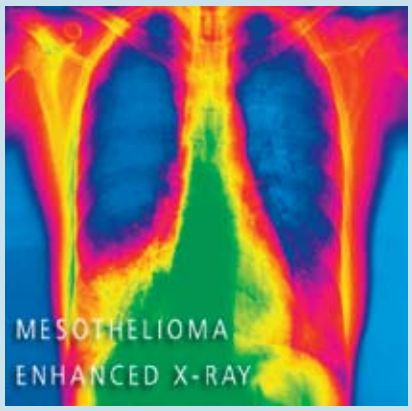
Κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα

Που βρισκόμαστε σήμερα;

Επιμέλεια φακέλου: ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΣΤΡΑΤΑΚΟΣ[1], ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ[2]
[1]Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Νοσ. «Ο Ευαγγελισμός»,
[2]Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α' ΚΑΑ ΝΝΘΑ



Η διάγνωση και η αντιμετώπιση του κακοήθους μεσοθηλιώματος αποτελούν μείζονες προκλήσεις που συχνά προκαλούν αμηχανία, τόσο στον ασθενή, όσο και στον ιατρό. Η επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο με τη μορφή του κροκιδολίτη ή του αμοσίτη είναι ο σημαντικότερος γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου στον δυτικό κόσμο. Άλλες φυσικές μεταλλικές ίνες, όπως ο εριονίτης, έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη μεσοθηλιώματος σε ηφαιστιογενείς περιοχές της Καππαδοκίας στην Τουρκία. Επιπλέον, άλλοι πιθανοί παράγοντες όπως η παρουσία του ιού SV 40 (Simian virus 40) και γενετικοί παράγοντες έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη της νόσου σε πειραματόζωα. Ταυτόχρονα, νέοι παράγοντες όπως ο υποδοχέας 2 του φολικού οξέος, που έχουν βρεθεί αυξημένοι σε ιστούς μεσοθηλιώματος, έχουν διευρύνει την κατανόησή μας στην παθοφυσιολογία της νόσου και έχουν ανοίξει καινούριες διαγνωστικές και θεραπευτικές προοπτικές.
Οι παραδοσιακές θεραπευτικές στρατηγικές (Χειρουργική, Χημειοθεραπεία, Ακτινοβόληση) έχουν εξελιχτεί αργά και μόνο πολύ πρόσφατα νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν αναπτερώσει τις ελπίδες για μια πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου.
Στο αφιέρωμα αυτού του τεύχους δύο σημαντικά πρόσφατα κείμενα προσπαθούν να δώσουν τα νεότερα δεδομένα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της δραματικής αυτής νόσου.

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ, ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

PISTOLESI M, RUSTHOVEN J
CHEST 2004; 126:1318-1329

Δεν υπάρχει ως τώρα γενική συμφωνία (consensus) για την αντιμετώπιση του κακοήθους μεσοθηλιώματος, κυρίως διότι καμία από τις υπάρχουσες θεραπείες δεν έχει με σαφήνεια αποδείξει την υπεροχή της έναντι της συντηρητικής υποστηρικτικής αγωγής. Οι περισσότεροι γιατροί πιστεύουν ότι η χειρουργική αντιμετώπιση προσφέρει την μόνη αξιόπιστη δυνατότητα, αλλά η αλήθεια είναι ότι η πλειοψηφία των ασθενών αυτών κρίνονται ως ανεγχείρητοι, είτε λόγω επέκτασης της νόσου, είτε λόγω συν-νοσηρότητας. Επιπλέον η χειρουργική αυτή επέμβαση, όταν και όπου εφαρμόζεται, σε πολύ αυστηρά επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών, συνδέεται με υψηλό ποσοστό περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας, χωρίς ωστόσο να έχει αποδείξει σημαντική συμβολή στην παράταση της επιβίωσης των ασθενών. Πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί σε ασθενείς με κακόηθες υπεζωκοτικό μεσοθηλίωμα (ΚΥΜ), είτε μόνοι τους, είτε σε συνδυασμούς. Τα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών κυμαίνονται μεταξύ 0%-48% με τα μεγαλύτερα να καταγράφονται στη χρήση των συνδυαστικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Λείπουν ωστόσο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου, που να δείχνουν σαφές όφελος στην επιβίωση ή, έστω, στην παρηγορητική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Στο κείμενο αυτό ανασκοπούνται η επιδημιολογία και η βιολογία της νόσου, καθώς και τα πρόσφατα δεδομένα για τα αποτελέσματα της χορήγησης χημειοθεραπευτικών ουσιών στους ασθενείς με ΚΥΜ.

Επιδημιολογία

Από το 1960 όταν οι Wagner et al. ανακοίνωσαν 33 περιστατικά μεσοθηλιώματος σε εργαζόμενους στα ορυχεία της Νοτίου Αφρικής, πολλά επιδημιολογικά δεδομένα έχουν συστηματικά καταγραφεί, στις ΗΠΑ, στην κεντρική Ευρώπη και το Ηνωμένο Βασίλειο. Το μεσοθηλίωμα συνήθως διαγιγνώσκεται κατά την 5η έως την 7η δεκαετία της ζωής και, όταν υπάρχει έκθεση στον αμίαντο, παρατηρείται σαφής υπεροχή των ανδρών. Η επίπτωση στις ΗΠΑ φαίνεται να έχει αυξητική τάση και η μέγιστη επίπτωση παρατηρείται σε άνδρες που γεννήθηκαν μεταξύ 1925-1929. Σε άνδρες και γυναίκες <75 ετών η επίπτωση παραμένει σταθερή μετά το 1983, κάτι που πιθανώς οφείλεται στην συστηματική απαγόρευση της χρήσης αμιάντου, μετά τη δεκαετία του 1970. Στην Ευρώπη επίσης παρατηρείται αυξητική πορεία της επίπτωσης του μεσοθηλιώματος με 5.000 καταγεγραμμένους θανάτους, το 1998, και πρόβλεψη 9.000 θανάτων, το 2018. Η μέγιστη επίπτωση της νόσου στην Ευρώπη παρατηρείται σε άνδρες που γεννήθηκαν μεταξύ 1945 και 1950.

Βιολογία και παθογένεση

Η έκθεση στον Αμίαντο είναι ο κύριος παράγων κινδύνου για την ανάπτυξη του μεσοθηλιώματος. Η συσχέτιση ανάμεσα στην ⇨

⇨ έκθεση στις ίνες αμιάντου και την καρκινογένεση διαπιστώθηκε για πρώτη φορά σε μια μελέτη ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα το 1955. Οι αμφιβόλες ίνες (κροκιδολίτης και αμοσίτης) φαίνεται να προκαλούν καρκινικές μεταλλάξεις συχνότερα, σε σχέση με τον χρυσοτίλη. Οι ίνες αυτές συχνά ανευρίσκονται σε χειρουργικά παρασκευάσματα από ασθενείς με ΚΥΜ. Όπως συμβαίνει και με την σκόνη του άνθρακα σε ανθρακωρύχους, οι ίνες του αμιάντου παγιδεύονται στα περιφερικά τμήματα του πνεύμονα και δημιουργούν μελανές κηλίδες στον τοιχωματικό υπεζωκότα, που είναι η κύρια θέση ανάπτυξης του μεσοθηλιώματος. Η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ έκθεσης και θανάτου, εξαιτίας της κακοήθειας, μπορεί να είναι ως και 72 χρόνια (μέση 48.7, εύρος 14-72 χρόνια) ανάλογα με τον τύπο των ινών και τον βαθμό της έκθεσης.

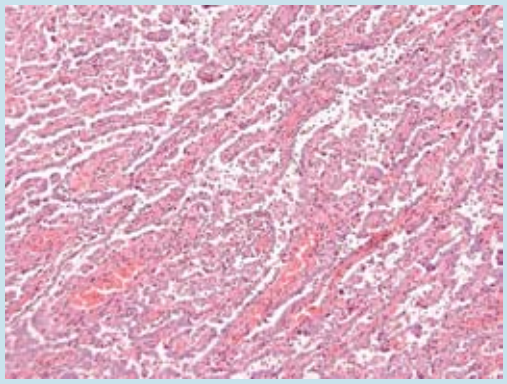
Αν και το 80% των ασθενών με ΚΥΜ έχουν έκθεση στον αμίαντο, μόλις το 10% αυτών που εκτίθενται θα αναπτύξουν μεσοθηλίωμα, κάτι που πιθανόν σημαίνει ότι και άλλοι παράγοντες εκτός των ινών του αμιάντου συμμετέχουν στην καρκινογένεση. Τα κύτταρα του μεσοθηλιώματος στον άνθρωπο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε λοίμωξη από τον Simian Virus 40 (SV-40) in vitro και σε πειραματόζωα και συχνά εκφράζουν αλληλουχίες αυτού του ιού. Επιπλέον μελέτες έδειξαν ότι η λοίμωξη με SV-40 είναι κακός προγνωστικός παράγοντας στο ΚΥΜ. Έχει δειχθεί από ερευνητικές εργασίες ότι οι ίνες αμιάντου και ο SV-40 μπορούν να δράσουν ως συν-καρκινογόνα σε ιστικές καλλιέργειες. Χρωμοσωμικές αλλαγές όπως η έλλειψη των περιοχών 1p, 3p, 9p, και 6q, καθώς και η απώλεια του χρωμοσώματος 22, που υποδηλώνουν απώλεια σημαντικών ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με ΚΥΜ. Επίσης, γενετική προδιάθεση μπορεί επίσης να συμμετέχει στην ανάπτυξη του ΚΥΜ. Στην κεντρική Ανατολία της Τουρκίας δύο χωριά έχουν παρόμοια περιβαλλοντολογική έκθεση στον εριονίτη. Ενώ το 50% των ανδρών του ενός χωριού πεθαίνουν από κακόηθες μεσοθηλίωμα, μόνο ένα περιστατικό μεσοθηλίωματος έχει αναφερθεί στο άλλο χωριό - και μάλιστα σε μία γυναίκα που καταγόταν από το πρώτο χωριό. Αναγνωρίστηκαν έξι οικογένειες με σαφή οικογενή κατανομή της νόσου και αυτές φάνηκαν να συσχετίζονται σε βάθος 6 γενεών, δημιουργώντας την υπόθεση μιας κληρονομικής ευαισθησίας στο μεσοθηλίωμα κληρονομούμενης με κυρίαρχο αυτοσωματικό χαρακτήρα, αναγόμενη σε έναν από τους ιδρυτές της κοινότητας.

Κλινικές εκδηλώσεις και φυσική ιστορία της νόσου

Δύσπνοια και μη θωρακικού τύπου άλγος είναι τα συνηθέστερα αρχικά ενοχλήματα των ασθενών με ΚΥΜ. Από την φυσική εξέταση μπορεί να έχουμε όλα τα σημεία της ετερόπλευρης υπεζωκοτικής συλλογής (συνηθέστερα δεξιά). Συχνά, επίσης, οι ασθενείς μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί. Μπορεί να υπάρχει κάποια υπεζωκοτική μάζα που ωστόσο να κρύβεται στην απλή ακτινογραφία θώρακος, κάτω από την υπεζωκοτική συλλογή. Μεταστατική εντόπιση είναι σπάνια κατά τη διάγνωση και, αν υπάρχουν ακτινολογικά σημεία ή και συμπτώματα από το ετερόπλευρο ημιθωράκιο, είναι πιθανότερο να οφείλονται σε άλλη υπεζωκοτική παθολογία, συνδεόμενη με τον αμίαντο, παρά σε μετάσταση της πρωτοπαθούς νόσου. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης είναι ένα έτος από τη διάγνωση, κάτι που ωστόσο εξαρτάται από το στάδιο και από διάφορους προγνωστικούς παράγοντες. Η δύσπνοια και ο θωρακικός πόνος σταδιακά επιδεινώνονται και συχνά ακολουθούνται από απώλεια βάρους, ανορεξία και νυχτερινούς ιδρώτες. Η κατά συνέχεια ιστών προσβολή του θωρακικού τοιχώματος και των γύρω ιστών μπορεί να προκαλέσει αυξανόμενο άλγος, λειτουργικές διαταραχές, δυσφαγία, σύνδρομο άνω κοίλης, σύνδρομο Horner, πάρεση φωνητικών χορδών και πάρεση διαφράγματος. Ο θάνατος σπανίως επέρχεται λόγω της μεταστατικής νόσου, συνήθως είναι αποτέλεσμα κάποιας λοίμωξης, εξάντλησης και συστηματικών συμπτωμάτων που προκαλεί η καρκινωμάτωση.

Διάγνωση και σταδιοποίηση

Οι ασθενείς που εμφανίζονται με συμβατή κλινικο-ακτινολογική εικόνα για ΚΥΜ, θα διερευνηθούν περαιτέρω προκειμένου να θεμελιωθεί ιστολογική διάγνωση. Αν και η θωρακοκέντηση είναι η αρχική διαγνωστική εξέταση, η κυτταρολογική εξέταση του υγρού είναι σχετικά αναξιόπιστη αφού αντιδραστικά μεσοθηλιακά κύτταρα από άλλους κακοήθεις όγκους, όπως είναι τα σαρκώματα ή τα αδενοκαρκινώματα, είναι δύσκολο να διακριθούν από τα κακοήθη κύτταρα του μεσοθηλιώματος. Αυτός είναι ο κύριος λόγος για τον οποίο προτιμώνται ιστικές βιοψίες που θα ληφθούν είτε με παρακέντηση υπό CT, είτε υπό άμεση επισκόπηση μέσω θωρακοσκόπησης. Η βιοψία υπεζωκότα κατευθυνόμενη υπό CT έχει ευαισθησία της τάξης του 60% για μία προσπάθεια και ανεβαίνει στο 85% μετά από επανειλημμένες προσπάθειες. Η (βίντεο) θωρακοσκόπηση έχει ευαισθησία που ξεπερνά το 90% με σχετικά χαμηλό ποσοστό επιπλοκών (10%). Διασπορά καρκινικών κυττάρων κατά μήκος του καναλιού της βιοψίας ή της θωρακοσκόπησης, συμβαίνει σε >40% των περιπτώσεων και μπορεί να προληφθεί με προφυλακτική ακτινοβόληση του σημείου



της παρακέντησης. Η ανοικτή θωρακοτομή είναι η τελευταία εναλλακτική λύση για την λήψη διαγνωστικού ιστολογικού υλικού.

Παθολογοανατομική

Το μεσοθηλίωμα ταξινομείται στον Επιθηλιοειδή, τον Σαρκωματώδη και τον Μικτό τύπο. Ο Επιθηλιοειδής τύπος (50% των περιπτώσεων) μπορεί περαιτέρω να διακριθεί σε οζώδη, θηλωματώδη, εκ μεγάλων κυττάρων / γιγαντοκυττάρων, μικρών κυττάρων, μυξοειδή, κ.λπ., που αντικατοπτρίζουν μορφολογικές ομοιότητες με καρκινώματα άλλης προέλευσης. Ο Σαρκωματώδης τύπος (15% των περιπτώσεων) χαρακτηρίζεται από ακανθοκύτταρα, παρόμοια με αυτά που βρίσκονται στα ινοσαρκώματα και κλινικά έχει βαρύτερη πρόγνωση, σε σχέση με τους άλλους τύπους. Ο Μικτός τύπος περιλαμβάνει χαρακτηριστικά τόσο του επιθηλιοειδούς όσο και του σαρκωματώδους τύπου.

Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες, έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων, είναι συχνά χρήσιμοι στη διαφοροδιάγνωση του μεσοθηλιώματος από το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα, διαφόρων προελεύσεων. Τέτοια αντιγόνα είναι το CEA, το CD15, που τυπικά απουσιάζουν στο ΚΥΜ, και το αντιγόνο της επιθηλιακής μεμβράνης, που στο μεσοθηλίωμα βάφει με έναν χαρακτηριστικό τρόπο στην μεμβράνη και όχι στο κυτταρόπλασμα, όπως συμβαίνει στα αδενοκαρκινώματα. Επίσης δείγμα θετικό για cytokeratin 5, cytokeratin 6, και calretinin είναι σχετικά ειδικά για το μεσοθηλίωμα. Η ηλεκτρονική μικροσκόπηση παραμένει η πλέον ειδική τεχνική και πρέπει να χρησιμοποιείται όταν η μορφολογία ή οι άλλοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες είναι αμφίβολοι. Η εμπλοκή ενός έμπειρου παθολογοανατόμου και η διαθεσιμότητα ενός σχετικά μεγάλου ιστοτεμαχιδίου είναι πάντα απαραίτητα στοιχεία μιας σαφούς διάγνωσης.

Σταδιοποίηση

Πρόσφατα η Διεθνής Ομάδα μεσοθηλιώματος (IMIG) πρότεινε ένα σύστημα σταδιοποίησης της νόσου βασισμένου στην αρχή TNM (πίνακας 1). Η CT θώρακος ή η MRI είναι απαραίτητες και σχετικά ακριβείς για την

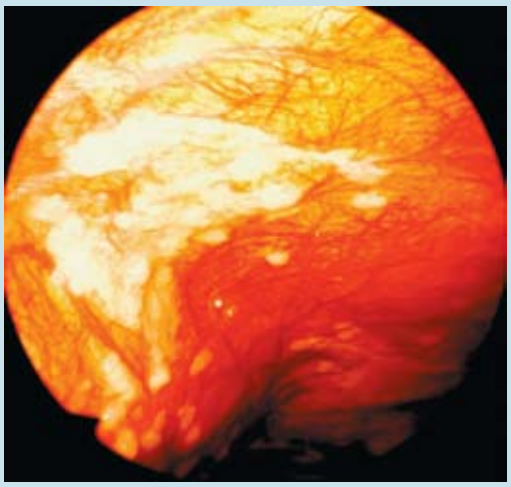
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΝΕΑ ΔΙΕΘΝΗΣ TNM ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ
T, Όγκος
T1a. Όγκος περιορισμένος στον σύστοιχο τοιχωματικό υπεζωκότα περιλαμβανομένου του μεσοθωρακικού και διαφραγματικού του τμήματος. Χωρίς συμμετοχή του σπλαγχνικού υπεζωκότα.
T1b. Ο όγκος περιλαμβάνει τον σύστοιχο τοιχωματικό υπεζωκότα αλλά ανευρίσκονται και διάσπαρτες διηθήσεις του σπλαγχνικού υπεζωκότα.
T2. Ο όγκος περιλαμβάνει κάθε μία από τις επιφάνειες του σύστοιχου τοιχωματικού υπεζωκότα (τοιχωματικό, μεσοθωρακικό, διαφραγματικό και σπλαγχνικό) συνοδευόμενος με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω: Συμμετοχή του μυός του διαφράγματος. Παρουσία όγκου του σπλαγχνικού υπεζωκότα ή επέκταση όγκου από τον σπλαγχνικό υπεζωκότα στο υποκείμενο πνευμονικό παρέγχυμα.
T3. Περιγράφει τοπικά εκτεταμένη νόσο που όμως παραμένει δυνητικά αφαιρέσιμη. Ο όγκος περιλαμβάνει όλες τις επιφάνειες του σύστοιχου τοιχωματικού υπεζωκότα (τοιχωματικό, μεσοθωρακικό, διαφραγματικό και σπλαγχνικό) συνοδευόμενος με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω: Συμμετοχή της ενδοθωρακικής περιτονίας. Επέκταση στο μεσοθωρακικό λίπος. Μονήρης, πλήρως εξαιρέσιμη εστία όγκου που επεκτείνεται στα μαλακά μόρια του θωρακικού τοιχώματος. Μερική διήθηση του περικαρδίου
T4. Περιγράφει τοπικά εκτεταμένη νόσο τεχνικά ανεγχείρητη. Ο όγκος περιλαμβάνει όλες τις επιφάνειες του σύστοιχου τοιχωματικού υπεζωκότα (τοιχωματικό, μεσοθωρακικό, διαφραγματικό και σπλαγχνικό) συνοδευόμενος με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω: Εκτεταμένη επέκταση όγκου στο θωρακικό τοίχωμα με ή χωρίς καταστροφή των πλευρών. Άμεση δια-διαφραγματική επέκταση του όγκου στο περιτόναιο. Άμεση επέκταση του όγκου στον ετερόπλευρο υπζωκότα. Επέκταση του όγκου σε ένα ή περισσότερα μεσοθωρακικά όργανα ή την σπονδυλική στήλη. Όγκος που διηθεί πλήρως το περικάρδιο με ή χωρίς περικαρδιακή συλλογή ή όγκος που διηθεί το μυοκάρδιο.
N, Λεμφαδένες
NX. Επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν.
N0. Χωρίς διήθηση επιχωρίων λεμφαδένων.
N1. Μετάσταση στους σύστοιχους βρογχοπνευμονικούς ή πυλαίους λεμφαδένες.
N2. Μετάσταση στους υποτροπιδικούς ή σύστοιχους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, συμπεριλαμβανομένων των σύστοιχων λεμφαδένων της έσω μαστικής.
N3. Μετάσταση στους ετερόπλευρους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, τους ετερόπλευρους λεμφαδένες της έσω μαστικής και στους ομόπλευρους ή ετερόπλευρους υπερκλείδιους λεμφαδένες.
M, Μεταστάσεις
MX. Μεταστάσεις δεν μπορούν να αξιολογηθούν.
M0. Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.
M1. Απομακρυσμένες μεταστάσεις.
Στάδια (Stages)
Stage I: Ia: T1aN0M0, **Ib:** T1bN0M0. **Stage II:** T2N0M0. **Stage III:** Κάθε T3M0, κάθε N1M0, κάθε N2M0. **Stage IV:** Κάθε T4 ή N3 ή M1.

σταδιοποίηση της νόσου, αν και η χειρουργική σταδιοποίηση - όταν αυτή είναι εφικτή - έχει φανεί να υπερτερεί.

Προγνωστικοί παράγοντες

Το στάδιο της νόσου είναι μόνον ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση του ασθενούς. Μετα-αναλύσεις σε μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει μια μεγάλη σειρά από παραμέτρους. Υπεζωκοτική συμμετοχή, LDH >500 iu/L, χαμηλό performance status, θωρακικό άλγος, αιμοπετάλια >400.000/μL, μη επιθηλιοειδής τύπος και ηλικία> 75 ετών έχουν αναγνωριστεί ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μειωμένης επιβίωσης. Η κακή γενική κατάσταση (χαμηλό performance status) είναι ίσως ο σημαντικότερος επιβαρυντικός παράγοντας της πρόγνωσης. Ο καλύτερος χρόνος επιβίωσης (14 μήνες) παρατηρείται σε ασθενείς <49 ετών, με άριστη γενική κατάσταση και Αιμοσφαιρίνη> 14.6gr/L. Ο χειρότερος χρόνος επιβίωσης (1,4 μήνες) παρατηρείται σε ασθενείς με επηρεασμένο performance status και λευκοκυττάρωση (WBC> 15600/mL).

Διάφοροι βιολογικοί παράγοντες έχουν αναφερθεί αυξημένοι στο μεσοθηλίωμα εν συγκρίσει με το φυσιολογικό μεσοθήλιο.



Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνεται η υπερ-έκφραση του υποδοχέα του α-φολικού, της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και των πρωτεϊνών φαρμακευτικής αντίστασης 1 και 2. Η COX-2 φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός από αυτούς τους παράγοντες που διευρύνουν την κατανόησή μας για την βιολογία του όγκου και ενδεχομένως παριστούν μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους.

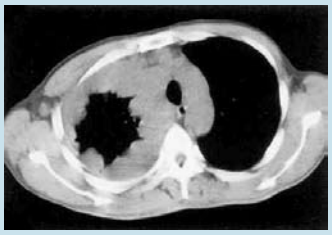
Θεραπεία

Παρηγορητική θεραπεία

Δεδομένου ότι οι μέχρι σήμερα θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν ήταν σε θέση να βελτιώσουν την επιβίωση των ασθενών με μεσοθηλίωμα, η παρηγορητική θεραπεία αποτελούσε το σημαντικότερο στόχο της αντιμετώπισης. Επικεντρώνεται κυρίως στη δύσπνοια και το θωρακικό άλγος. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να μειώσει και τα δύο αυτά συμπτώματα, η χειρουργική πλευροδεσία μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα από την συσσώρευση του υπεζωκοτικού υγρού, ενώ η χημειοθεραπεία έχει δείξει πλεονέκτημα στην συνολική ποιότητα της ζωής. Τα πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα από μια μεγάλη μελέτη φάσης III που συνέκρινε το συνδυασμό pemetrexed - cisplatin με μόνο cisplatin ήταν πολύ ενθαρρυντικά και πιθανόν καθιερώνουν, πλέον, τον συνδυασμό ως βασική θεραπεία αναφοράς, με την οποία θα συγκρίνονται στο μέλλον όλες οι άλλες παρεμβάσεις.

Χειρουργική θεραπεία

Τρεις επεμβάσεις χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ΚΥΜ: α) θωρακοσκόπηση με πλευροδεσία, β) αποφλοίωση/πλευρεκτομή, και, γ) εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή. Η τελευταία είναι η πιο εκτεταμένη επέμβαση και περιλαμβάνει την en block εκτομή τοιχωματικού, σπλαγχνικού υπεζωκότα, πνεύμονα, περικαρδίου και ομόπλευρου διαφράγματος. Η επιλογή ασθενών για την πολύ βαριά αυτή επέμβαση είναι κρίσιμη και, μαζί με την εμπειρία του χειρουργού και του νοσηλευτικού κέντρου, σε μεγάλο βαθμό καθορίζουν ⇨



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΚΥΜ

Φαρμακευτική ουσία	Αριθμός ασθενών	Ανταπόκριση (%)	Πηγή
Doxorubicin	51	14	Lerner και συν. (1983)
Epirubicin	21	5	Magri και συν. (1991)
Mitomycin C	19	21	Majorin και συν. (1987)
Cisplatin			
κάθε 21 ημέρες	35	14	Zidar και συν. (1988)
εβδομαδιαίως	14	36	Planting και συν. (1994)
Carboplatin	31	16	Raghavan και συν. (1990)
5-fluorouracil	20	4	Harvey και συν. (1984)
Methotrexate	60	37	Solheim και συν. (1992)
Paclitaxel	25	0	van Meerbeeck και συν. (1996)
Docetaxel	30	10	Vorobiof και συν. (2002)
Vinorelbine	29	24	Steele και συν. (2000)
Gemcitabine	27	7	van Meerbeeck και συν. (1999)
Ifosfamide	26	4	Andersen και συν. (1999)
Temozolomide	27	4	van Meerbeeck και συν. (2002)
Pemetrexed	64	16	Scagliotti και συν. (2003)

την επιτυχία της επεμβάσεως. Σε κέντρα με μεγάλη εμπειρία στην επέμβαση, η 30ήμερη μετεγχειρητική θνητότητα είναι της τάξης του 3.8% και η περιεγχειρητική νοσηρότητα δεν ξεπερνά το 50%.

Η αποφλοίωση/πλευρεκτομή περιλαμβάνει εκτομή του τοιχωματικού, σπλαγχνικού υπεζωκότα και περικαρδίου από την κορυφή του πνεύμονα ως το διάφραγμα. Πλήρης εκτομή είναι μόνο δυνατή στα πολύ αρχικά στάδια της νόσου και ακόμα και στις περιπτώσεις αυτές παρουσιάζονται συχνά τοπικές υποτροπές. Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή, η παραμονή του πνεύμονα στο ημιθωράκιο είναι περιοριστικός παράγοντας για τη χορήγηση μεγάλων δόσεων θεραπευτικής ακτινοβολίας.

Η θωρακοσκόπηση δεν βοηθά μόνον στην λήψη ιστού για την θεμελίωση της διάγνωσης. Καθιστά δυνατή την πλευροδεσία για την παρηγορητική αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας ή μαζικής (συμπτωματικής) συλλογής. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι πλευροδετικοί παράγοντες όπως η τετρακυκλίνη, η Bleomycin και, κυρίως, το ταλκ, χωρίς ιδιαίτερα αξιόλογες διαφορές μεταξύ τους ως προς την αποτελεσματικότητά τους. Το ταλκ είναι το λιγότερο δαπανηρό μέσο και μπορεί να χορηγηθεί είτε θωρακοσκοπικά είτε ως εναιώρημα μέσω του σωλήνα.

Αν και συχνά χρησιμοποιούνται με θεραπευτικό στόχο, ούτε η εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή, ούτε η αποφλοίωση/πλευρεκτομή έχουν δώσει σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση των ασθενών. Έτσι οι προσπάθειες στρέφονται σε μια πολυπαραγοντική προσέγγιση. Η ομάδα του Sugarbaker έχει δημοσιεύσει αποτελέσματα από την μεγαλύτερη σειρά ασθενών με ΚΥΜ (183 ασθενείς). Μία ομάδα ασθενών υπέστη εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή με συνοδό χημειοθεραπεία (κυκλοφωσφαμίδη/δοξορουμπισίνη και/ή καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη). Όσοι επέζησαν της επεμβάσεως, παρουσίασαν 2ετή και 5ετή επιβίωση σε ποσοστά 38% και 15%, αντιστοίχως. Η υποομάδα με τα καλύτερα προγνωστικά χαρακτηριστικά είχε μια μέση επιβίωση 51 μηνών και 2ετή και 5ετή επιβίωση σε ποσοστά 68% και 46%, αντιστοίχως. Περισσότερο αποτελεσματικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες οι οποίοι θα περιορίζουν τις απομακρυσμένες μεταστάσεις και θα οδηγούν σε καλύτερο έλεγχο της τοπικής νόσου αναμένεται στο μέλλον να αυξήσουν την επιβίωση των ασθενών που υφίστανται χειρουργική θεραπεία του μεσοθηλιώματος.

Ακτινοβολία

Ιδανικά το πεδίο της ακτινοβόλησης θα πρέπει να περιλαμβάνει όλη την περιοχή όπου η νόσος είναι γνωστή καθώς και τις περιοχές που είναι ύποπτες για την επέκταση της νόσου. Κάτι τέτοιο στην περίπτωση του μεσοθηλιώματος θα οδηγούσε σε απαγορευτικά μεγάλο ακτινοθεραπευτικό πεδίο. Επιπλέον, εκτός του πνεύμονα και άλλα ενδοθωρακικά όργανα μπορεί να υποστούν σοβαρή βλάβη από την ακτινοβόληση και αυτό περιορίζει τη χρήση της. Από την άλλη μεριά δεν έχει φανεί στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς που πήραν ακτινοβολία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, αρκετές εργασίες έχουν δείξει ότι η τοπική ακτινοβόληση στο σημείο των παρακεντήσεων ή της βιοψίας σημαντικά μειώνει τη μετανάστευση καρκινικών κυττάρων κατά μήκος του θωρακικού τοιχώματος. Αυτό αποτελεί μια πάγια σύσταση σε κάθε κέντρο που αντιμετωπίσει τέτοια περιστατικά.

Χημειοθεραπεία

Οι περισσότεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν κατά καιρούς δοκιμαστεί ως μονοθεραπεία στο ΚΥΜ (πίνακας 2).

Γενικώς η ανταπόκριση σε έναν παράγοντα που χορηγείται ως μονοθεραπεία δεν υπερβαίνει το 20% και δεν έχει αναφερθεί ως τώρα να συνδέεται με βελτίωση της επιβίωσης. Στο παρελθόν, η δοξορουμπισίνη θεωρείτο η ουσία αναφοράς για τη θεραπεία του ΚΥΜ αν και τόσο αυτή όσο και άλλες ουσίες της ίδιας οικογένειας δεν είχαν πετύχει σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης. Τα ανάλογα της πλατίνας έχουν εξαντλητικά μελετηθεί στη θεραπεία του ΚΥΜ, τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και μέσα σε θεραπευτικά σχήματα. Η cis-platin έχει δείξει ανταπόκριση από 14% ως και 36% (100mg/m^2 ανά 21 ημέρες και 80mg/m^2 ανά εβδομάδα, αντιστοίχως). Η καρβοπλατίνη είναι ένα πιο εύκολα ανεκτό και χορηγούμενο φαρμακο, ανάλογο της cis-platin, που όμως σε συμβατικά δοσολογικά σχήματα δεν παρουσιάζει ανταπόκριση >16%.

Οι ταξάνες όπως η Paclitaxel ή και η Docetaxel έχουν και αυτές χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία, και γι' αυτό σήμερα δεν συνιστώνται. Η Vinorelbine είναι ίσως το μόνο από τα αλκαλοειδή της Βίνκα που εμφανίζει αποτελεσματική δράση ως μονοθεραπεία για το ΚΥΜ. Εβδομαδιαία χορήγηση του φαρμάκου αυτού σε συνήθεις δόσεις οδήγησε σε μερική ανταπόκριση το 24% και σε συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής το 41% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε σε μία μελέτη.

Οι ανταγωνιστές του Φολικού έχουν αξιόλογη δράση και μάλιστα ως μονοθεραπεία, κάτι που πιθανόν συνδέεται με την υπερέκφραση, στους μεσοθηλιακούς ιστούς, του υποδοχέα α-φολικού. Η Pemetrexed που είναι ένας νεότερος ανταγωνιστής του υποδοχέα α-φολικού έχει δοκιμαστεί με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με την Cisplatin.

Οι σημαντικότεροι χημειοθεραπευτικοί

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΟΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΟΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΚΥΜ

Φαρμακευτική ουσία	Αριθμός ασθενών	Ανταπόκριση (%)	Μέση επιβίωση (μήνες)
Doxorubicin + cyclophosfamide	36	11	8
Doxorubicin+ cisplatin	59	19	8.8, 10
Doxorubicin + cisplatin + mitomycin C	24	21	11
Epirubicin + interleukin-2	21	5	Δεν αναφέρεται
Cisplatin + irinotecan	15	27	7
Cisplatin + vinblastine	20	25	5–19
Cisplatin + mitomycin C	35	26	7.7
Cisplatin + mitomycin C + etoposide + fluorouracil	45	38	16
Cisplatin (εβδομαδιαίως) + etoposide	25	24	9.5
Cisplatin + gemcitabine (κάθε 4)	21	48	10
Cisplatin+ gemcitabine (κάθε 3)	32	15	10
Cisplatin + pemetrexed	456	41	12.1
Carboplatin + pemetrexed	27	32	14.8

συνδυασμοί για το ΚΥΜ φαίνονται στον πίνακα 3. Με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα ποσοστά ανταπόκρισης δεν υπερβαίνουν το 20% και η μέση επιβίωση τους 6-12 μήνες. Οι Halme et al. μελέτησαν 26 ασθενείς με περιορισμένο μεσοθηλίωμα στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης, Λευκοβορίνης και Ιντερφερόνης-α. Η ανταπόκριση στο σχήμα αυτό το οποίο ήταν πολύ καλά ανεκτό, έφτασε στο 29% και η μέση επιβίωση στους 17 μήνες. Συνολικά, οι υπάρχοντες παράγοντες δεν είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν επαρκώς το νόσημα και περισσότερες νέες ουσίες βρίσκονται υπό μελέτη για τον εμπλουτισμό των θεραπευτικών μας δυνατοτήτων.

Νέες θεραπείες

Αρκετές νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις που συνδυάζουν καινούργιες χημειοθεραπευτικές, βιολογικές και άλλες στοχευμένες θεραπείες, βρίσκονται σε εξέλιξη. Η Pemetrexed είναι ένας σημαντικός παράγοντας που ανταγωνίζεται πολλαπλούς ενζυμικούς στόχους, σημαντικούς στο μεταβολισμό του φολικού. Τα ένζυμα «κλειδιά» που ανταγωνίζεται η Pemetrexed είναι η συνθετάση της θυμιδιλάτης (TS), η αναγωγάση του διυδροφολικού (DHFR) και φορμυλτρανσφεράση του γλυκιναμιδικού ριβονεοκλεοτιδίου (GARFT). Τα δύο πρώτα είναι και στόχοι της 5-Φλουροουρακίλης (5-FU) και της Μεθοτρεξάτης. Η Pemetrexed χορηγούμενη μόνη της σε δόση 500mg/m^2 ανά 21 ημέρες έχει δείξει σημαντικά οφέλη σε διάφορους τύπου καρκίνου, όπως ο μη μικροκυτταρικός του πνεύμονα, του μαστού, της ουροδόχου κύστης, εντέρου κ.ά. Σε μία μικρή μελέτη 11 ασθενών, η Pemetrexed σε συνδυασμό με την Cisplatin έδειξε μερική ανταπόκριση στους 5 από αυτούς (45%), ενώ σε άλλη μελέτη, σε συνδυασμό με την Καρβοπλατίνη, τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμαίνονταν σε 32%.

Όταν πρωτοχρησιμοποιήθηκε η Pemetrexed, συνδέθηκε με μια σειρά παρενεργειών που είχαν αποδοθεί στην ανεπάρκεια του φολικού. Η συνακόλουθη συνχορήγηση με το φάρμακο φολικού και βιταμίνης B12 σε όλους τους ασθενείς, μείωσε κατά πολύ τις παρενέργειες και αύξησε την ανοχή των ασθενών στη θεραπεία. Τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα μικρών μελετών με τη χρήση της Pemetrexed ως μονοθεραπείας, οδήγησαν σε μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες όπως αυτή που συνέκρινε συνδυασμό pemetrexed και Cisplatin, έναντι μόνο Cisplatin. Ο συνδυασμός απεδείχθη καλύτερος από την μονοθεραπεία με Cisplatin σε ό,τι αφορά στην επιβίωση, τον μέσο χρόνο προόδου της νόσου, τα συμπτώματα και τη συχνότητα υποτροπών.

Μεταξύ των σημαντικών παρενεργειών των φαρμάκων είναι η ουδετεροπενία και η λευκοπενία, που ωστόσο ελέγχονται καλύτερα όταν το φάρμακο συγχορηγείται με συμπληρώματα (φολικού και βιταμίνης B12). Με βάση τα παραπάνω ο συνδυασμός Pemetrexed και Cisplatin θεωρείται πλέον εντελώς δόκιμος και έχει κεντρική θέση στη θεραπεία του κακοήθους, ανεγχείρητου μεσοθηλιώματος.

Η Ranpirnase, μια ριβονουκλεάση, έχει επίσης εξαντλητικά μελετηθεί στο κακόηθες μεσοθηλίωμα και φαίνεται ότι, αν και δεν παράγει σημαντική υποχώρηση, τουλάχιστον σταθεροποιεί τη νόσο.

Επίσης διάφορες κυτταροκίνες, μόνες ή σε συνδυασμό, έχουν μελετηθεί στη θεραπεία του ΚΥΜ. Η α-2b Interferone σε συνδυασμό με δοξορουμπισίνη έχει δείξει ποσοστά υποχώρησης της νόσου της τάξης του 30% και μέση επιβίωση 9.3 μήνες, σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Επίσης η ενδοϋπεζωκοτική Interleukine-2 έχει δώσει ενδιαφέροντα και, πιθανόν, πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

Άλλες νεότερες προσεγγίσεις, όπως ένα εμβόλιο για τον SV-40 ιο, αντι- VEGF παράγοντες ή και παλιότερες προσεγγίσεις όπως η θαλιδομίδη, βρίσκονται ήδη σε μελέτη και εξέλιξη.

Παρά τη μακρά περίοδο θεραπευτικού μηδενισμού για το κακόηθες υπεζωκοτικό μεσοθηλίωμα, σύγχρονες θεραπευτικές εξελίξεις έχουν ανανεώσει τον ενθουσιασμό για επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση σε όλα τα στάδια. Σήμερα ο συνδυασμός Pemetrexed με Cisplatin ή Carboplatin αποτελεί ένα κεντρικό χημειοθεραπευτικό όπλο, με αρκετά αξιόλογα αποτελέσματα σε διάφορες κλινικές παραμέτρους. Νέοι μοριακοί και βιολογικοί στόχοι αναδεικνύονται από τη σύγχρονη έρευνα και νέα φάρμακα σχεδιάζονται, που πιθανόν θα είναι σε θέση να προσφέρουν ακόμα καλύτερα αποτελέσματα στο προσεχές μέλλον.

Οι θεσεις ομοφωνιας της Γαλλοφωνης Πνευμονολογικης Εταιριας (SPLF) σχετικα με το κακοηθες μεσοθηλιωμα – 2005

Η έκθεση

Πώς μπορούμε να εκτιμήσουμε μια έκθεση στον αμίαντο και να ταυτοποιήσουμε έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου

Ερώτηση 1 Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το μεσοθηλίωμα και που επιτρέπουν τον χαρακτηρισμό πληθυσμών υψηλού κινδύνου;

Δύο παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κακοήθους μεσοθηλιώματος έχουν αναγνωρισθεί χωρίς αμφιβολία μέχρι σήμερα, ο αμίαντος και ο εριονίτης. Αντίθετα, αρκετοί άλλοι παράγοντες έχουν μελετηθεί (κεραμικές ίνες, ιονίζουσες ακτινοβολίες και ο ιός SV40). Ο ρόλος του αμιάντου ως αιτιολογικού παράγοντα του μεσοθηλιώματος είναι επαρκώς τεκμηριωμένος. Όσοι έχουν εκτεθεί σ' αυτό το υλικό πρέπει να θεωρούνται σαν πληθυσμός υψηλού κινδύνου. Υπάρχει μια σημαντική διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης μεσοθηλιώματος από έκθεση στον αμίαντο μεταξύ ανδρών και γυναικών. Μέχρι σήμερα στάθηκε αδύνατο να ερμηνευθεί αυτή η διαφορά στην επίπτωση (κυρίως όσον αφορά στην περιορισμένη περιβαλλοντική ⇨

⇨ έκθεση). Προτείνεται λοιπόν να συνεχισθούν οι μελέτες σχετικά με άλλους δυνητικούς, αιτιολογικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς γυναικών, λόγω της μικρότερης επίπτωσης της έκθεσης στον αμίαντο μεταξύ των γυναικών. Γενετικοί παράγοντες ίσως παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεσοθηλιώματος. Αυτή η υπόθεση βασίζεται κυρίως στην παρατήρηση οικογενειών με μεσοθηλίωμα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει αναγνωρισθεί γονίδιο που να σχετίζεται με το μεσοθηλίωμα.

Ερώτηση 2 Ποιες είναι οι μέθοδοι για την εκτίμηση της έκθεσης στον αμίαντο;

Η πιθανότητα εμφάνισης μεσοθηλιώματος μετά από μια έκθεση στον αμίαντο εξαρτάται από δύο παράγοντες: α) από το χρονικό διάστημα που πέρασε μετά από την έναρξη της έκθεσης, και, β) από τη συνολική δόση του αμιάντου που εισήλθε στο αναπνευστικό σύστημα, η οποία εκφράζεται σε ίνες/ml αέρα επί τον αριθμό των ετών της έκθεσης. Αυτή η εξίσωση περιλαμβάνει τα διαδοχικά επεισόδια έκθεσης, εφόσον κάθε έκθεση εκφράζεται με το γινόμενο μεταξύ της μέσης τιμής της έκθεσης κατά τη διάρκεια του επεισοδίου και της διάρκειας αυτού του επεισοδίου. Για την εκτίμηση αυτών των δύο παραγόντων, υπάρχουν δύο μέθοδοι: το επαγγελματικό και περιβαλλοντολογικό ιστορικό και η βιομετρολογία. Στην πράξη, πρέπει να διακρίνονται οι όροι της εκτίμησης της έκθεσης σε τρία συγκεκριμένα πλαίσια: α) η αποζημίωση, για την οποία η σύγχρονη νομοθεσία δεν απαιτεί αυστηρή ανασύσταση της έκθεσης, β) η έγκαιρη διάγνωση, η οποία δεν πρέπει να εφαρμόζεται παρά στα άτομα με επιβεβαιωμένη έκθεση, και, γ) οι επιδημιολογικές έρευνες, όπου κάθε σφάλμα στην κατάταξη μπορεί να επισύρει είτε ένα μεθοδολογικό λάθος (υπερεκτίμηση των εκθέσεων στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μάρτυρες), είτε μια τάση υποεκτίμησης του πραγματικού κινδύνου (λάθη που αφορούν τόσο τους εκτεθειμένους, όσο και τους μάρτυρες). Η επιλογή των εργαλείων εκτίμησης της έκθεσης θα εξαρτηθεί, λοιπόν, από τον στόχο αυτής της εκτίμησης, εφόσον το κάθε εργαλείο αφορά ένα συγκεκριμένο είδος μελέτης. Δεν είναι δυνατόν να συγκροτηθεί πλήρης κατάλογος με τα επαγγέλματα και τις θέσεις εργασίας που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μεσοθηλιώματος, με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Πάντως, πρέπει να σημειωθεί ότι πολλά επαγγέλματα έχουν συνδεθεί με σχετικό κίνδυνο μεγαλύτερο του 2, με καλή μάλιστα επαναληψιμότητα. Για παράδειγμα οι πυροσβέστες, οι ηλεκτρολόγοι, οι ξυλουργοί και διάφορα επαγγέλματα κατασκευών. Κατά ανάλογο τρόπο, πολλοί επαγγελματικοί κλάδοι συνδέθηκαν κατά καιρούς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεσοθηλιώματος, σύμφωνα με σχετικές μελέτες: ναυπηγικά επαγγέλματα, βιομηχανία παρασκευής αντικειμένων από αμίαντο, κατασκευαστικές βιοτεχνίες, κ.λπ. Ο κατάλογος των συνθηκών έκθεσης δεν θα έπρεπε να περιορισθεί μόνο στην επαγγελματική έκθεση. Το επαγγελματικό και περιβαλλοντικό ιστορικό είναι το βασικό εργαλείο για την ανίχνευση της έκθεσης στον αμίαντο. Θα έπρεπε να χρησιμοποιείται συστηματικά σε όλους τους ασθενείς με μεσοθηλίωμα υπεζωκότα. Η εφαρμογή του παραπάνω εργαλείου απαιτεί συστηματική προσέγγιση του προβλήματος από εξειδικευμένους επιστήμονες, δηλαδή ειδικά ιατρεία Ιατρικής της Εργασίας, ιδιαίτερα για τις περιπτώσεις αμφίβολης έκθεσης στον αμίαντο. Το επάγγελμα (επαγγελματικός κλάδος και θέση εργασίας) θα πρέπει να εμφανίζονται συστηματικά στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς. Ο κλινικός γιατρός πρέπει να έχει στη διάθεσή του καταλόγους επαγγελματικών δραστηριοτήτων που εκθέτουν στον αμίαντο. Τέτοιοι κατάλογοι είναι διαθέσιμοι στο διαδίκτυο και συγκεκριμένα στην ηλεκτρονική διεύθυνση: http://www.sante-securite.travail.gouv.fr/mediatheque/pdf/medecin%20travail.pdf

Η βιομετρολογία συνίσταται σε μια ποσοτικοποίηση του αμιάντου (σωματίδια ασβέστωσης στο οπτικό μικροσκόπιο ή ίνες αμιάντου στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, σε συνδυασμό με στοιχειακή χημική ανάλυση) σε βιολογικά δείγματα (πνεύμονες, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, απόχρεμψη), που επιτρέπουν να ταυτοποιηθούν τα άτομα με υψηλό δείκτη κατακράτησης αμιάντου στο τραχειοβρογχικό δέντρο (δείγμα παλαιότερης υπερβολικής έκθεσης, ανεξαρτήτως προέλευσης). Η εφαρμογή της βιομετρολογίας (αναζήτηση σωματιδίων στα βιολογικά υλικά) δεν είναι απαραίτητη για την τρέχουσα κλινική προσέγγιση της νόσου (διάγνωση και αποζημίωση). Αντίθετα, το βιομετρολογικό εργαλείο (οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο) θεωρείται χρήσιμο για τις μελέτες τις σχετικές με την αιτιολογία της νόσου. Μια αρνητική βιομετρολογική ανάλυση (επίπεδο κατακράτησης των σωματιδίων ασβέστωσης ή των ινών αμιάντου χαμηλότερο από τις οριακές τιμές) δεν αποκλείει μια πιθανή έκθεση. Σε μια προοπτική ανίχνευσης πληθυσμών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση μεσοθηλιώματος, ώστε να περιληφθούν σε προγράμματα έγκαιρης διάγνωσης, η μόνη βιομετρολογική μέθοδος που θα μπορούσε να προταθεί είναι η αναζήτηση σωματιδίων ασβέστωσης στα πτύελα. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα ότι η βιομετρολογική ανάλυση των σωματιδίων αυτών στα πτύελα προσφέρει συμπληρωματικές πληροφορίες σε σχέση με ένα λεπτομερές ιστορικό.

Ερώτηση 3 Υπάρχει πιθανότητα πρώιμης διάγνωσης του μεσοθηλιώματος; Εάν ναι, ποιες είναι οι ορθές εξετάσεις;

Για να θεωρηθεί απαραίτητο ένα πρόγραμμα πρώιμης διάγνωσης, πρέπει να υπάρχει και μια αποτελεσματική παρέμβαση. Η αποτελεσματικότητα και η μη βλαπτικότητα ενός τέτοιου προγράμματος περιλαμβάνουν το σύνολο των εξετάσεων και των θεραπευτικών προσεγγίσεων των προσβεβλημένων ατόμων (όταν η παρέμβαση αφορά τον ασθενή) και το σύνολο των μέτρων πρόληψης που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά. Με βάση τα παραπάνω, δεν υπάρχει σήμερα κατάλληλο έδαφος για την εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος. Δύο είδη εξετάσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν: η απεικόνιση του θώρακα και οι βιολογικοί δείκτες.

Η ακτινογραφία του θώρακα εμφανίζει μικρή ευαισθησία για την ανίχνευση μικρής ποσότητας πλευριτικού υγρού. Η υπερηχογραφία είναι μια απλή τεχνική και ευαίσθητη για την ανίχνευση πλευριτικής συλλογής, αλλά δεν προσφέρεται για πλήρη απεικόνιση της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Η υπεζωκοτική συλλογή και η πάχυνση του υπεζωκότα είναι τα δύο σημεία που εμβάλλουν την υποψία ενός μεσοθηλιώματος στην αξονική τομογραφία θώρακος. Η μαγνητική τομογραφία και η εξέταση PET δεν συνιστώνται σήμερα, λόγω του κόστους τους σαν εξετάσεις ρουτίνας. Η επαγγελματική παρακολούθηση που προτείνεται σε άτομα με παλαιότερη επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο θα πρέπει να περιλαμβάνει μια αρχική αξονική τομογραφία θώρακα, σε ηλικία 50 ετών. Η ανακάλυψη μιας πλευριτικής συλλογής οδηγεί σε περαιτέρω, επεμβατικές εξετάσεις (π.χ. θωρακοσκόπηση με λήψη βιοψιών). Αντίθετα, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ενιαία στρατηγική για την περαιτέρω διερεύνηση πάχυνσης του υπεζωκότα. Εφόσον η αξονική τομογραφία του θώρακα εμφανίσει μια ανωμαλία, είναι απαραίτητο να θεσπισθεί μια ενιαία στρατηγική περαιτέρω διερεύνησης, ώστε να διευκρινισθεί η σημασία των βιολογικών δεικτών, η συνεισφορά της PET και της μαγνητικής τομογραφίας αλλά και η περιοδικότητα αυτών των εξετάσεων.

Η σημασία της χρήσης βιολογικών δεικτών που υποδηλώνουν την μίτωση καρκινικών μεσοθηλιακών κυττάρων είναι υπό μελέτη. Έχει ήδη ανακοινωθεί η παρουσία διαλυτών πεπτιδίων συγγενών της μεσοθηλίνης ή της οστεοποντίνης στον ορό των ασθενών που

πάσχουν από μεσοθηλίωμα. Ωστόσο, οι περιορισμένες πληροφορίες που υπάρχουν μέχρι σήμερα δεν επιτρέπουν την αξιολόγηση της ευαισθησίας ή της ειδικότητας αυτής της εξέτασης. Με βάση τις πληροφορίες που διαθέτουμε σήμερα, η διαγνωστική συνεισφορά των βιολογικών δεικτών του μεσοθηλιώματος δεν θεωρείται επαρκώς μελετημένη. Συνιστάται, λοιπόν, να μην χρησιμοποιούνται σήμερα αυτοί οι δείκτες για την συστηματική ανίχνευση του μεσοθηλιώματος, ακόμη και σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

Η διάγνωση

Ερώτηση 1 Υπάρχουν κλινικά διαγνωστικά κριτήρια;

Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι μη ειδικές και όψιμες, δεν εμφανίζονται παρά σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Τα μοναδικά στοιχεία που υποδηλώνουν τη νόσο είναι η εμφάνιση θωρακικού άλγους ή ψηλαφητής ετερόπλευρης θωρακικής μάζας σε ασθενή με ιστορικό έκθεσης σε ίνες αμιάντου. Συνιστάται η μη στήριξη της διάγνωσης του μεσοθηλιώματος σε κλινικά κριτήρια.

Ερώτηση 2 Υπάρχουν απεικονιστικά διαγνωστικά κριτήρια;

Η ακτινογραφία θώρακος δεν εμφανίζει ανωμαλίες παρά σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, υπάρχει ετερόπλευρη πλευριτική συλλογή. Η ακτινογραφία θώρακος είναι φθηνή εξέταση, αλλά η διαγνωστική της συνεισφορά είναι μικρή. Συνιστάται η μη στήριξη της διάγνωσης του μεσοθηλιώματος στην ακτινογραφία θώρακος. Η αξονική τομογραφία θώρακος είναι μια εξέταση-κλειδί για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Δεν επιτρέπει μια βέβαιη διάγνωση, αλλά προσφέρει σημαντικές ενδείξεις (πλευριτικές παχύνσεις που επεκτείνονται στις μεσολόβιες πτυχές). Σε περίπτωση πλευριτικής συλλογής, η αξονική θώρακος δεν μπορεί να βοηθήσει (εικόνα μη ειδική). Η αξονική θώρακος επιτρέπει, επίσης, πριν από τη θωρακοσκόπηση, να εκτιμηθεί η επέκταση των βλαβών στο θωρακικό τοίχωμα, στο περικάρδιο, στο διάφραγμα, στις δομές του μεσοθωρακίου και στους επιχώριους λεμφαδένες. Επίσης, επιτρέπει την αναζήτηση υποδιαφραγματικών μεταστάσεων. Είναι η εξέταση επιλογής για την παρακολούθηση των ασθενών. Συνιστάται να πραγματοποιείται, μετά την κένωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας, μια αξονική θώρακος και μια αξονική κοιλίας, για τη διάγνωση και της εκτίμηση του σταδίου της νόσου. Η μαγνητική τομογραφία θώρακος δεν συνιστάται σαν εξέταση ρουτίνας. Ωστόσο, μπορεί να βοηθήσει στην λεπτομερή απεικόνιση της επέκτασης των βλαβών σε γειτονικά όργανα. Η χρήση της συνιστάται κυρίως σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση. Όπως ισχύει και για την αξονική, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να υποεκτιμήσει την μετεγχειρητική αναζωπύρωση της νόσου. Δεν συνιστάται η συστηματική χρήση της μαγνητικής τομογραφίας θώρακος για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Η PET επιτρέπει την ανάδειξη ενός υπερμεταβολισμού στην περιοχή του μεσοθηλιώματος, στους διηθημένους λεμφαδένες και στις μεταστάσεις. Τα διαγνωστικά της χαρακτηριστικά κρίνονται ως ανεπαρκή. Η ακριβής θέση της PET σε συνδυασμό με την αξονική βρίσκεται υπό αξιολόγηση. Για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, δεν συνιστάται η συστηματική χρήση της PET.

Ερώτηση 3 Υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια από τον εργαστηριακό έλεγχο του πλευριτικού υγρού;

Η μελέτη του πλευριτικού υγρού είναι ανεπαρκής για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Κανένας βιολογικός δείκτης, μετρήσιμος στο πλευριτικό υγρό, δεν έχει αποδειχθεί επαρκής για τη διάγνωση της νόσου. Ωστόσο, η αξία της μέτρησης των διαλυτών πεπτιδίων που προέρχονται από τη μεσοθηλίνη και της οστεοποντίνης βρίσκονται υπό αξιολόγηση. Συνιστάται να μη στηρίζεται η διάγνωση του μεσοθηλιώματος στην ανάλυση του πλευριτικού υγρού. Πρέπει να μελετηθεί, επίσης, η ανάγκη να δέχονται προφυλακτική ακτινοβολία τα σημεία της παρακέντησης του θώρακα, μετά από την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Ερώτηση 4 Ποια θέση κατέχουν οι διαθωρακικές βιοψίες;

Οι διαθωρακικές βιοψίες, με ή χωρίς αξονικό ή υπερηχογραφικό έλεγχο, δεν συνιστώνται για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, εκτός από την περίπτωση ασθενών οι οποίοι δεν δύνανται να υποβληθούν σε θωρακοσκόπηση.

Ερώτηση 5 Ποια θέση κατέχουν οι βιοψίες των λεμφαδένων;

Σε ιστολογικό επίπεδο, πρέπει να υπογραμμισθεί η συχνή σύγχυση μεταξύ μεσοθηλιώματος και παροχέτευσης φυσιολογικών μεσοθηλιακών κυττάρων. Σε σπάνιες περιπτώσεις η διάγνωση του μεσοθηλιώματος μπορεί να τεθεί με βιοψία επιπολής λεμφαδενοπάθειας.

Συνιστάται να μην τίθεται η διάγνωση μεσοθηλιώματος με βάση βιοψίες λεμφαδένων, χωρίς συζήτηση μεταξύ εμπείρων παθολογοανατόμων.

Ερώτηση 6 Υπάρχουν βιολογικοί διαγνωστικοί δείκτες για το κακόηθες μεσοθηλίωμα;

Κανένας καρκινικός δείκτης δεν μπορεί να θεωρηθεί μέχρι σήμερα αξιόπιστος. Η μέτρηση των πεπτιδίων της μεσοθηλίνης και της οστεοποντίνης στον ορό και στην πλευριτική συλλογή φαίνεται να υπόσχεται μελλοντική συνεισφορά: η στάθμη τους φαίνεται να συσχετίζεται με το μέγεθος της καρκινικής μάζας. Συνιστάται να συνεχισθούν οι μελέτες των νέων βιολογικών δεικτών, ώστε να καθορισθεί η θέση τους για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος.

Ερώτηση 7 Ποια είναι η θέση της θωρακοσκόπησης για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος;

Η θωρακοσκόπηση είναι η εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, εν όψει κλινικής υποψίας. Η διαγνωστική συνεισφορά είναι μεγαλύτερη από 90% και οι επιπλοκές εμφανίζονται σε λιγότερο από το 10% των περιστατικών. Συνιστάται, εκτός από περίπτωση αντένδειξης λόγω κακής γενικής κατάστασης του ασθενούς ή ύπαρξης υπεζωκοτικών συμφύσεων, η θωρακοσκόπηση για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος.

Ερώτηση 8 Ποιά είναι η θέση της ανοιχτής θωρακοτομής για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος;

Μια άμεση πρόσβαση στην υπεζωκοτική κοιλότητα με μίνι-θωρακοτομή επιτρέπει, ιδιαίτερα σε περίπτωση απουσίας πλευριτικής συλλογής, την λήψη ιστοτεμαχιδίων που επιτρέπουν μια ικανοποιητική παθολογοανατομική μελέτη. Πρέπει να φυλάσσεται για την περίπτωση υπόνοιας υπεζωκοτικών συμφύσεων που δεν επιτρέπουν την πραγματοποίηση θωρακοσκόπησης.

Η παθολογοανατομική διάγνωση
Γενικό πλαίσιο

Η διάγνωση του μεσοθηλιώματος είναι παθολογοανατομική. Θεωρείται δύσκολη, επειδή είναι συχνές οι περιπτώσεις αμφιβολιών και διαγνωστικών λαθών. Η μακροσκοπική εικόνα είναι αρκετά χαρακτηριστική, αλλά υπάρχουν και άλλοι όγκοι που εμφανίζουν ψευδο-μεσοθηλιωματική εικόνα (θυμώματα, καρκινώματα, λεμφώματα, αγγειοσαρκώματα, κ.λπ). Επιπλέον, η ιστολογική εικόνα έχει προσφάτως ορισθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2004), στα πλαίσια της νέας ταξινόμησης των όγκων του αναπνευστικού. Ωστόσο, ο όγκος μπορεί να λάβει άτυπες μορφές που ομοιάζουν είτε με καλοήθεις υπεζωκοτικές αλλοιώσεις, είτε με ⇨

⇨ μεταστατικές βλάβες. Εάν το μεσοθηλίωμα είναι σπάνιο, οι υπεζωκοτικές μεταστάσεις είναι συχνότερες. Στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται ετησίως 150.000 μεταστάσεις (λόγος 1/50 ως προς τα μεσοθηλιώματα). Ο βρογχο-πνευμονικός καρκίνος και ο καρκίνος του μαστού είναι οι όγκοι που μεθίστανται συχνότερα στον υπεζωκότα (7%-15% και 7%-11%, αντιστοίχως). Η μορφολογία αυτών των βλαβών ομοιάζει με αυτή του μεσοθηλιώματος, με την συνήθη χρώση (hémalun éosine safran). Η ποιότητα της διαφοροδιάγνωσης τείνει να βελτιωθεί, καθώς αυξάνεται η προσοχή κλινικών γιατρών και παθολογοανατόμων.

Ερώτηση 1 Ποιες λήψεις για ποια κλινική εικόνα;

Εφόσον η πλευριτική συλλογή προεξάρχει στην κλινική εικόνα, μια κυτταρολογική εξέταση του υγρού είναι συνήθως η πρώτη εξέταση που πραγματοποιείται. Η σύσταση είναι να μην εδραιώνεται η διάγνωση μόνο με βάση την κυτταρολογική του πλευριτικού υγρού, επειδή ο κίνδυνος διαγνωστικού λάθους είναι σημαντικός. Η διάγνωση του μεσοθηλιώματος σε βιοψίες με παρακέντηση δια λεπτής βελόνης (βελόνες Abrams ή Castelain) θέτει τα ίδια προβλήματα με αυτά του κυτταρολογικού υλικού. Μια βέβαιη διάγνωση μπορεί να τεθεί εάν το υλικό είναι αντιπροσωπευτικό του όγκου και σε επαρκή ποσότητα για να επιτρέψει μια ανοσοϊστοχημική μελέτη. Οι βιοψίες δια λεπτής βελόνης δεν συνιστώνται για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος, λόγω της μικρής ευαισθησίας τους (περίπου 30%). Η θωρακοσκόπηση πρέπει να προτιμάται, επειδή επιτρέπει τη διάγνωση στο 90% των περιπτώσεων. Σε περίπτωση παρουσίας υπεζωκοτικών πλακών, συνιστάται να γίνονται βιοψίες στις παρυφές των πλακών, κατά τη θωρακοσκόπηση. Σε περίπτωση ομοιογενούς, λεπτής πλάκας συνιστάται η πλήρης επισκόπηση του υπεζωκότα και απαιτούνται βιοψίες με επιμήκη τεμαχίδια του υπεζωκότα. Συνιστάται η μη εδραίωση της διάγνωσης του μεσοθηλιώματος σε υλικό ταχείας βιοψίας.

Ερώτηση 2 Ποια ταξινόμηση πρέπει να χρησιμοποιείται;

Συνιστάται η υιοθέτηση της ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2004) των μεσοθηλιακών όγκων.

Ερώτηση 3 Πρέπει να γίνεται ανοσοϊστοχημική ανάλυση μετά από την μορφολογική εξέταση; Πότε; Με τη βοήθεια ποιών ανοσοϊστοχημικών δεικτών για ποιες ιστολογικές μορφές; Πόσα αντισώματα πρέπει να χρησιμοποιούνται;

Συνιστάται η συστηματική χρήση της ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Η Διεθνής Επιτροπή για τα Μεσοθηλιώματα έχει θεσπίσει ειδικές οδηγίες. Σ' αυτές περιλαμβάνεται η χρήση δύο δεικτών με θετική διαγνωστική αξία για τα μεσοθηλιώματα, μεταξύ δεικτών όπως η αντι-καλρετινίνη (πυρηνικό σήμα), οι αντι-WT1 (πυρηνικό σήμα) ή οι αντι-EMA (σήμα μεμβράνης), και δύο δεικτών με αρνητική διαγνωστική αξία, μεταξύ δεικτών όπως η Ber-EP4 (σήμα μεμβράνης), το anti-TTF1 (πυρηνικό σήμα), το μονοκλωνικό anti-ACE, B72-3, το anti-RO/RP, το anti-EMA, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Για τις σαρκωματώδεις μορφές, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται δύο αντισώματα ευρέως φάσματος έναντι της κερατίνης, επειδή το αρνητικό αποτέλεσμα της χρώσης με ένα αντίσωμα δεν αποκλείει τη διάγνωση. Αντίθετα, δύο χρώσεις με αρνητικούς δείκτες, όπως τα αντισώματα CD34 και BCL2, αντι-δεσμίνη, αντι-PS100, μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση.

Ερώτηση 4 Πρέπει να χρησιμοποιείται το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο; Πότε;

Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι ακριβό στη χρήση του και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συχνά για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του μεσοθηλιώματος. Διατηρεί πάντως όλη του την αξία στην περίπτωση όγκων με επιθηλιακή εμφάνιση, όπου η ανοσοϊστοχημική ανάλυση δεν μπορεί να καταλήξει, και σε ορισμένους όγκους με σαρκωματώδη εμφάνιση. Η παρουσία επιμήκων μικρολαχνών (microvilli) είναι ένα ισχυρό επιχείρημα υπέρ της διάγνωσης του μεσοθηλιώματος.

Ερώτηση 5 Ποια είναι η θέση της μοριακής βιολογίας: πότε πρέπει να ανατρέχουμε σ' αυτήν και ποιες αναλύσεις πρέπει να ζητούμε; Πρέπει να καταψύχουμε συστηματικά τα δείγματα για την τράπεζα ιστών;

Δεν υπάρχουν ενδείξεις υπέρ της κατάψυξης ιστών για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους. Αντίθετα, συνιστάται η κατάψυξη ιστών για ερευνητικούς λόγους.

Ερώτηση 6 Πρέπει να ζητούμε τη γνώμη ομάδας ειδικών για την επιβεβαίωση της διάγνωσης;

Η Γαλλία έχει θεσπίσει στα πλαίσια ενός εθνικού προγράμματος παρακολούθησης του μεσοθηλιώματος (PNSM 1998-2007) μια διαδικασία επιβεβαίωσης της ιστολογικής διάγνωσης από ομάδα ειδικών με την επονομασία 'Groupe anatomopathologique d'aide au diagnostic du Mésothéliome (Mesopath)'. Συνιστάται η παράκληση για δεύτερη ανάγνωση των βιοψιών από ομάδα ειδικών για τους ασθενείς που εισάγονται σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ή σε περίπτωση διαγνωστικών αμφιβολιών.

Προθεραπευτικος έλεγχος

Ερώτηση 1 Ποιος πρέπει να είναι ο έλεγχος του νεοδιαγνωσμένου ασθενή με μεσοθηλίωμα πριν από την θεραπευτική απόφαση;

Συστήνεται η διενέργεια κλινικής εξέτασης, μιας ακτινογραφίας θώρακος, μιας αξονικής τομογραφίας θώρακος και μιας αξονικής κοιλίας με σκιαγραφικό (μετά την εκκένωση της υπεζωκοτικής κοιλότητας), μιας θωρακοσκόπησης με λήψη βιοψιών. Για ερευνητικούς λόγους συστήνεται η αναζήτηση βιολογικών δεικτών που ενδεχομένως έχουν αξία για την πρόγνωση της νόσου.

Ερώτηση 2 Ποιος συμπληρωματικός έλεγχος πρέπει να διενεργείται εάν τεθεί η ένδειξη εκτεταμένης πλευροπνευμονεκτομής;

Συστήνεται η ολοκλήρωση του προ-θεραπευτικού ελέγχου με μια μαγνητική τομογραφία θώρακος (προαιρετική), μια PET scan, λειτουργική δοκιμασία της αναπνοής και ένα υπερηχογράφημα καρδίας.

Ερώτηση 3 Ποιες συμπληρωματικές επεμβατικές εξετάσεις μπορούν να συζητηθούν σε περίπτωση που αποφασισθεί επέμβαση;

Η ετερόπλευρη θωρακοσκόπηση και η λαπαροσκόπηση δεν συστήνονται συστηματικά. Η εξω-υπεζωκοτική, λεμφαδενική επινέμηση απαγορεύει την επέμβαση. Συστήνεται η θωρακοσκόπηση εάν η αξονική θώρακος αναδεικνύει μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια.

Ερώτηση 4 Κατά τη διάρκεια της θωρακοσκόπησης, πρέπει να γίνεται συστηματική πλευροδεσία;

Δεν συστήνεται η συστηματική πλευροδεσία με τάλκη κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής θωρακοσκόπησης. Μια τέτοια απόφαση πρέπει να συνοδεύει τον θεραπευτικό σχεδιασμό στις ακόλουθες περιπτώσεις: α) εάν ο ασθενής είναι ηλικιωμένος ή εάν δεν σχεδιάζεται καμία θεραπευτική προσπάθεια, πρέπει να διενεργείται μια πλευροδεσία, και, β) εάν το στάδιο επιτρέπει επέμβαση, είναι δυνατό να διενεργηθεί πλευροδεσία, αν ο γιατρός είναι βέβαιος ότι έχει λάβει ικανά ιστοτεμαχίδια για την εδραίωση της διάγνωσης. Συνεπώς, συστήνεται να μην διενεργείται

πλευροδεσία εάν η μακροσκοπική εικόνα του υπεζωκότα δε θυμίζει κακοήθη βλάβη, ώστε να μπορεί να διενεργηθεί μια δεύτερη εξέταση χωρίς επιπρόσθετα προβλήματα.

Ερώτηση 5 Πως γίνεται η πρόγνωση σε ασθενή με μεσοθηλίωμα; Ποια είναι η συνεισφορά των προγνωστικών παραγόντων στην κλινική πράξη;

Σαν κύριος προγνωστικός παράγοντας θεωρείται η τοπική επέκταση της νόσου. Οι πρώιμες, περιορισμένες μορφές, που διαγιγνώσκονται μέσω της θωρακοσκόπησης, εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση (στάδιο Ia, σύμφωνα με την παγκόσμια σταδιοποίηση του International Mesothelioma Interest Group - IMIG - ή χωρίς διήθηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων). Εκτός από τα κριτήρια T και N, οι περισσότεροι από τους προγνωστικούς παράγοντες που αξιολογήθηκαν από σχετικές μελέτες (π.χ. μελέτες των συνεργαζόμενων ομάδων CALGB / EORTC) είναι είτε κλινικοί (φύλο, performance status, βάρος, ηλικία), είτε βιολογικοί (ιστολογία, γενική αίματος, φλεγμονώδες σύνδρομο, LDH). Άλλοι παράγοντες που μελετώνται για την προγνωστική τους αξία είναι ο ρυθμός του μεταβολισμού του όγκου, όπως μετράται με την PET, ή ορισμένοι βιολογικοί δείκτες (διαλυτά πεπτίδια σχετιζόμενα με την μεσοθηλίνη - SMRP). Δεν συστήνεται η χρήση των παραπάνω παραγόντων στην καθημερινή πράξη. Αντίθετα, συστήνεται η χρήση τους για ερευνητικούς λόγους, επειδή θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην ταξινόμηση των ασθενών σε ομοιογενείς ομάδες, ώστε να διευκολυνθεί η εξαγωγή συμπερασμάτων από τις σχετικές έρευνες.

Ερώτηση 6 Πώς καθορίζεται το στάδιο του μεσοθηλιώματος; Ποια είναι τα όρια και τα προβλήματα της σημερινής σταδιοποίησης;

Από το 1995, η πλέον χρησιμοποιούμενη σταδιοποίηση είναι αυτή του International Mesothelioma Interest Group (IMIG) που βασίστηκε στο σύστημα TNM. Αν και δεν μπορεί να εφαρμοσθεί παρά στους χειρουργημένους ασθενείς, συστήνεται η ταξινόμηση του IMIG, αναμένοντας την θέσπιση ενός νέου συστήματος που θα είναι καλύτερα προσαρμοσμένο στο μεσοθηλίωμα.

Θεραπευτική στρατηγική
Η χειρουργική επέμβαση

Ερώτηση 1 Ποιες είναι οι συστάσεις για την χειρουργική προσέγγιση του μεσοθηλιώματος;

Συστήνεται η χειρουργική πρόσβαση των βλαβών, μέσω ευρείας οπισθοπλάγιας θωρακοτομής που περιλαμβάνει συνήθως το 6° μεσοπλέυριο διάστημα, με δυνατότητα επέκτασης μέσω μερικής ή ολικής αφαίρεσης μιας πλευράς.

Η πλευρεκτομή είναι μια πλήρης εξαίρεση του θωρακικού υπεζωκότα που καλύπτει το θωρακικό τοίχωμα, αλλά επίσης και του διαφραγματικού και του μεσοθωρακικού υπεζωκότα. Δεν έχει θεραπευτική προοπτική, παρά μόνο στις περιπτώσεις ασθενών με νόσο σταδίου T1a.

Συστήνεται να μην πραγματοποιείται στα άλλα στάδια. Η πλευρεκτομή-αποφλοίωση συνδυάζει την πλευρεκτομή όπως περιγράφηκε παραπάνω με μια αποφλοίωση, δηλαδή πλήρη κατά το δυνατόν αφαίρεση του περισπλάχνιου υπεζωκότα, έτσι ώστε να αποφλοιωθεί πλήρως το πνευμονικό παρέγχυμα. Επειδή αυτή η επέμβαση δεν θεωρείται θεραπευτική για τον όγκο, δε συστήνεται. Η εκτεταμένη πλευρο-πνευμονεκτομή (ΕΠΠ) συνίσταται σε πλήρη αφαίρεση υπεζωκότα και πνεύμονα, που επεκτείνεται στον εξωτερικό χιτώνα του περικαρδίου και στο διάφραγμα. Η τεχνική της ΕΠΠ είναι η μόνη χειρουργική επέμβαση που συστήνεται για το μεσοθηλίωμα (εκτός από το αρχικό στάδιο T1a), επειδή είναι η μόνη που θεωρείται ογκολογικά ορθή για επιλεγμένους ασθενείς, με την επιφύλαξη ότι πρέπει να διενεργείται στα πλαίσια τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης.

Ερώτηση 2 Ποια πρέπει να είναι η θεραπευτική στρατηγική για το μεσοθηλίωμα;

Όποια κι αν είναι η θεραπευτική στρατηγική, η χειρουργική προσέγγιση του μεσοθηλιώματος δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί παρά μέσα στα πλαίσια μιας συνεργασίας μεταξύ ιατρικών ειδικοτήτων. Συστήνεται να γίνεται η επέμβαση σε κέντρο αναφοράς που διαθέτει χειρουργικές ομάδες έμπειρες σε εγχειρήσεις αυτού του είδους και συνοδό ομάδα από πνευμονολόγο και ογκολόγο.

Η χημειοθεραπεία

Ερώτηση 1 Έχει αποδειχθεί το όφελος από τη χημειοθεραπεία;

Έχει καταδειχθεί το όφελος από χημειοθεραπευτική αγωγή πρώτης γραμμής που συνδυάζει cisplatin και pemetrexed ή cisplatin και raltitrexed, σε σύγκριση με μονοθεραπεία με cisplatin. Μετά από αποτυχία της πρώτης γραμμής, καμιά τυχαιοποιημένη μελέτη δεν έχει αποδείξει όφελος για το προσδόκιμο ή την ποιότητα ζωής από χημειοθεραπευτικό σχήμα δεύτερης γραμμής. Συστήνεται, στο μέτρο του ηθικώς εφικτού, η εισαγωγή ασθενών με καλή φυσική κατάσταση σε κλινικές μελέτες.

Ερώτηση 2 Ποιοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από την χημειοθεραπεία;

Ασθενείς μεγαλύτεροι των 18 ετών σε καλή φυσική κατάσταση (performance status 0 ή 1). Οι ενδείξεις εξαρτώνται επίσης από την συν-νοσηρότητα (καρδιαγγειακές, νεφρικές, αναπνευστικές παθήσεις, κ.λπ.) και από την σύμφωνη γνώμη του ασθενούς και του περιβάλλοντός του. Η ένδειξη για χημειοθεραπεία πρέπει να συζητείται και να αποφασίζεται σε συμβούλιο ειδικών.

Ερώτηση 3 Πότε πρέπει να αρχίσει η χημειοθεραπεία; Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να συνεχίζεται αυτή η χημειοθεραπεία;

Τα διαθέσιμα στοιχεία στη βιβλιογραφία υπέρ άμεσης έναρξης της χημειοθεραπείας αμέσως μετά τη διάγνωση είναι ανεπαρκή. Ωστόσο, συνιστάται η έναρξη της χημειοθεραπείας σε εύλογο χρονικό διάστημα μετά από τη διάγνωση, πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Συνιστάται η διακοπή της χημειοθεραπείας σε περίπτωση προόδου της νόσου, τοξικότητας βαθμού 3–4 ή συσσώρευσης πολλών τοξικών δόσεων. Στους ασθενείς με καλή ανταπόκριση ή σε όσους παραμένουν σε σταθερή κατάσταση, συνιστάται η διακοπή της αγωγής μετά από 6 κύκλους.

Ερώτηση 4 Ποια είναι τα αποτελεσματικά φάρμακα; Για την πρώτη γραμμή; Για τη δεύτερη γραμμή;

Ο συνδυασμός του cisplatin και ενός αντιμεταβολίτη (pemetrexed ή raltitrexed) συνιστάται σαν πρώτη γραμμή. Δεν μπορεί να συσταθεί καμία χημειοθεραπευτική αγωγή σαν δεύτερη γραμμή, μετά από την αποτυχία ενός συνδυασμού που περιλαμβάνει την πλατίνα. Για τους ασθενείς που δεν έλαβαν cisplatin στην πρώτη γραμμή, μπορεί να προταθεί σαν δεύτερη γραμμή ένας συνδυασμός που περιλαμβάνει την πλατίνα.

Ερώτηση 5 Υπάρχει θέση για τις βιολογικές θεραπείες στη θεραπεία του μεσοθηλιώματος;

Ο ρόλος των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων είναι αδιευκρίνιστος ακόμα και η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται στα πλαίσια κλινικών μελετών. Καμία στοχεύουσα βιολογική αγωγή δεν έχει αποδειχθεί, μέχρι σήμερα, αποτελεσματική στη θεραπεία του μεσοθηλιώματος. Συνιστάται η συνέχιση ⇨

⇨ των σχετικών μελετών με νέα μόρια ή νέους τρόπους χορήγησης.

Ερώτηση 6 Ποια είναι τα κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμάκων;

Στα πλαίσια των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, συστήνεται η χρήση της επιβίωσης σαν κύριο κριτήριο αξιολόγησης ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος. Για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση ενός μεσοθηλιώματος συστήνεται η χρήση της αξονικής τομογραφίας θώρακος. Μετά από πλευροδεσία, συστήνεται η αξονική τομογραφία για την καλύτερη αξιολόγηση των αποτελέσματος της μελλοντικής χημειοθεραπείας. Στα πλαίσια των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, συστήνεται η χρήση μιας από τις διαθέσιμες μεθόδους μέτρησης σε συνάρτηση με την εμφάνιση των βλαβών: WHO για τις βλάβες με δύο διαστάσεις, RECIST για τις βλάβες με μια διάσταση και τροποποιημένη RECIST για την περίπτωση ζωνοειδούς προσβολής του υπεζωκότα. Το όφελος από την PET, μόνη της ή σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία, πρέπει να εκτιμηθεί στα πλαίσια της παρακολούθησης της χημειοθεραπείας, συνεπώς θα έπρεπε να υπάρχει μια αρχική PET αναφοράς. Κανένας βιολογικός δείκτης δεν έχει αποδείξει μέχρι σήμερα σημαντική συνεισφορά για την εκτίμηση της απόκρισης του μεσοθηλιώματος στην θεραπεία. Συνιστάται, λοιπόν, να μην γίνεται μέτρηση ρουτίνας των βιολογικών δεικτών. Συνιστάται η εκτίμηση της ποιότητας ζωής και των συμπτωμάτων σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία, για την εκτίμηση του κλινικού οφέλους (αποτελεσματικότητα / παρενέργειες) σε παθήσεις με κακή πρόγνωση, όπου η ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας δεν είναι αποδεδειγμένη ή είναι ελάχιστη. Καμία από τις υπάρχουσες κλίμακες εκτίμησης της ποιότητας ζωής δεν συνιστάται ιδιαιτέρως.

Η ακτινοθεραπεία

Ερώτηση 1 Ποια είναι η θέση της «παρηγορητικής» ακτινοθεραπείας;

Συνιστάται η αναλγητική παρηγορητική χημειοθεραπεία σε περίπτωση διήθησης του τοιχωματικού υπεζωκότα από τη νόσο.

Ερώτηση 2 Ποιος είναι ο ρόλος της ακτινοθεραπείας για την πρόληψη της καρκινικής διήθησης των θέσεων παρακέντησης;

Συνιστάται η πρόληψη της καρκινικής διήθησης στις περιοχές των παρακεντήσεων με τη βοήθεια μιας ακτινοβολίας 3 x 7 Gy, σε 3 συνεχόμενες ημέρες, μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες μετά την παρακέντηση ή την θωρακοσκόπηση. Για την μείωση του κινδύνου της διασποράς των σημείων της παρακέντησης, σε περίπτωση υπόνοιας μεσοθηλιώματος συνιστάται η συστηματική σήμανση («tatouage») του ή των σημείων παρακέντησης, ώστε να ακτινοβοληθούν όταν επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

Ερώτηση 3 Ποια είναι η θέση της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας;

Λόγω περιορισμένων στοιχείων από τη βιβλιογραφία, δεν συνιστάται η διενέργεια παρατεταμένης ακτινοθεραπείας μετά από χειρουργική επέμβαση για μεσοθηλίωμα. Λόγω απουσίας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III, συνιστάται ο σχεδιασμός μιας προοπτικής μελέτης σχετικής με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα μια μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (ελάχιστη δόση 50 Gy). Η τεχνική της μετεγχειρητικής ακτινοβολίας είναι πολύπλοκη. Συνιστάται λοιπόν η πραγματοποίησή της σε εξειδικευμένα κέντρα.

Θεραπευτικές ενδείξεις και συνδυαστική θεραπευτική προσέγγιση του μεσοθηλιώματος

Ερώτηση 1 Ποια είναι η θέση της πλευρεκτομής και/ή της αποφλοίωσης;

Οι παραπάνω εγχειρήσεις δεν έχουν θέση παρά σε αρχικά στάδια (T1a). Ωστόσο, απουσιάζουν συγκριτικές μελέτες με άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Οι επεμβάσεις αυτές αφορούν ένα στάδιο της νόσου της οποίας η φυσική πορεία χωρίς θεραπεία είναι άγνωστη και ίσως είναι μακρόχρονη. Η πραγματοποίηση μια τυχαιοποιημένης μελέτης είναι δύσκολη λόγω της σπανιότητας της νόσου. Στα προχωρημένα στάδια, καμία συγκριτική μελέτη δεν έχει συγκρίνει την αποφλοίωση με την πλευρο-πνευμονεκτομή. Επίσης, δεν έχει μελετηθεί το όφελος από μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Ερώτηση 2 Ποια είναι η θέση της εκτεταμένης πλευρο-πνευμονεκτομής;

Συνιστάται η πραγματοποίηση της επέμβασης σε εξειδικευμένο κέντρο. Στο κέντρο αυτό, ο χειρουργός πρέπει να πλαισιώνεται από ομάδα σχετικών με το μεσοθηλίωμα ιατρικών ειδικοτήτων. Δεν είναι βέβαιο ότι αυτή η πολύ σοβαρή χειρουργική, που μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα μεταξύ των ασθενών, προσφέρει σημαντική παράταση της επιβίωσης (κατά μέσο όρο 17 έως 23 μήνες). Η πλευροπνευμονεκτομή μπορεί να ωφελήσει μόνο έναν επιλεγμένο πληθυσμό (το 15% περίπου του συνόλου), του οποίου αγνοούμε την επιβίωση χωρίς θεραπεία, λόγω απουσίας συγκριτικών μελετών. Συνεπώς, η πλευροπνευμονεκτομή δεν προτείνεται εκτός του πλαισίου κλινικής μελέτης.

Συμπτώματα και ποιότητα ζωής
Φυσικό και ψυχικό άλγος
Γενικό πλαίσιο: Ποια είδη άλγους σχετίζονται με το μεσοθηλίωμα;

Πρόκειται για άλγος νευροαισθητηριακού τύπου και αργότερα προστίθεται και άλγος νευροπαθητικού τύπου, από διήθηση των νευρικών ιστών ή ιατρογενούς αιτιολογίας. Ανάλογα με την περιοχή που διηθείται, ποικίλει η συμπτωματολογία:

1. Θωρακικός κλωβός: άλγος πλευρών.
2. Υπεζωκοτικός θόλος: διήθηση των τελευταίων κλάδων του βραχιονίου πλέγματος.
3. A8-Θ1: μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο Pancoast-Tobias.
4. Διάφραγμα: λόγω της νεύρωσης, η περιφερική διήθηση του διαφραγματικού μυ προκαλεί πλευριτικό άλγος στο επίπεδο Θ6-Θ9, ενώ η διήθηση του κεντρικού τμήματος προκαλεί μια διπλή εικόνα που συνδυάζει κοιλιακό και οσφυϊκό άλγος.

Ερώτηση 1 Πώς αξιολογείται το άλγος σε ασθενή με μεσοθηλίωμα;

Το θωρακικό άλγος είναι ένα συχνό σύμπτωμα του μεσοθηλιώματος. Μπορεί να γίνει αφόρητο και ανθεκτικό στην αρχική αναλγητική αγωγή. Ωστόσο, ελάχιστες είναι οι μελέτες που στοχεύουν στην αντιμετώπιση του άλγους του μεσοθηλιώματος. Σε έναν ασθενή με καλή επικοινωνιακή δυνατότητα, συνιστάται η οπτική αναλογική κλίμακα για την εκτίμηση της προόδου του άλγους. Για τους ασθενείς που βρίσκονται σε σύγχυση ή πονούν αφόρητα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια συμπεριφεριολογική εκτίμηση ανάλογη με την κλίμακα Doloplus: έκφραση του προσώπου, αναλγητικές θέσεις, προστασία των ευαίσθητων περιοχών του σώματος, ύπνος. Η παραπάνω κλίμακα απαιτεί προηγούμενη εκμάθηση από το νοσηλευτικό προσωπικό.

Ερώτηση 2 Ποιες είναι οι βασικές αρχές για την αντιμετώπιση του νευροαισθητηριακού άλγους νεοπλασματικής αιτιολογίας στο μεσοθηλίωμα;

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και πολλές επιστημονικές εταιρείες έχουν θεσπίσει κανόνες για την αντιμετώπιση του καρκινικού άλγους. Το άλγος του μεσοθηλιώματος πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως και κάθε άλλο καρκινικό άλγος. Το άλγος

του μεσοθηλιώματος μπορεί να ελεγχθεί στο 90% των περιπτώσεων με αγωγή per os. Ωστόσο, πρέπει να γνωρίζει κανείς πότε πρέπει να προσφύγει σε νευροχειρουργικές τεχνικές. Συνεπώς, η παρουσία ομάδος πολλών ειδικοτήτων καθίσταται απαραίτητη για τη συζήτηση τέτοιων περιστατικών.

Ερώτηση 3 Ποιος είναι ο τρόπος χρήσης της μορφίνης και των άλλων ισχυρών οπιοειδών;

Η κύρια ένδειξη για την αντικατάσταση ενός ισχυρού οπιοειδούς είναι η εμφάνιση κάποιας παρενέργειας, κυρίως νευρολογικής ή ψυχιατρικής φύσεως. Σε έναν δεδομένο ασθενή, δύο οπιοειδή μπορεί να εμφανίζουν ένα διαφορετικό δυναμικό παρενεργειών: φαινόμενο ατελούς διασταυρούμενης ανοχής στο επίπεδο των κεντρικών υποδοχέων των εγκεφαλινών.

Πριν από την αντικατάσταση ισχυρού οπιοειδούς πρέπει να βεβαιωθούν τα εξής: α) ότι οι διάφορες συνιστώσες του άλγους έχουν αναλυθεί επαρκώς, ιδιαίτερα η νευρογενής συνιστώσα, τόσο συχνή στο μεσοθηλίωμα, β) ότι έχει προταθεί υποβοηθητική αναλγητική αγωγή, και, γ) ότι έχει ληφθεί υπόψη η θεραπεία των παρενεργειών της αναλγητικής αγωγής.

Ερώτηση 4 Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ισχυρών οπιοειδών;

Στα πλαίσια της εφαρμογής τους εναντίον του καρκινικού άλγους, τα ισχυρά οπιοειδή δεν προκαλούν καταστολή της αναπνοής, ούτε ψυχική εξάρτηση. Ο ασθενής και το περιβάλλον του πρέπει να ενημερωθούν για τις πιθανές παρενέργειες. Αυτές είναι όμοιες για όλα τα ισχυρά οπιοειδή, αλλά με κάποιες διαφορές που σχετίζονται με τους μεταβολίτες, την νεφρική απέκκριση και την ιδιοσυγκρασία του ατόμου. Στην περίπτωση του μεσοθηλίωματος, πολλοί παράγοντες επιβαρύνουν τον κίνδυνο της δυσκοιλιότητος: η ανάγκη για μεγάλες δόσεις, η διήθηση του διαφράγματος, η θεραπεία της νευρογενούς συνιστώσας του άλγους. Σε περίπτωση εμμονής των εμέτων πέραν της εβδομάδος, συνιστάται η αναζήτηση τυχόν υποδιαφραγματικής ή περιτοναϊκής καρκινικής διήθησης.

Αντιμετώπιση της δύσπνοιας

Οι ασθενείς με μεσοθηλίωμα συχνά εμφανίζουν δύσπνοια. Συνήθως, το σύμπτωμα σχετίζεται με μεγάλη ή υποτροπιάζουσα πλευριτική συλλογή. Η αντιμετώπιση της συλλογής αυτής αποτελεί και το κύριο θεραπευτικό μέτρο για την μείωση της δύσπνοιας.

Ερώτηση 1 Οι επανειλημμένες παρακεντήσεις του θώρακα είναι επιβλαβείς;

Οι παρακεντήσεις εκθέτουν τον ασθενή στον κίνδυνο της καρκινικής διασποράς, στα σημεία των παρακεντήσεων. Συνιστάται η αποφυγή επανειλημμένων παρακεντήσεων και η ακτινοθεραπεία των περιοχών που χρειάστηκε να παρακεντηθούν.

Ερώτηση 2 Ποια είναι η θέση της πλευροδεσίας με τάλκη;

Η πλευροδεσία με τάλκη κατά τη διάρκεια της θωρακοσκόπησης («talc poudrage») είναι η θεραπευτική επιλογής αναφοράς για την αντιμετώπιση υποτροπιάζουσας πλευριτικής συλλογής σε ασθενή με μεσοθηλίωμα. Το διάλυμα της τάλκης μπορεί επίσης να χορηγηθεί τυφλά, μέσω ενός σωλήνα παροχέτευσης. Συνιστάται η χρήση αυτής της μεθόδου σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή περιορισμένο προσδόκιμο.

Ερώτηση 3 Πότε πρέπει να πραγματοποιείται μια πλευροδεσία;

Η πλευροδεσία πρέπει να διενεργείται σχετικά νωρίς, με την προϋπόθεση ότι δεν περιπλέκει τον μελλοντικό θεραπευτικό σχεδιασμό.

Ερώτηση 4 Υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες για τη δύσπνοια;

Σε περίπτωση αποτυχίας της πλευροδεσίας μέσω θωρακοσκόπησης και για τους ασθενείς σε κακή γενική κατάσταση, συνιστάται η τοποθέτηση μόνιμου καθετήρα παροχέτευσης. Συνιστάται η μη διενέργεια πλευροπεριτοναϊκού shunt, λόγω του κινδύνου των επιπλοκών και της περιορισμένης ωφέλειας από αυτή την τεχνική.

Ερώτηση 5 Οι συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες έχουν κάποια επίδραση στη δύσπνοια;

Η ένδειξη μιας χημειοθεραπείας μπορεί να βασισθεί, τουλάχιστον εν μέρει, στην προοπτική βελτίωσης της δύσπνοιας, στο μέτρο που αυτό το είδος θεραπείας μπορεί να βελτιώσει τα αναπνευστικά συμπτώματα.

Ερώτηση 6 Υπάρχουν άλλα θεραπευτικά μέτρα;

Καμία μελέτη δεν εκτίμησε μέχρι σήμερα την ωφέλεια από την οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα. Ωστόσο, η χορήγηση χρόνιας οξυγονοθεραπείας είναι συνήθης στην κλινική πράξη για την ανακούφιση της δύσπνοιας των ασθενών. Τα παράγωγα της μορφίνης έχουν αποδειχθεί χρήσιμα στην αντιμετώπιση της δύσπνοιας. Συνιστάται η χρήση τους κυρίως στην περίπτωση έντονου άλγους σε ασθενείς με δύσπνοια. Ελλείψει δεδομένων, δεν συνιστάται η συστηματική ή δι' εισπνοών χορήγηση στεροειδών με σκοπό την ανακούφιση από τη δύσπνοια. Συνιστάται η αντιμετώπιση της ψυχικής και της συναισθηματικής συνιστώσας της δύσπνοιας.

Ιατροκοινωνικά ζητήματα

Ερώτηση 1 Ποια κοινωνικά μέτρα είναι εφικτά;

Η διάγνωση του μεσοθηλιώματος παρέχει το δικαίωμα για διεκδίκηση αποζημίωσης από τον ασθενή:

1. Σε περίπτωση επαγγελματικής έκθεσης, η πάθηση αναγνωρίζεται σαν επαγγελματική.
2. Το ειδικό ταμείο αποζημίωσης των θυμάτων του αμιάντου (FIVA) παρέχει την αποζημίωση.
3. Ο ασθενής δικαιούται πρόωρης συνταξιοδότησης (μετά την ηλικία των 50 ετών).

Ερώτηση 2 Ποια είναι η σημασία των κοινωνικών μέτρων;

Η σημασία αυτή είναι διττή: τα μέτρα αποσκοπούν τόσο στην προστασία του ασθενή, όσο και στην προστασία του συνόλου.

Ερώτηση 3 Ποιες είναι οι διάφορες διαδικασίες;

Η διαδικασία αίτησης για αναγνώριση της πάθησης ως επαγγελματικής πραγματοποιείται από τον ίδιο τον ασθενή προς τον ασφαλιστικό οργανισμό του, με την προσκόμιση ιατρικού πιστοποιητικού. Πρέπει να υπάρχει, επίσης, και ανοσοϊστοχημική ανάλυση των βιοψιών του υπεζωκότα, ώστε να καταστεί δυνατή η αναγνώριση της επαγγελματικής πάθησης. Σε περίπτωση διαγνωστικής αμφιβολίας, τα πλακίδια μπορούν να αναγνωσθούν από ομάδα ειδικών (ομάδα Mésopath). Αυτό αφορά κυρίως τις περιπτώσεις ελλιπούς ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης.

Ερώτηση 4 Ποιος είναι ο ρόλος του πνευμονολόγου στο ιατροκοινωνικό πλαίσιο ενός ασθενή με μεσοθηλίωμα;

Σε περίπτωση πιθανής ή βέβαιης επαγγελματικής έκθεσης στον αμίαντο, όπως προκύπτει από το επαγγελματικό ιστορικό, πρέπει να συντάσσεται ένα σχετικό ιατρικό πιστοποιητικό και να δίδεται στον ασθενή. Στη Γαλλία, κάθε ασθενής μπορεί να καταθέσει αίτηση για αποζημίωση στη FIVA, ακόμη και αν δεν βεβαιωθεί έκθεση στον αμίαντο. IR