις πιθανά δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα βιώνουν την οργανική καταπόνηση από τη νόσο και τη θεραπεία ως αναγκαία και προσαρμόζονται σ' αυτή και ανέχονται τις παρενέργειες της θεραπείας

προκειμένου να απολαύσουν την πιθανότητα της ίασης. Αντίστοιχα, ερμηνεύουν την καταπόνηση από τα συμπτώματα της νόσου ως ένδειξη βελτίωσης ή επιδείνωσής της και αυτό αντανακλάται στην ψυχολογική τους ευεξία.

Η ψυχολογική και πνευματική ευεξία ασθενών με καρκίνο πνεύμονα φαίνεται να επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό και από τις παρενέργειες της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Γνωστικές δυσλειτουργίες περιγράφονται συχνά σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή κρανιακή ακτινοβολία, ανεξάρτητα από την εντόπιση του όγκου ή την ύπαρξη εγκεφαλικών μεταστάσεων. Η χημειοθεραπεία προκαλεί ποικίλες επιδράσεις στο νευρικό σύστημα κυρίως όταν συνδυάζεται με κρανιακή ακτινοβολία ή υψηλές δόσης ακτινοβολίας. Επιβιώσαντες ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα εμφανίζουν σε σημαντικό ποσοστό παθολογικές νευρολογικές και νευροψυχολογικές δοκιμασίες, όπως κεφαλαλγίες, κόπωση, διαταραχές ακοής και βάδισης, απώλεια μνήμης, περιφερική νευροπάθεια, αμνησία και ψυχοκινητική καθυστέρηση.

Η αξιολόγηση και η ερμηνεία της ψυχολογικής καταπόνησης ασθενών με καρκίνο πνεύμονα καθίσταται συχνά δύσκολη ή και αδύνατη. Η ψυχολογική ευεξία αποτελεί υποκειμενικό και ευμετάβλητο μέγεθος, που απαιτεί έναν αποτελεσματικό ερευνητικό σχεδιασμό για να αξιολογηθεί. Δυσκολίες προκαλεί και το γεγονός ότι πολλές φορές δεν είναι εύκολο να διακριθούν τα αίτια που προκαλούν συμπτωματολογία ψυχολογικής καταπόνησης από εκείνα οργανικών δυσλειτουργιών. Για παράδειγμα, είναι δύσκολο να ερμηνευθεί εάν η συμπεριφορά και η ψυχοκοινωνική στάση ασθενών οφείλεται στις εγκεφαλικές μεταστάσεις, στη σοβαρή κόπωση, στις διαταραχές ύπνου ή στην ψυχολογική καταπόνηση που βιώνουν. Συνέπεια αυτών των δυσκολιών, είναι τα ελάχιστα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα και τα ήδη υπάρχοντα πολλές φορές να είναι αντιφατικά έτσι ώστε να μην εξάγονται ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την ψυχολογική ευεξία ασθενών με καρκίνο πνεύμονα.

### **Επίδραση της Θεραπείας στην Ποιότητα Ζωής των Ασθενών με Καρκίνο Πνεύμονα**

Το μεγαλύτερο ποσοστό ερευνητικών μελετών για την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα διερευνά αλλαγές που επέρχονται στη διάρκεια της θεραπείας. Ο ανακουφιστικός χαρακτήρας που τις περισσότερες φορές λαμβάνει η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα καθιστά τις υποκειμενικές εμπειρίες των

ασθενών για την ποιότητα της ζωής τους σημαντική παράμετρο ελέγχου της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και κριτήριο για τον καθορισμό αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών καθώς και για τη στάθμιση του κόστους και της αποτελεσματικότητας μιας συγκεκριμένης θεραπείας.

### **Ακτινοθεραπεία καρκίνου πνεύμονα και ποιότητα ζωής καρκινοπαθόντων**

Η ακτινοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές επιλογές εφαρμόζεται στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα τόσο ως θεραπεία ίασεως όσο και ως ανακουφιστική θεραπεία. Σήμερα, μελέτες διερευνούν την αποτελεσματικότητά της σε ποικίλους διαφορετικούς θεραπευτικούς σχεδιασμούς (διαφορετικές ολικές δόσεις, κλασματοποιημένες δόσεις, διάρκεια θεραπείας) και συνδυασμούς (χημειοθεραπεία και χειρουργική θεραπεία), αλλά τα δεδομένα για την επίδρασή της στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι ελάχιστα.

Έχει βρεθεί ότι η ακτινοθεραπεία επιδεινώνει ολιγότερο την ολική ποιότητα ζωής και την ψυχολογική ευεξία των ασθενών σε σύγκριση με τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ανακούφιση των συμπτωμάτων από τη νόσο όπως αιμόπτυση, ο βήχας, η δύσπνοια και ο πόνος.<sup>314</sup> Υποστηρίζεται ότι η ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία επιτυγχάνει τον έλεγχο της νόσου και κατ' επέκταση την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ωστόσο τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα παραμένουν αντιφατικά και περαιτέρω μελέτη αναμένεται να διασαφηνίσει αυτό το θέμα. Αντίθετα με την ανακούφιση των συμπτωμάτων που οφείλονται στον όγκο, η ακτινοθεραπεία, ως τοπική θεραπεία όχι μόνο δεν επιτυγχάνει ανακούφιση των συστηματικών συμπτωμάτων, όπως είναι η κόπωση και η απώλεια σωματικού βάρους, αλλά σχετίζεται με επιδείνωση τους.

Μολονότι η ακτινοθεραπεία αποτελεί μια ολιγότερο επιθετική αντινεοπλασματική θεραπεία η οποία σπάνια προκαλεί απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες, ωστόσο σχετίζεται με επιπρόσθετη καταπόνηση στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Οισοφαγίτιδα, δυσφαγία, περιορισμό της λειτουργικότητας, και αυξημένη κόπωση είναι ορισμένα από τα προκαλούμενα από την ακτινοθεραπεία συμπτώματα. Η καταπόνηση αυτή συχνά επιδεινώνει άλλες παραμέτρους και την ολική ποιότητα ζωής στη διάρκεια της θεραπείας.

Η επίδραση της ακτινοθεραπείας στην ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα παραμένει μάλλον αντιφατική. Αναμφίβολα βελτιώνει ορισμένα από τα συμπτώματα της νόσου και ενδεχόμενα συγκεκριμένες διαστάσεις της ποιότητας

ζωής, αλλά ταυτόχρονα επιδεινώνει κάποιες άλλες διαστάσεις της. Οι εκτιμήσεις της ποιότητας ζωής και των επιμέρους διαστάσεων της παρουσιάζουν διακυμάνσεις στη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, ανάλογα με την αρχική λειτουργική ικανότητα των ασθενών, το στάδιο της νόσου, την επιθετικότητα της θεραπείας που συχνά αποκαθίστανται στα αρχικά επίπεδα εκτίμησής της, τα ποικίλα χρονικά διαστήματα μετά τη λήξη της ή επιδεινώνονται στη διάρκεια της θεραπείας.

Η χορήγηση προφυλακτικής κρανιακής ακτινοβολίας κυρίως σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα έχει συσχετιστεί με διαταραχές της πνευματικής λειτουργικότητας και δυσλειτουργίες από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η σημαντικότητα αυτών των επιπτώσεων και η επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών έχει ελάχιστα μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μορφή θεραπείας που προκαλεί κυρίως μακροχρόνιες παρενέργειες και συμπτώματα στη ζωή των ασθενών που τη λαμβάνουν. Εν τούτοις οι περισσότερες μελέτες διερεύνησης της επίδρασης της ακτινοθεραπείας στην ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα έχουν βραχύ χρονικό σχεδιασμό, γεγονός που οδηγεί σε πολλά αναπάντητα ερωτηματικά σχετικά με την αποτύπωση των πραγματικών επιδράσεών της στη ζωή αυτών των ασθενών.

### **Χημειοθεραπεία καρκίνου πνεύμονα και ποιότητα ζωής καρκινοπαθώντων**

Η χημειοθεραπεία αποτελεί μία θεραπευτική παρέμβαση, για την οποία υπάρχουν τα περισσότερα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την επίδρασή της στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, καθώς αποτελεί τη συχνότερη θεραπευτική επιλογή γι' αυτούς τους ασθενείς. Οι υπάρχουσες μελέτες διακρίνονται σε εκείνες που διερευνούν α) την επίδραση της χημειοθεραπείας στην ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο υποστηρικτικής θεραπείας, β) την επίδραση στην ποιότητα ζωής διάφορων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και τέλος γ) την αλλαγή που επέρχεται στην ποιότητα ζωής ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή άλλη θεραπεία.

Σήμερα, παραμένει υπό μελέτη το ερώτημα εάν η χημειοθεραπεία ή η υποστηρικτική/ ανακουφιστική θεραπεία διασφαλίζει καλύτερα την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Οι περισσότερες από τις υπάρχουσες μελέτες επικεντρώνονται σε πληθυσμούς ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα για τον οποίο δεν υπάρχει μια κοινά αποδεκτή θεραπεία. Τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας σε

σύγκριση με τη χορήγηση μόνο υποστηρικτικής θεραπείας επιτυγχάνει καλύτερη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο πνεύμονα. Επιπλέον, μελέτες ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα έδειξαν ότι εκείνοι που έλαβαν μόνο ανακουφιστική θεραπεία βίωναν πτωχότερη οργανική, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργικότητα καθώς και ολική ποιότητα ζωής και επιτύγχαναν λιγότερο έλεγχο των συμπτωμάτων σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν και χημειοθεραπεία. Αντίθετα με τα παραπάνω ευρήματα άλλες μελέτες δεν επισημαίνουν σημαντικές διαφορές της ολικής ποιότητας ζωής μεταξύ ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία ή υποστηρικτική θεραπεία. Τα αντιφατικά αυτά ευρήματα ενισχύουν το δίλημμα χημειοθεραπεία - υποστηρικτική θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο πνεύμονα, και θέτουν ερευνητικά ερωτήματα προς διερεύνηση στο μέλλον.

Σημαντικός αριθμός ερευνητικών μελετών παρέχει στοιχεία για την ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα που λαμβάνουν ποικίλα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Οι μελέτες αυτές διερευνούν την επίδραση στην ποιότητα ζωής των διαφόρων χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων, χορηγούμενα μόνα ή σε συνδυασμούς καθώς και την επίδραση των παλιότερης γενιάς έναντι της νέας γενιάς χημειοθεραπευτικών καθώς και των συνδυασμών τους. Εκτός από τις παραπάνω, περιλαμβάνονται και μελέτες σύγκρισης του ίδιου χημειοθεραπευτικού σκευάσματος ή σχήματος μεταβάλλοντας παραμέτρους όπως η οδός χορήγησης, οι δόσεις, ο αριθμός των κύκλων και το μεσοδιάστημα μεταξύ των κύκλων. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές σχεδιάστηκαν για να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα των υπό μελέτη χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων ως προς την επιβίωση, με συνέπεια η εκτίμηση της ποιότητας ζωής να αποτελεί συχνά δευτερεύον ερευνητικό ερώτημα.

Ερευνητικά δεδομένα όπως τα παραπάνω παρέχουν πληροφορίες για την επιβίωση, την ανταπόκριση, την τοξικότητα και την ποιότητα ζωής και συμβάλλουν στην επιλογή του αποτελεσματικότερου χημειοθεραπευτικού σχήματος που επιτυγχάνει το μεγαλύτερο πλεονέκτημα. Για παράδειγμα, μελέτη που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα δύο χημειοθεραπευτικών συνδυασμών σε 310 ασθενείς με προχωρημένο μικροκυτταρικό καρκίνο και κακή πρόγνωση, έδειξε ότι ο συνδυασμός ετοποσίδης και βινκριστίνης είναι αποτελεσματικότερος και ασφαλέστερος από το συνδυασμό ετοποσίδης, κυκλοφωσφαμίδης, μεθοτρεξάτης και βινκριστίνης. Συγκεκριμένα αν και βρέθηκε ότι το δεύτερο σχήμα με τα τέσσερα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα πλεονεκτούσε ως προς την ανακούφιση των οργανικών συμπτωμάτων



και τον περιορισμό της ψυχολογικής και πνευματικής καταπόνησης των ασθενών, σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου και αυξημένης τοξικότητας, σε σύγκριση με το συνδυασμό ετοποσίδης και βινκριστίνης. Άλλη μελέτη ελέγχου της αποτελεσματικότητας της ανακουφιστικής χημειοθεραπείας σε 118 ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, έδειξε ότι ο συνδυασμός μιτομισίνης, βινμπλαστίνης και σισπλατίνας επιτυγχάνει ικανοποιητική ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου όπως ο πόνος, ο βήχας και η δύσπνοια από τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπευτικό κύκλο σε ποσοστό 75% των ασθενών. Η μελέτη συμπέρανε ότι η παροχή περισσότερων από δυο χημειοθεραπευτικών κύκλων δεν αύξανε την ανακούφιση των συμπτωμάτων, αλλά αντίθετα την τοξικότητα από τη θεραπεία. Τέλος, μελέτη 317 ασθενών με μη χειρουργικά εξαιρεσιμo, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έδειξε ότι αν και τα δυο υπό μελέτη χημειοθεραπευτικά σχήματα σισπλατίνας - ετοποσίδης και σισπλατίνας - πακλιταξέλης δεν επιτύγχαναν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση των ασθενών, εν τούτοις ο συνδυασμός που περιείχε την πακλιταξέλη προκαλούσε λιγότερη τοξικότητα και περιόριζε λιγότερο ποιότητα της ζωής των ασθενών.

Παρά τα διαθέσιμα δεδομένα η απάντηση του ερωτήματος ποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα διασφαλίζει την καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα παραμένει ασαφής αφού δεν έχει διευκρινιστεί η αποτελεσματικότερη χημειοθεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα τουλάχιστον ως προς την επιβίωση, η οποία άλλωστε είναι περισσότερο μελετημένη από ότι η ποιότητα της ζωής. Τα ποικίλα χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα με την ανάλογη αποτελεσματικότητα ως προς την επιβίωση και τα αντιφατικά πολλές φορές αποτελέσματα, επιτυγχάνουν ανάλογες μεταβολές στην ποιότητα ζωής και πολλές φορές οδηγούν σε ασαφή ευρήματα.

Πρόσφατες ανασκοπήσεις της χημειοθεραπείας στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα περιγράφουν ότι τα νέας γενιάς χημειοθεραπευτικά σκευάσματα μεταξύ των οποίων, η γεμισιταμπίνη, οι ταξάνες και η βινορελμπίνη περιλαμβάνονται μεταξύ των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων που χορηγούμενα μόνα τους ή σε σχήματα επιτυγχάνουν παράταση της επιβίωσης των ασθενών χωρίς να περιορίζουν την ποιότητα της ζωής τους. Ωστόσο, διευκρινίζεται ότι απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να διασαφηνιστεί ο ρόλος τους σχετικά με την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων με βάση την πλατίνα

φαίνεται ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, ωστόσο τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα είναι ελάχιστα και περαιτέρω μελέτη αναμένεται να δώσει απάντηση στο ερώτημα.

Η χημειοθεραπεία επιδρά ποικιλότροπα στη ζωή των ασθενών και περιγράφεται μια αντιφατική επίδραση, με θετική και αρνητική διάσταση. Η ευεργετική επίδραση της χημειοθεραπείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα ερμηνεύεται με ποικίλους τρόπους. Διατυπώνεται η πεποίθηση ότι οι παρενέργειες και η τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία και ο περιορισμός της ευεξίας που αυτή προκαλεί αντισταθμίζεται από οποιοδήποτε πλεονέκτημα αύξησης της επιβίωσης για τους περισσότερους ασθενείς. Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς περιγράφουν βελτίωση της ολικής ποιότητας ζωής ή της συναισθηματικής τους ευεξίας στη διάρκεια χημειοθεραπείας ακόμα και σε περιπτώσεις που βίωναν αυξημένη καταπόνηση από τις παρενέργειές της. Επιπλέον, πιστεύεται ότι η ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου και η βελτίωση της οργανικής ευεξίας που επιτυγχάνεται από τη χημειοθεραπεία, αντισταθμίζει την καταπόνηση από τις παρενέργειες και την τοξικότητα.

Το πλεονέκτημα της χημειοθεραπείας στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα έχει συσχετιστεί με το βαθμό ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία. Πιστεύεται ότι ο έλεγχος του όγκου από τη χημειοθεραπεία έχει ως συνέπεια την ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου και κατ' επέκταση βελτίωση της ποιότητας ζωής. Περιγράφεται ωστόσο ότι ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου επιτυγχάνεται μετά τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών σχημάτων ακόμα και σε περιπτώσεις που ο όγκος δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία. Επιπλέον ανασκόπηση συμπεραίνει ότι υπάρχουν μελέτες στις οποίες αν και η νόσος ανταποκρίθηκε στη θεραπεία, οι ασθενείς βίωσαν επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους. Η ίδια ανασκόπηση έδειξε ότι η ανταπόκριση της νόσου στη χημειοθεραπεία σχετίζεται κυρίως με τη βελτίωση της οργανικής καταπόνησης των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, ωστόσο άλλα ερευνητικά δεδομένα δεν επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση.

Ανεξάρτητα με το εάν σχετίζεται ή όχι με την ανταπόκριση της νόσου έχει βρεθεί ότι η χημειοθεραπεία βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα όπως ο βήχας, η δύσπνοια, ο πόνος και η αιμόπτυση. Ωστόσο, αν και ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τη διάρκεια της ανακούφισης των συμπτωμάτων φαίνεται ότι αυτή διατηρείται μόνο το πρώτο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Στην περίπτωση των ασθενών με προχωρημένο μη

μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, έχει περιγραφεί ικανοποιητική ανακούφιση των συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα από έξι με οκτώ εβδομάδες, έως και έξι μήνες.

Σε αντίθεση με την ανακούφιση των ειδικών συμπτωμάτων της νόσου, δεν έχει παρατηρηθεί ανακούφιση γενικών συμπτωμάτων όπως κόπωση, αδυναμία, ανορεξία μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας, ακόμα και σε περιπτώσεις βελτίωσης της ολικής ποιότητας ζωής των ασθενών. Στη διάρκεια χημειοθεραπείας έχει περιγραφεί αύξηση της οργανικής καταπόνησης από συμπτώματα όπως η κόπωση, ενισχύοντας την αντίληψη ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται όχι μόνο στη νόσο αλλά και στη θεραπεία.

Επιπλέον, η χημειοθεραπεία προκαλεί τοξικότητα και παρενέργειες στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Η ναυτία και ο έμετος, η δυσκοιλιότητα, η αλωπεκία, η περιφερική νευροπάθεια, η στοματίτιδα και οι μεταβολές στη γεύση είναι μερικά από τα συμπτώματα που περιγράφονται. Η αιματολογική και νεφρική τοξικότητα κυρίως μεταξύ της τοξικότητας από τα διάφορα όργανα σχετίζεται με αναβολή, περιορισμό των δόσεων ή διακοπή των χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Η τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία συχνά περιγράφεται ως προβλέψιμη και γίνεται σημαντική προσπάθεια πρόληψης και ανακούφισής της. Ωστόσο, αυτή ακόμα και στις περιπτώσεις που αρχικά είναι αντιστρεπτή και χαμηλού βαθμού, επιδεινώνεται όσο αυξάνει ο αριθμός των χορηγούμενων κύκλων. Συχνά, στις διάφορες κλινικές δοκιμές ελέγχου της αποτελεσματικότητας χημειοθεραπευτικών σχημάτων διερευνάται η προκαλούμενη τοξικότητα και τα απειλητικά για τη ζωή επεισόδια τοξικότητας προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια χορήγησης του συγκεκριμένου χημειοθεραπευτικού σκευάσματος ή σχήματος. Συγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα σχετίζονται περισσότερο με κάποια μορφή τοξικότητας και ο συνδυασμός τους έχει ως συνέπεια την εμφάνιση πολλαπλών μορφών τοξικότητας καθώς και περισσότερων ή λιγότερο απειλητικών για τη ζωή παρενεργειών. Υποστηρίζεται ότι όσο περισσότερο επιθετικός είναι ένας χημειοθεραπευτικός συνδυασμός τόσο μεγαλύτερη αναμένεται η επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ανασκόπηση επιβεβαιώνει αυτή την πεποίθηση και προσθέτει ότι όταν δεν υπάρχει σημαντικό κλινικό πλεονέκτημα (επιβίωση, ανταπόκριση), τότε κριτήριο για την επιλογή της χημειοθεραπείας είναι οι αντιλήψεις των ασθενών για την ποιότητα της ζωής τους.

**Χημειοθεραπεία - ακτινοθεραπεία:** Πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επισήμανε ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και

ακτινοθεραπείας επιτυγχάνει βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Στις μελέτες που συγκρίνονταν ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας με χορήγηση μόνο ανακουφιστικής θεραπείας, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν το θεραπευτικό συνδυασμό βίωναν λιγότερη οργανική και ψυχολογική καταπόνηση από εκείνους που λάμβαναν μόνο ανακουφιστική θεραπεία.

Στην ίδια ανασκόπηση περιγράφονται μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Στις περιπτώσεις αυτές η έννοια της ποιότητας ζωής ταυτίστηκε με την λειτουργική ικανότητα και η εκτίμηση της ποιότητας ζωής έγινε με εργαλεία εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας. Αυτός ίσως είναι ο μόνος λόγος που δεν αναδείχθηκαν άλλες διαστάσεις της ποιότητας ζωής.