

Εθνικό Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ιατρική Σχολή

ΠΜΣ «Καρκίνος Πνεύμονα: Σύγχρονη  
Κλινικοεργαστηριακή Προσέγγιση και  
Έρευνα»

Διπλωματική εργασία

**« Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΩΣ ΔΕΥΤΕΡΗ  
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ »**

**Α.Γ. Γραββάνη**

Επιβλέπων: Καθηγητής Κ.Ν.Συρίγος  
Αθήνα 2023

# Εισαγωγή

- ❑ Έρευνα παθογενετικών μηχανισμών / παθοφυσιολογίας των κακοήθων νοσημάτων
  - βέλτιστη θεραπευτική και διαγνωστική προσέγγιση
  - εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενών με βάση μοριακούς δείκτες (Kalia et al., 2015, Humer et al., 2004)
- ❑ Βελτίωση απεικονιστικών μεθόδων
  - ταχύτερη αναγνώριση κακοηθειών
  - ευκολότερη λήψη βιολογικού υλικού (Kalia et al., 2013, Tsao et al., 2015)
- ❑ Θεραπευτικές εξελίξεις
  - στις χειρουργικές τεχνικές
  - φαρμακευτικής επιλογές (χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία)
- ❑ Πληροφόρηση του γενικού πληθυσμού απέναντι στον καρκίνο του πνεύμονα
  - έγκαιρη διάγνωση
  - σαφής αποκλεισμός (de Groot et al., 2018)

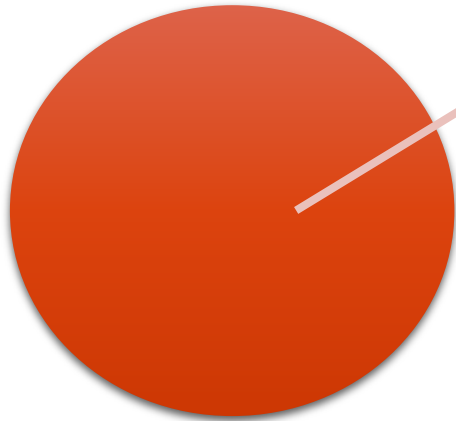
Πρόοδος στο τομέα της ογκολογίας =  
Αύξηση ποσοστού ίασης ή προσδόκιμου επιβίωσης

# ΣΚΟΠΟΣ



## Δύο βασικά ερωτήματα

- Το πρώτο αφορά στην πιθανότητα που έχουν οι ασθενείς να εμφανίσουν μελλοντικά μια πρωτοπαθή κακοήθεια
- Το δεύτερο αφορά τους παράγοντες που προδιαθέτουν για την εμφάνιση της κακοήθειας αυτής



Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας με σκοπό τον καθορισμό της υπο-ομάδας των ασθενών που εμφανίζουν καρκίνο του πνεύμονα σαν Δεύτερο Πρωτοπαθές Νεόπλασμα (ΔΠΝ) καθώς και η διερεύνηση των παραγόντων που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την εκδήλωση αυτή

# Η κλινική σημασία της επανεμφάνισης καρκίνου σε ιαθέντες από κακοήθεια

Ερευνητές	Αποτελέσματα
Ridge et al., 2013	Ο καρκίνος είναι μια πολυδιάστατη νόσος η οποία μπορεί να προσβάλει άτομα κάθε ηλικίας με υψηλά ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας, ενώ οι συνέπειες της νόσου επηρεάζουν εκτός από τον ίδιο τον ασθενή και το άμεσο περιβάλλον του, την ομάδα των θεραπόντων ιατρών αλλά και το κοινωνικό σύνολο
Min et al., 2013, Sysjala et al., 2014).	Οι επιπτώσεις της νόσου στη σωματική υγεία του ασθενή προκύπτουν τόσο από τα συμπτώματα αυτής, όσο και από τις διαγνωστικές εξετάσεις ή τις θεραπευτικές παρεμβάσεις
Min et al., 2013, Sysjala et al., 2014	Εκτός από τις σωματικές επιπτώσεις, ο ασθενής έχει παράλληλα και ψυχικές επιπτώσεις οι οποίες συνδέονται με τις αλλαγές που βιώνει στην καθημερινότητά του και το άγχος της τελικής έκβασης της νόσου
Badr et al., 2015, Masher et al., 2013	Οι συναισθηματικές συνέπειες επεκτείνονται και στους φροντιστές του ασθενή, οι οποίοι είναι συνήθως άτομα του κοντινού του περιβάλλοντος, και πλήττονται επίσης τόσο ψυχολογικά όσο και σωματικά
Emery et al., 2014, Campel et al., 2019)	Οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να καθοδηγήσουν τον ασθενή στην πορεία της θεραπευτικής διαδικασίας, ενώ πρέπει να επιλύσουν προβλήματα που εμφανίζονται στην πορεία της θεραπείας όπως είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας ή και να τροποποιήσουν τη θεραπευτική αγωγή και να παρέχουν ψυχολογική στήριξη τόσο στον ασθενή όσο και στους φροντιστές του

# Καρκίνος του πνεύμονα

## LUNG CANCER FACTS

**LUNG CANCER** is the leading cause of cancer death worldwide.<sup>1</sup>

**AN ESTIMATED 238,340 PEOPLE** will be diagnosed with lung cancer in 2023 in the US.<sup>2</sup>

**APPROXIMATELY 127,070 AMERICAN LIVES** are lost annually.<sup>2</sup>

**1 IN 16 PEOPLE** will be diagnosed with lung cancer in their lifetime – 1 in 16 men, and 1 in 17 women.<sup>2</sup>

**LUNG CANCER** kills almost **3 TIMES** as many men as prostate cancer worldwide.<sup>1</sup>



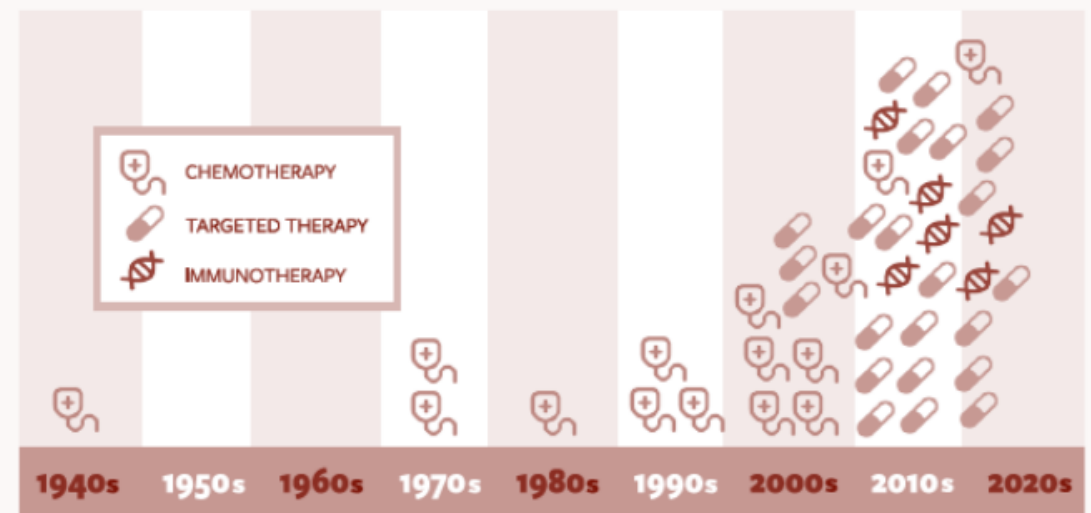
**LUNG CANCER** kills almost **3 TIMES** as many women in the U.S. as breast cancer.<sup>1</sup>



**654,620 people in the U.S. today** have been diagnosed with lung cancer at some point in their lives.<sup>2</sup>

**THERE IS HOPE.** The number of new lung cancer diagnoses is in steady decline. Since 2006, incidence has decreased by 2.6% per year in men and 1.1% per year in women. Mortality rates are declining even faster, which likely reflects advances in treatment and early detection.<sup>2</sup>

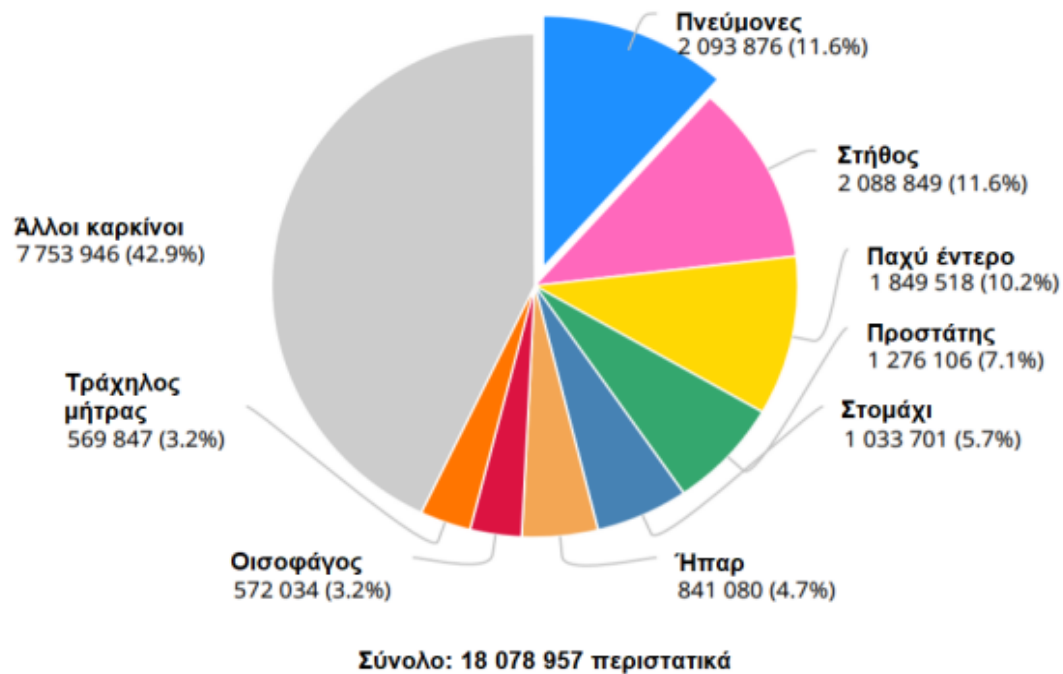
*Below: lung cancer treatment approvals over the decades*



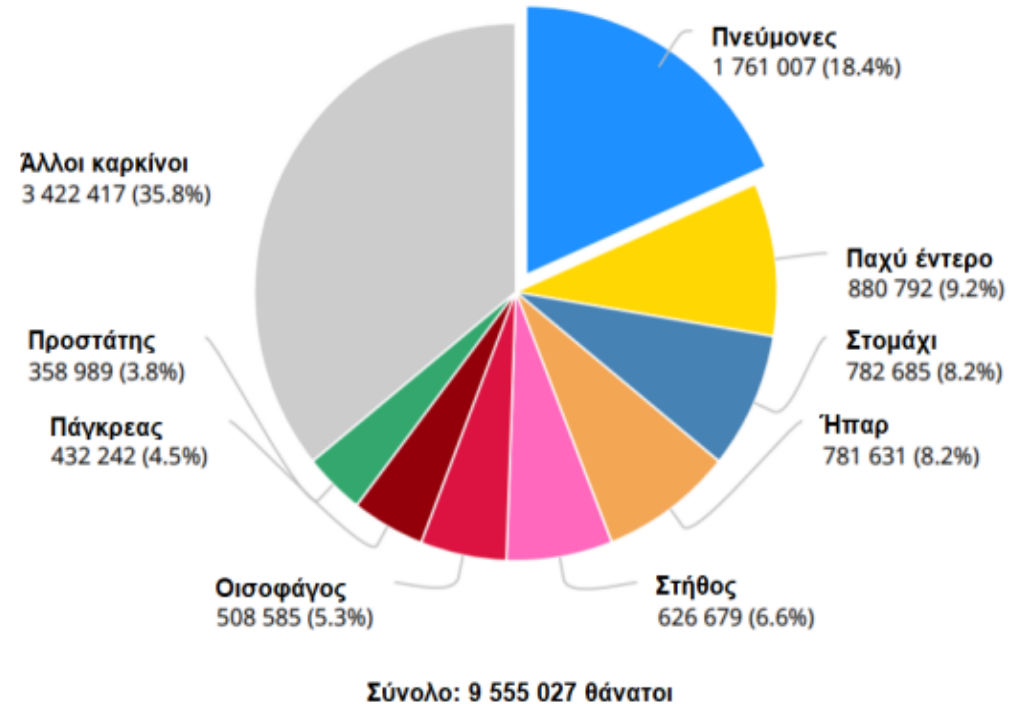
# Καρκίνος του πνεύμονα

## Επιδημιολογία

Οι διαφορές που υπάρχουν στην συχνότητα εκδήλωσης της νόσου σε σχέση με διαφορετικούς πληθυσμούς, αντικατοπτρίζει την **ύπαρξη γενετικών παραγόντων προδιάθεσης** αλλά και την **ύπαρξη διαφορετικών πρακτικών** ως προς τις συνήθειες κατανάλωσης καπνού (Zhang et al., 2021)



Νέα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα παγκοσμίως το 2020 (WHO, 2020)



Αριθμός θανάτων από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο το 2020 (WHO, 2020)

# Ερευνητικό ερώτημα

- Είναι συχνό οι ασθενείς με διεγνωσμένο Ca να εμφανίζουν σε επόμενο χρόνο Ca Πνεύμονα ως δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια;
- Ποιοι παράγοντες προδιαθέτουν σε αυτό;

**Μέθοδος**  
Συστηματική  
βιβλιογραφική  
ανασκόπηση

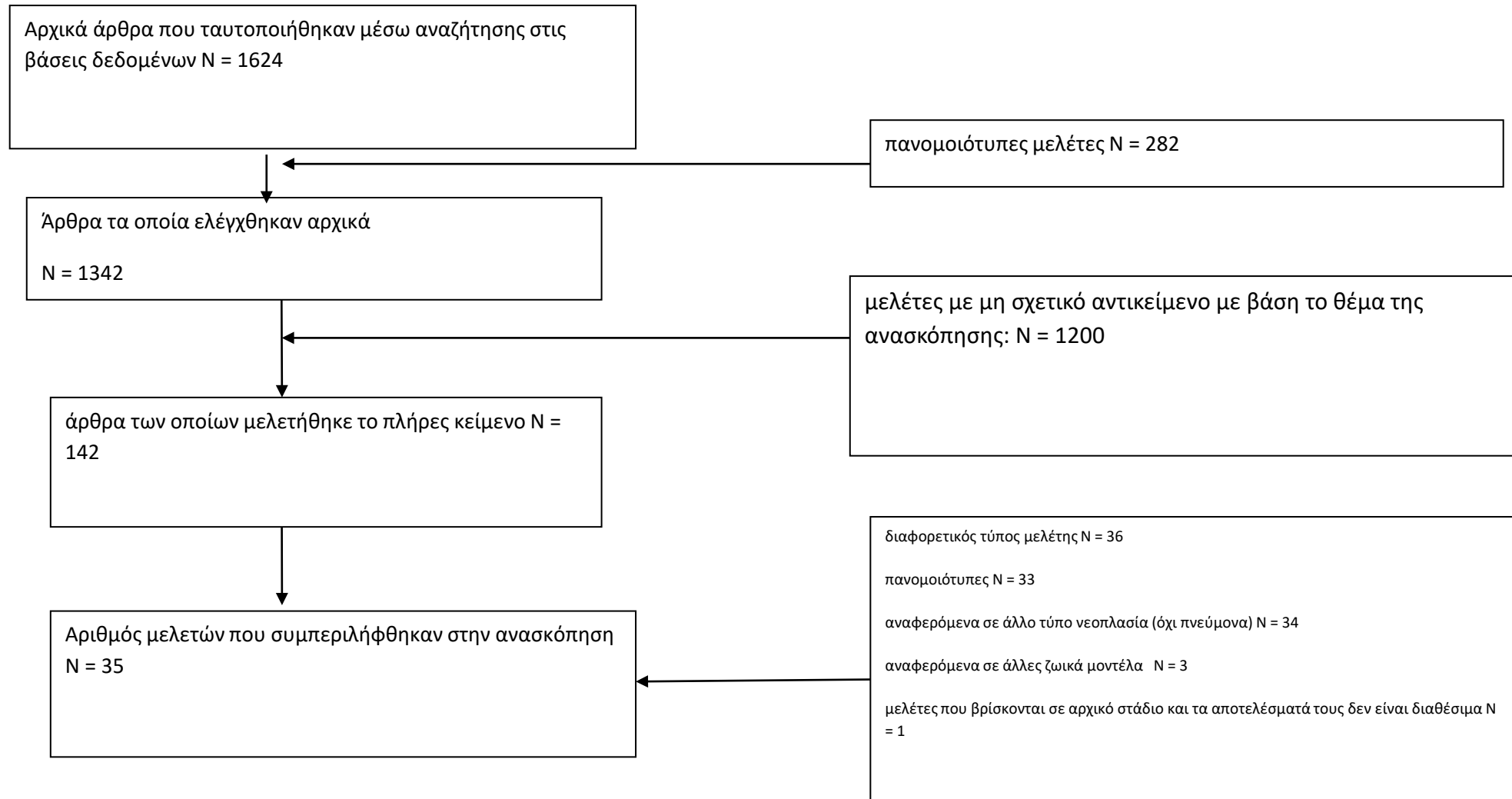
**Αναζήτηση  
δεδομένων**  
PUBMED,  
SCOPUS,  
COHRAINE και  
CINAHL

**Αλγόριθμος  
αναζήτησης**  
“cancer  
survivor” OR  
“Initial Primary  
Cancer Survivor”  
AND “Secondary  
primary lung  
cancer”

**Περιορισμοί**  
Αποκλείστηκαν:  
άρθρα που ήταν σε  
διαφορετική γλώσσα από  
την αγγλική  
άρθρα τα οποία είχαν μη  
σχετικό τίτλο στις  
περιλήψεις και  
αναφέρονταν σε  
δευτεροπαθή κακοήθεια  
διαφορετική από τον  
καρκίνο του πνεύμονα

# Μεθοδολογία

## Διάγραμμα ροής





# Αποτελέσματα

*Πιθανότητα της εμφάνισης δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας σε έδαφος προηγηθείσας κακοήθειας και επιπώσεις στον ασθενή*

- ✓ Μετά από την επιτυχημένη αντιμετώπιση καρκίνου, το άτομο έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσει νέα πρωτοπαθή κακοήθεια συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.
- ✓ Σαφώς παραμένει και η πιθανότητα υποτροπής ή μετάστασης της πρώτης κακοήθειας

# Αποτελέσματα

*Κίνδυνος εμφάνισης δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας με βάση την εντόπιση της πρώτης κακοήθειας.*

Ερευνητές	Αποτελέσματα
Wu et al., 2017	<p>Ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει προηγηθέντα καρκίνο:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• πνεύμονα</li><li>• κεφαλής – τραχήλου</li><li>• οισοφάγου</li><li>• ουροδόχου κύστεως ( δλδ νεοπλάσματα τα οποία συσχετίζονται επίσης με τις καπνιστικές συνήθειες του ασθενή), έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα μεταγενέστερης εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό</li></ul>
Cho et al., 2015, Lu et al., 2013	<p>Αυξημένο κίνδυνο έχουν επίσης και οι ασθενείς με:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• αιματολογικές κακοήθειες στο παρελθόν (λεμφώματα Hodgkin και non Hodgkin)</li><li>• ορθοκολικό</li><li>• νεφρικό καρκίνο</li></ul>

# Αποτελέσματα

*Κίνδυνος εμφάνισης δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας με βάση την εντόπιση της πρώτης κακοήθειας*

Ερευνητές	Αποτελέσματα
Kono et al., 2017, Escuin et al., 2016, Surapeni et al., 2012).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ασθενείς με προηγηθέντα καρκίνο του πνεύμονα, έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κακοήθεια στο ίδιο όργανο.</li><li>• Ειδικότερα ασθενείς που έχουν θεραπευθεί από ΜΚΠ:<ul style="list-style-type: none"><li>➤ εμφανίζουν συνήθως ΜΜΚΠ σα δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια</li><li>➤ συχνότερος ιστολογικός τύπος είναι το αδενοκαρκίνωμα</li></ul></li><li>• Βασικός προδιαθεσικός παράγοντας σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα σα δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια είναι το κάπνισμα</li></ul>
Wu et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ασθενείς με κακοήθειες σε ρινοφάρυγγα, αλλά και στόμαχο, έχουν μεν πιθανότητες να εμφανίσουν δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια, αλλά αυτή <b>δεν</b> εντοπίζεται στον πνεύμονα</li></ul>

# Αποτελέσματα

## Κίνδυνος εμφάνισης δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας με βάση το φύλο και την εντόπιση της πρώτης κακοήθειας

Zhu et al.,  
2017, Ganti  
et al., 2018

- Γενικά οι άνδρες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τις γυναίκες.
- Παρότι ο καρκίνος του στομάχου δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νέας κακοήθειας στον πνεύμονα, οι άνδρες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τις αντίστοιχες γυναίκες ασθενείς.

Morais et al.,  
2017

*Μεταξύ ατόμων του ίδιου φύλου:*

- Γυναίκες που έχουν εμφανίσει καρκίνο θυρεοειδούς αδένος, μαστού και παγκρέατος κινδυνεύουν περισσότερο συγκριτικά με γυναίκες χωρίς αντίστοιχο ατομικό αναμνηστικό.

Zhu et al.,  
2017, Ganti  
et al., 2018

- Γυναίκες οι οποίες έχουν εμφανίσει στο παρελθόν καρκίνο στον τράχηλο της μήτρας, είτε αδενοκαρκίνωμα είτε καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα
- Άνδρες οι οποίοι έχουν εμφανίσει στο παρελθόν καρκίνο προστάτη (ακτινοβολημένο) παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρκίνο του πνεύμονα και ιδιαίτερα αδενοκαρκίνωμα.

# Αποτελέσματα

## Μέσος χρόνος εμφάνισης της δεύτερης κακοήθειας – Πρόγνωση

Wu et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της δεύτερης κακοήθειας είναι 2-6 έτη από τη διάγνωση της πρώτης.</li><li>• 50% των κακοηθειών σε δεύτερο χρόνο εκδηλώνεται τα πρώτα 3 έτη μετά την πρωταρχική διάγνωση</li></ul>
Wang et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"><li>• Το δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα έχει χειρότερη πρόγνωση.</li><li>• Φτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία.</li><li>• Μικρότερη επιβίωση των ασθενών σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν αντίστοιχο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα χωρίς ιστορικό προηγούμενης κακοήθειας.</li> <li>• Τα δεδομένα αυτά ανατρέπονται αν η δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια πνεύμονα εκδηλωθεί μετά την παρέλευση 5 ετών από τη διάγνωση της πρώτης νόσου</li></ul>

# Αποτελέσματα

## Ηλικία, οικογενειακό ιστορικό και κάπνισμα ως πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες

### Κάπνισμα

-Κοινός αιτιολογικός παράγοντας σε καρκίνο πνεύμονα, καρκίνο κεφαλής – τραχήλου και ουροδόχου κύστεως.

-Ο κίνδυνος μειώνεται αν ο ασθενής διακόψει το κάπνισμα, αν και παραμένει μεγαλύτερος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό,

**Ganti et al., 2018**

### Ηλικία

-Νεαρότερη ηλικία κατά την πρώτη διάγνωση = Αυξημένος κίνδυνος δεύτερης κακοήθειας

-Ενδεικτικά στις περιπτώσεις λεμφώματος, καρκίνου μαστού και καρκίνου κεφαλής-τραχήλου οι ηλικίες αυτές είναι κάτω των 30, 50 και 56 ετών αντίστοιχα

**Coyote et al., 2014**

-Μέση ηλικία για εμφάνιση δεύτερης κακοήθειας στον πνεύμονα είναι τα 64 έτη

**Shan et al., 2017**

### Οικογενειακό ιστορικό

-Αντικρουόμενα δεδομένα

-Αυξημένη πιθανότητα λόγω γονιδιακού υποστρώματος, π.χ. μεταλλάξεις, βλάβες στο DNA ή στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA

**Shan et al., 2017**

-Χωρίς στατιστικά σημαντική συσχέτιση

**Fischer et al., 2021**

# Αποτελέσματα

## Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις ως προδιαθεσικοί παράγοντες

### Ακτινοθεραπεία

-Σαφής παράγοντας που αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης νέας πρωτοπαθούς κακοήθειας.

**Gonzalez et al., 2013 – Zhu et al., 2017**

-Ο κίνδυνος αυξάνεται αναλογικά με τη χορηγούμενη ακτινοβολία σε Gray.

-Είναι αποτελεσματική θεραπεία και η συσχέτιση με δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια δεν πρέπει να αποθαρρύνει την εφαρμογή της.

**Grantzau et al., 2017**

### Χημειοθεραπεία

-Δε σχετίζεται με αύξηση πιθανότητας για καρκίνο πνεύμονα ως δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια.

-Γενικότερα δε σχετίζεται με ανάπτυξη δεύτερων πρωτοπαθών όγκων σε συμπαγή όργανα.

-Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αιματολογικές κακοήθειες (λευχαιμίες, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα).

**Travis et al., 2012**

### Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

-Αυξημένη πιθανότητα έως και 12% συγκριτικά με ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση

-Συσχέτιση με νεαρή ηλικία ασθενών, προηγηθείσες θεραπευτικές παρεμβάσεις (ετοποσίδη, ακτινοθεραπεία) και συνολικό αριθμό μεταμοσχεύσεων

**Socie et al., 2012**

# Συμπεράσματα

Ασθενείς με ιστορικό προηγηθείσας κακοήθειας έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν νέα πρωτοπαθή κακοήθεια στον πνεύμονα.

Σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο βρίσκονται:

- ✓ ασθενείς με ιστορικό καρκίνου πνεύμονα, κεφαλής-τραχήλου, οισοφάγου, ουροδόχου κύστης, ορθοκολικό ή νεφρικό καρκίνο και αιματολογικές κακοήθειες
- ✓ άνδρες
- ✓ καπνιστές
- ✓ ασθενείς που εμφάνισαν την πρώτη κακοήθεια σε νεαρή ηλικία
- ✓ ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση της πρωταρχικής κακοήθειας
- ✓ πιθανά ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο πνεύμονα

Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της κακοήθειας στον πνεύμονα είναι 2-6 έτη μετά την πρωταρχική διάγνωση.

Η πρόγνωση είναι κακή με φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία και μειωμένη επιβίωση.



# Take home message

Επιμονή στην αλλαγή τρόπου ζωής και εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (διακοπή καπνίσματος).

Επαγρύπνηση για νέα συμπτώματα ή αλλαγή συνήθους κλινικής κατάστασης σε άτομα με ιστορικό κακοήθειας = Έγκαιρη διερεύνηση.

Προσοχή κατά τη διαγνωστική προσέγγιση = Σωστή διάγνωση νέας πρωτοπαθούς κακοήθειας και όχι λανθασμένα διάγνωση υποτροπής ή μετάστασης.

Περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί αν το ενδεχόμενο συνεχούς, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, παρακολούθησης των επιβιώσαντων από καρκίνο πέραν της πενταετίας μπορεί να οδηγήσει σε έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

