

Γ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Ογκολογία Θώρακα: Σύγχρονη

Κλινικοεργαστηριακή Προσέγγιση και Έρευνα»

**"Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης
αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση σε
ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Η εμπειρία
ενός κέντρου"**

Βασίλειος Παπαβασιλείου

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Άννα Καρακατσάννη – Πνευμονολόγος – Φυματιολόγος,

Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών

ΜΕΛΟΣ: Ηλίας Κοττέας – Παθολόγος – Ογκολόγος, Αναπληρωτής

Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών

ΜΕΛΟΣ: Ιωάννης Γκιόζος – Πνευμονολόγος – Φυματιολόγος, Ακαδημαϊκός

υπότροφος Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Παν/μίου Αθηνών

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Abstract.....	6
1. Εισαγωγή.....	7
1.1 Καρκίνος του πνεύμονα: Ιστολογικό και Μοριακό προφίλ.....	7
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα καρκίνου του πνεύμονα.....	8
1.3 Ο ρόλος της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα.....	9
1.4 Ασφάλεια εύκαμπτης βρογχοσκόπησης.....	15
1.5 Λοίμωξη αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση.....	18
1.6 Είδη λοιμώξεων αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση.....	20
1.7 Υπάρχοντα σκορ που προβλέπουν την πιθανότητα ανάπτυξης αναπνευστικής λοίμωξης μετά τη βρογχοσκόπηση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα.....	25
2. Υλικά και Μέθοδοι.....	28
3. Αποτελέσματα.....	32
4. Συζήτηση.....	47
5. Συμπεράσματα.....	54
6. Βιβλιογραφία.....	55
7. Εκτεταμένη σύνοψη.....	67

Περίληψη

Εισαγωγή: Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση και οι νέες μέθοδοί της έχουν φέρει επανάσταση στην εποχή της διάγνωσης, της σταδιοποίησης και της επανασταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα. Μια σπάνια όψιμη επιπλοκή της είναι η λοίμωξη αναπνευστικού. Σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, αυτός ο τύπος λοίμωξης είναι ζωτικής σημασίας, λόγω καθυστερήσεων ή ακύρωσης της αντικαρκινικής θεραπείας αλλά και πρόκλησης θανάτου.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε αναδρομικά 182 ενήλικες ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική βρογχοσκόπηση στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ» από τον Ιανουάριο του 2022 έως τον Απρίλιο του 2023. Συγκρίθηκαν οι ομάδες λοίμωξης και μη.

Αποτελέσματα: Η αναπνευστική λοίμωξη εμφανίστηκε σε 7 ασθενείς (3,9%) και περιελάμβανε πνευμονία σε 5 ασθενείς, παραπνευμονική συλλογή σε 1 ασθενή και εμπύημα σε 1 επίσης. Αναγνωρίσαμε ως παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της το ατομικό ιστορικό ΧΑΠ ($p=0,046$), την παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία θώρακα ($p=0,046$), τις ενδοβρογχικές αλλοιώσεις που προκαλούν στένωση $\geq 50\%$ του αυλού ($p=0,04$), το στάδιο νόσου IV του ΜΜΚΠ ($p=0,03$) και την πρόσφατη νοσηλεία για COVID-19 ($p=0,04$) χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση. Από τους ασθενείς μας, ένας πέθανε λόγω της πνευμονικής λοίμωξης και 4 είχαν καθυστέρηση στην έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας κατά 20 ημέρες.

Συμπεράσματα: Ως παράγοντες κινδύνου προσδιορίστηκαν η πρόσφατη νοσηλεία του ασθενούς (τον τελευταίο μήνα) για λοίμωξη COVID-19, το ατομικό ιστορικό ΧΑΠ, η παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία, η

παρουσία ενδοβρογχικής βλάβης κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης που προκαλεί μερική απόφραξη $\geq 50\%$ του βρόγχου με περαιτέρω αδυναμία προώθησης του βρογχοσκοπίου και το στάδιο IV στον ΜΜΚΠ.

Abstract

Background: Flexible bronchoscopy and its new methods have revolutionized the era of the diagnosis, staging, and restaging of lung cancer. A rare late complication is post-bronchoscopy respiratory infection. In patients with lung cancer, this type of infection is critical not only due to treatment delays but also because it can lead to treatment cancellation and death.

Methods: We retrospectively studied 182 adult patients with lung cancer who underwent diagnostic bronchoscopy at "ATTIKON" University General Hospital from January 2022 to April 2023. The infection and noninfection groups were compared.

Results: Pulmonary infection after the diagnostic bronchoscopy occurred in 7 patients (3.9%) and included pneumonia in 5 patients, parapneumonic effusion in 1 patient, and empyema in 1, too. We recognized as risk factors for post-bronchoscopy pulmonary infection the personal history of COPD ($p=0.046$), presence of emphysema in CT thorax ($p=0.046$), endobronchial lesions which causes stenosis $\geq 50\%$ of the lumen ($p=0.04$), disease stage IV of NSCLC ($p=0.03$) and recent hospitalization for COVID-19 ($p=0.04$) using multivariate analysis. From our patients, one died due to the pulmonary infection, and 4 they had a delay in starting anticancer treatment of 20 days.

Conclusion: Risk factors were identified as the patient's recent hospitalization (in the last month) for COVID-19 infection, personal history of COPD, the presence of an emphysema on CT scan, the presence of an endobronchial lesion during bronchoscopy causing partial obstruction $\geq 50\%$ of the bronchus with further inability to forward the bronchoscope, and stage IV in NSCLC.

1. Εισαγωγή

1.1 Καρκίνος του πνεύμονα: Ιστολογικό και Μοριακό προφίλ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία ετερογενής νόσος, τόσο σε ιστολογικό, όσο και σε μοριακό προφίλ, όπως παρατηρείται από τις ταξινομήσεις του WHO . Ήδη από το 2015, έχει παρατηρηθεί σημαντική πρόοδος, τόσο στην κατανόηση της γενετικής του καρκίνου του πνεύμονα, όσο και των μοριακών στοχευμένων θεραπειών. Η γενετική και παθολογική ταξινόμηση έγιναν ακριβέστερες, λόγω της εισαγωγής της ανοσοϊστοχημείας και των μοριακών τεστ σε όλη την ταξινόμηση, με αποτέλεσμα να έχουμε σήμερα καλύτερες θεραπευτικές στρατηγικές. (1–3).

Ο καρκίνος του πνεύμονα διακρίνεται σε δύο ιστολογικούς τύπους, το Μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και το Μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ), με τον πρώτο να είναι συχνότερος και να διαπιστώνεται στο 85% αυτού (3). Και οι δύο παραπάνω ιστολογικοί υπότυποι, δηλαδή ο ΜΜΚΠ, όσο και ο ΜΚΠ έχουν φτωχή πρόγνωση (3,4). Ήδη από το 1950 αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από όλους του καρκίνους στους άνδρες και το 1987 αποτέλεσε για πρώτη φορά την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο και στις γυναίκες, ξεπερνώντας τον καρκίνο του μαστού (4). Οπότε η ανεύρεση νέων θεραπειών για την καταπολέμησή του ήταν αναγκαία. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω της περαιτέρω έρευνας όσον αφορά το μοριακό προφίλ του.

Από τη μοριακή προσέγγιση του ΜΜΚΠ, έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις, συμπεριλαμβανομένων ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων, πολλές από τις οποίες αποτελούν νέους προγνωστικούς

βιοδείκτες ή στόχους για τη θεραπεία του καρκίνου (1–3). Εδώ ανήκουν οι μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) που παρατηρούνται στο 10% των Αμερικανών ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα (5–8), αλλά και οι αντιμεταθέσεις της κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) που παρατηρούνται σε έως και 7% των περιπτώσεων των ασθενών με ΜΜΚΠ (8–11). Παρά την εξατομικευμένη κλινική προσέγγιση της θεραπείας του ΜΜΚΠ με την αναγνώριση και στόχευση συγκεκριμένων οδηγών ογκογονιδίων, ο ΜΚΠ εξακολουθεί να θεωρείται "ομοιογενής" νόσος με έναν μόνο μορφολογικό τύπο (12,13).

1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα καρκίνου του πνεύμονα

Παρόλο που τον προηγούμενο αιώνα, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελούσε μία σπάνια νόσο (4), η επίπτωσή του την πρώτη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα ήταν δεύτερη μεταξύ των καρκίνων (14). Όσον αφορά το 2023, ο καρκίνος του πνεύμονα συνεχίζει να έχει τη 2^η μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ των καρκίνων και στα δύο φύλα. Επιπρόσθετα, αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω, αφού έχει βρεθεί ότι πεθαίνουν 350 άνθρωποι στον κόσμο, καθημερινά. Οι περισσότεροι από αυτούς τους θανάτους σχετίζονται με το κάπνισμα, αλλά και ένας σημαντικός αριθμός από αυτούς με το παθητικό κάπνισμα (15). Άλλοι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην ανάπτυξή του και σχετίζονται με το 5% αυτών, είναι η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Εδώ ανήκουν ουσίες όπως το ραδόνιο, ο ασβέστης, πυρίτιο, κάδμιο, αρσενικό,

χρώμιο, νικέλιο και το βηρύλλιο (4). Με βάση τα αποτελέσματα μίας μελέτης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 40 χώρες, ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα για το 2035 αναμένεται να αυξηθεί κατά 50%, τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες σε σχέση με τον αριθμό των περιπτώσεων του 2010 (16). Για αυτό το λόγο, είναι σημαντικό να διαγιγνώσκεται και να σταδιοποιείται πρώιμα.

1.3 Ο ρόλος της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση εισήχθη το 1968 και αντικατέστησε γρήγορα την ήδη υπάρχουσα άκαμπτη βρογχοσκόπηση (17,18). Επίσης, αυτό οδήγησε και στο βάθος της καταστολής του ασθενούς, όπου προτιμάται η συνειδητή καταστολή με αυθόρμητη αναπνοή, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί και γενική αναισθησία που χορηγείται μέσω ενδοτραχειακής διασωλήνωσης ή λαρυγγικής μάσκας, όπως γινόταν παλαιότερα (17). Από το 2000 και έπειτα, έχει επεκταθεί το φάσμα των διαγνωστικών και θεραπευτικών δυνατοτήτων της (19), με αποτέλεσμα, σήμερα, να έχει εξελιχθεί σε ένα πολύ συχνά χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό μέσο στην πνευμονολογία (17,20). Ειδικότερα, χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς σκοπούς, όπως για διερεύνηση συμπτωμάτων (αιμόπτυση, σιγμός, μονόπλευρος συριγμός), ανεύρεση παθογόνου σε λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, διερεύνηση ευρημάτων διάχυτης πνευμονικής νόσου σε αξονική τομογραφία θώρακος (πιθανή κυψελιδική αιμορραγία, διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια,

πνευμονική νόσος σχετιζόμενη με φάρμακα), διάγνωση πιθανής κακοήθειας, όπως φαίνονται στον παρακάτω **Πίνακα 1**. Επίσης, έχει και θεραπευτικό ρόλο με την τοποθέτηση stent στους αεραγωγούς, την πραγματοποίηση αιμόστασης με χρήση laser ή με χρήση «Argon plasma coagulation», αφαίρεση ξένων σωμάτων με λαβίδες και με πολλούς άλλους τρόπους (18).

Από τα ανωτέρω, η κακοήθεια των πνευμόνων και οι λοιμώξεις αναπνευστικού αποτελούν τις δύο πιο συχνές ενδείξεις για διενέργεια βρογχοσκόπησης (17,20). Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση αποτελεί την προτεινόμενη εξέταση για όλους τους ασθενείς με υποψία καρκίνου του πνεύμονα. Έχει ευαισθησία για κεντρικής εντόπισης βλάβες στον πνεύμονα σε ποσοστό 88% και συνολική ευαισθησία για διάγνωση της περιφερικής νόσου που εκτιμάται ίση με 78% (21). Πέραν της διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα, χρησιμοποιείται στη σταδιοποίηση του, όσο και στην επανασταδιοποίηση του (18). Αυτή η επεμβατική διαδικασία μπορεί με αξιοπιστία να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, αποκτώντας αρκετό ιστό για ιστολογική εξέταση και ανάλυση βιοδεικτών (22). Με την ανάπτυξη νέων τεχνικών, όπως οι μέθοδοι σε συνδυασμό με το ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα (EBUS), το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκόπησης έχει διευρυνθεί, χάρη στη δυνατότητα λήψης διαβρογχικών βιοψιών από περιφερικές βλάβες και αρκετούς μεσοθωρακικούς (και πυλαίους) λεμφαδένες (22–24). Μια πρόσφατη τεχνική που απέδειξε τη χρησιμότητά της στη διάγνωση τόσο των ενδοβρογχικών όσο και των περιφερικών όγκων του πνεύμονα είναι η κρυοβιοψία (25,26). Από 2 μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, φάνηκε

ότι το διαγνωστικό εύρος της τεχνικής αυτής είναι $\geq 95\%$, όσον αφορά τους ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα (27,28).

Πίνακας 1. Διαγνωστικές ενδείξεις εύκαμπτης βρογχοσκόπησης

Σημεία και συμπτώματα πνευμονικής νόσου:	<ul style="list-style-type: none">• Αιμόπτυση• Σιγμός• Μονόπλευρος συριγμός• Βράγχος φωνής• Ανεξήγητος χρόνιος βήχας
--	--

Αξιολόγηση ύποπτων πνευμονικών λοιμώξεων:	<ul style="list-style-type: none">• Πνευμονία σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή• Μη ακτινογραφικά λυόμενη πνευμονία• Κοιλότητα στον πνεύμονα• Λοιμώξεις που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα• Υποψία ανθεκτικών μικροοργανισμών
---	--

Διάχυτες πνευμονικές νόσοι:	<ul style="list-style-type: none">• Μη καθορισμένη χρόνια διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια• Οξείες και υποξείες διάχυτη πυκνωτικές
-----------------------------	---

καταστάσεις

- Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία
- Πνευμονική νόσος σχετιζόμενη με φάρμακα
- Παρεγχυματική μάζα ή όζος

Γνωστή ή ύποπτη κακοήθεια:

- Ενδοβρογχική βλάβη
- Λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου ή πυλών
- Διήθηση αεραγωγού με αποτέλεσμα στένωση αυτών
- Πρώιμη διάγνωση κεντρικών καρκίνων πνεύμονα
- Σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση καρκίνου του πνεύμονα

Αξιολόγηση stent αεραγωγού

Αξιολόγηση καλοήθων νοσημάτων και

στενώσεων των αεραγωγών

Διάγνωση τραχειοοισοφαγικού συριγγίου

Παρακολούθηση μεταμόσχευσης πνεύμονα

Θερμική και χημική βλάβη των αεραγωγών

Επιβεβαίωση της θέσης του ενδοτραχειακού
σωλήνα

Βρογχοπλευρικό συρίγγιο

1.4 Ασφάλεια και επιπλοκές εύκαμπτης βρογχοσκόπησης

Γενικά, η βρογχοσκόπηση είναι αρκετά ασφαλής ως επέμβαση (18,22,23,29,30). Αυτό φάνηκε και σε μία μεγάλη μελέτη από την Ιαπωνική Εταιρία Ενδοσκόπησης Αναπνευστικού (Japan Society for Respiratory Endoscopy), στην οποία συμμετείχαν περισσότεροι από 10.000 ασθενείς και φάνηκε ότι το ποσοστό θνητότητας ήταν 0,004% (20). Δύο μελέτες έδειξαν ότι ηλικιωμένοι ασθενείς, ηλικίας ≥ 85 ετών με καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική εύκαμπτη βρογχοσκόπηση, είχαν ένα αποδεκτό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας τη διαδικασία ασφαλή και για τους ηλικιωμένους, οι οποίοι ήταν ηλικίας 85 ετών και άνω (31,32).

Παρά την ασφάλεια παρέχεται ως εξέταση, αυτό δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχουν επιπλοκές. Στο γενικό πληθυσμό, οι μείζονες επιπλοκές της απλής εύκαμπτης βρογχοσκόπησης έχουν συχνότητα 1 – 5% (18). Ως μείζονες επιπλοκές χαρακτηρίζονται η σοβαρή αιμορραγία των αεραγωγών, ο πνευμοθώρακας, η σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια (τύπου I ή II), οι αρρυθμίες, οι επιληπτικές κρίσεις, καθώς και η καρδιακή ανακοπή (18). Ενώ με τη διαβρογχική αναρρόφηση ή βιοψία υπό ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα (EBUS-TBNA/TBNA) το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 1,4 – 6% (33–35). Μια σπάνια όψιμη επιπλοκή είναι μια αναπνευστική λοίμωξη μετά τη βρογχοσκόπηση, η οποία εμφανίζεται σε μικρό ποσοστό. Φυσικά, αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ορισμένες κλινικές δοκιμές, όπως η AQUIRE, περιλαμβάνουν μόνο επιπλοκές που εμφανίζονται εντός 24 ωρών (34). Επομένως, οι όψιμες επιπλοκές, όπως οι αναπνευστικές λοιμώξεις μετά τη βρογχοσκόπηση, θα

είχαν χαθεί (34). Στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 2**) παρουσιάζονται οι πρώιμες επιπλοκές (εντός του πρώτου 24ώρου) από τη διαγνωστική εύκαμπτη βρογχοσκόπηση και το EBUS.

Πίνακας 2. Πρώιμες επιπλοκές (εντός πρώτου 24ώρου) διαγνωστικής εύκαμπτης βρογχοσκόπησης και EBUS

Μείζονες:

- Σοβαρή αιμορραγία αεραγωγών με ανάγκη παρέμβασης
- Πνευμοθώρακας
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I ή II
- Αρρυθμίες
- Καρδιοαναπνευστική ανακοπή
- Επιληψία

Ελάσσονες:

- Λαρυγγόσπασμος
- Βρογχόσπασμος
- Επίσταξη
- Παροδικός βράγχος φωνής
- Πυρετός
- Ναυτία
- Βήχας
- Ήπια αιμορραγία στους αεραγωγούς

1.5 Λοίμωξη αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση

Η επίπτωσή της κυμαίνεται από 0,22% έως 5,6% στο γενικό πληθυσμό (24,36–45). Αυτό το είδος λοίμωξης είναι κρίσιμο σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Δεν προκαλεί μόνο καθυστερήσεις στη θεραπεία κακοήθειας, αλλά και ακύρωση της θεραπείας του καρκίνου και θάνατο (24). Επιπλέον, η πνευμονική λοίμωξη μετά τη βρογχοσκόπηση μπορεί να επιδεινώσει τη λειτουργική κατάσταση (Performance Status, PS) του ασθενούς και έτσι να οδηγήσει σε αλλαγή αντικαρκινικής θεραπείας (36). Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του τύπου λοίμωξης σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα κυμαίνεται από 3% έως 6,3% σύμφωνα με τις αναφορές (36,39,42).

Ο ορισμός αυτού του τύπου λοίμωξης του αναπνευστικού είναι ασαφής στη βιβλιογραφία (42,43). Ορισμένοι συγγραφείς την ορίζουν μόνο με βάση τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν μετά τη βρογχοσκόπηση με ή χωρίς συμβατή ακτινολογική εικόνα λοίμωξης (37,38,42,44). Άλλοι συγγραφείς την ορίζουν ως το συνδυασμό των κλινικών συμπτωμάτων, με τους αυξημένους δείκτες φλεγμονής και τη συμβατή με την πνευμονία ακτινολογική εικόνα (24,36,39,40,45,46). Υπάρχει επίσης διαφωνία σχετικά με το χρονικό διάστημα από την ενδοσκόπηση, στο οποίο μπορεί να εμφανιστεί αυτή η μόλυνση. Ορισμένοι ερευνητές αξιολογούν την περίοδο των δύο εβδομάδων μετά τη διαγνωστική βρογχοσκόπηση. Μετά από αυτό το διάστημα, δεν θα ήταν λογικό να αποδοθούν μολυσματικές επιπλοκές στη διαδικασία (36,38,46). Άλλοι συγγραφείς θεωρούν ότι η μόλυνση μπορεί να συμβεί εντός ενός μήνα από τη διαδικασία (24,39,43). Η περίοδος του ενός μηνός δεν είναι

αυθαίρετη, αλλά μάλλον αντιστοιχεί στον ορισμό της μετεγχειρητικής πνευμονίας (47). Αξίζει να τονισθεί ότι σε μία μελέτη εξετάστηκε η πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας τις 3 πρώτες ημέρες από τη βρογχοσκόπηση (45), ενώ σε μία άλλη τις πρώτες 5 με 7 ημέρες μετά την ενδοσκόπηση αυτή (40). Τέλος, στην Νότια Κορέα, οι ερευνητές παρακολούθησαν τους ασθενείς τους για έως και 2 μήνες μετά την ενδοσκόπηση, και ανευρέθηκε ότι η διάγνωση των αναπνευστικών λοιμώξεων έγινε στις 8 ημέρες (διάμεση τιμή με IQR: 4 – 15) (44). Σύμφωνα με μελέτες ο μέσος χρόνος εμφάνισης αυτής της επιπλοκής μετά τη βρογχοσκόπηση έφτανε τις 8 ημέρες (36,43).

1.6 Είδη λοιμώξεων αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση

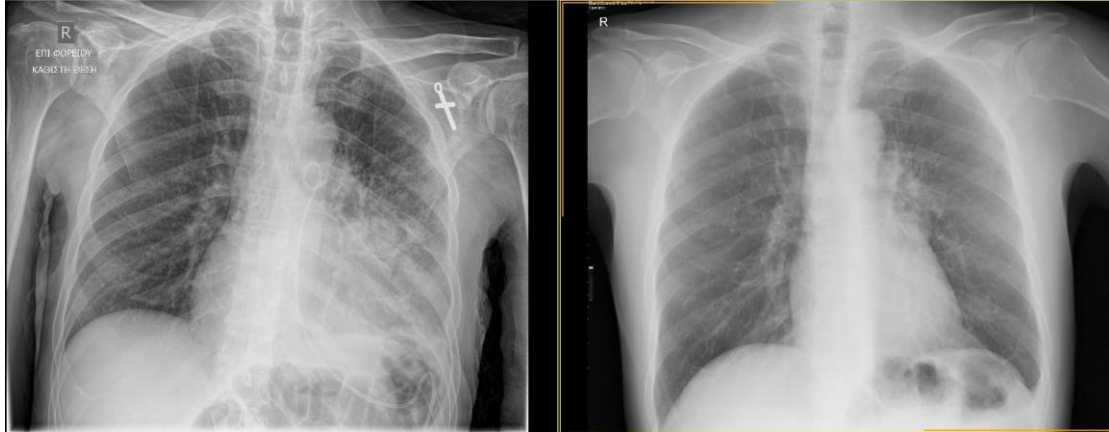
Έχουν περιγραφεί διαφορετικοί τύποι αναπνευστικών λοιμώξεων μετά τη βρογχοσκόπηση. (Πίνακας 3)

- Τυπική πνευμονία: Αυτή η αναπνευστική λοίμωξη ορίστηκε ως ένα νέο διήθημα ή πύκνωση γύρω από τη βλάβη στόχο (**Εικόνα 1**) (39).
- Μετα-αποφρακτική πνευμονία: Αυτή η λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος εντοπίζεται περιφερειακά της ενδοβρογχικής απόφραξης (39).
- Πνευμονικό απόστημα στον όγκο: Πρόσφατα αναπτυγμένη διήθηση γύρω από τη σκιά του όγκου που εξελίχθηκε σε πύκνωση, η οποία περιέχει περιοχή χαμηλής πυκνότητας (Low-density area, LDA) ή κοιλότητα (24,39).
- Πλευρίτιδα: Είναι υπεζωκοτική συλλογή με κυρίαρχο τύπο κυττάρων τα ουδετερόφιλα, με ελάχιστα πνευμονικά διηθήματα και χωρίς θετική βακτηριακή καλλιέργεια ή σχηματισμό πύου (**Εικόνα 2**) (24).
- Εμπύημα: Πύον στον υπεζωκοτικό χώρο (**Εικόνα 3**) (48,49).
- Μεσοθωρακίτιδα: Η μεσοθωρακίτιδα είναι μια σπάνια, αλλά σοβαρή λοίμωξη, που ορίζεται ως φλεγμονή των συνδετικών ιστών και δομών εντός του μεσοθωρακίου (50). Χρειάζεται περισσότερος χρόνος για την αναγνώριση αυτού του τύπου μολυσματικής επιπλοκής σε σύγκριση με την πνευμονία (44).

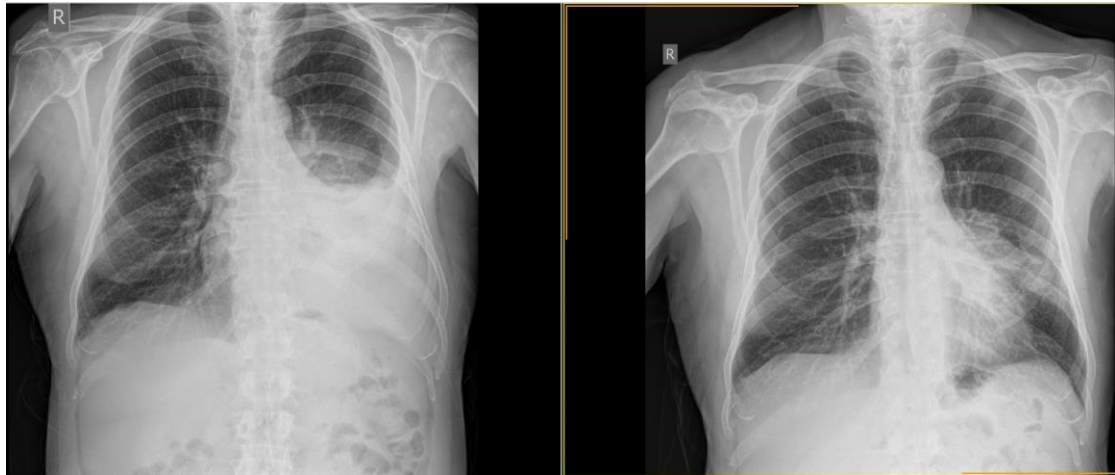
Πίνακας 3. Είδη λοιμώξεων αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση

Τύπος αναπνευστικής λοίμωξης μετά από βρογχοσκόπηση	Ορισμός λοίμωξης μετά από βρογχοσκόπηση
Τυπική πνευμονία	Ένα νέο διήθημα ή πύκνωση γύρω από τη βλάβη στόχο
Μετα-αποφρακτική πνευμονία	Η λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος εντοπίζεται περιφερειακά της ενδοβρογχικής απόφραξης
Πνευμονικό απόστημα στον όγκο	Πρόσφατα αναπτυγμένη διήθηση γύρω από τη σκιά του όγκου που εξελίχθηκε σε πύκνωση, η οποία περιέχει περιοχή χαμηλής πυκνότητας (Low-density area, LDA) ή κοιλότητα
Πλευρίτιδα	Υπεζωκοτική συλλογή με κυρίαρχο τύπο κυττάρων τα ουδετερόφιλα, με ελάχιστα πνευμονικά διηθήματα και χωρίς θετική βακτηριακή καλλιέργεια ή σχηματισμό πύου
Εμπύημα	Πύον στον υπεζωκοτικό χώρο
Μεσοθωρακίτιδα	Μία σπάνια, αλλά σοβαρή λοίμωξη, που ορίζεται ως φλεγμονή των συνδετικών ιστών και δομών εντός του μεσοθωρακίου

Εικόνα 1. Παρακάτω παρουσιάζεται στην αριστερή εικόνα, ασθενής με εικόνα πύκνωσης στη γλωσσίδα και αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό 2 ημέρες μετά τη βρογχοσκόπηση. Δεξιά είναι η ακτινογραφία του ίδιου ασθενή κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο.



Εικόνα 2. Στην αριστερή εικόνα διαπιστώνεται υπεζωκοτική συλλογή αριστερά (σύστοιχα της χωροκατακτητικής εξεργασίας) 12 ημέρες μετά τη βρογχοσκόπηση. Δεξιά παρατηρείται η ακτινογραφία του ίδιου ασθενούς προ της βρογχοσκόπησης με τη χωροκατακτητική εξεργασία στον αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό.



Εικόνα 3. Στην παρακάτω εικόνα 9 ημέρες μετά τη βρογχοσκόπηση σε κοιλοποιούμενη βλάβη αριστερού κάτω πνευμονικού λοβού διαπιστώνεται παροχτευτικός σωλήνας εντός της μερικώς εγκυστωμένης υπεζωκοτικής συλλογής περιφερικά κατά τη μεσότητα και το άνω ημιθωράκιο αριστερά, καθώς και παρουσία αέρα εντός αυτής. Διαπιστώνεται, επίσης, μερική έκπτωση του αριστερού πνεύμονα (αριστερού άνω πνευμονικού λοβού και γλωσσίδας).



1.7 Υπάρχοντα σκορ που προβλέπουν την πιθανότητα ανάπτυξης αναπνευστικής λοίμωξης μετά τη βρογχοσκόπηση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα

Με βάση τις έως τώρα μελέτες έχουν δημιουργηθεί δύο προβλεπτικά σκορ, καθένα από τα οποία περιλαμβάνει τρεις παραμέτρους (όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**).

Ο Takiguchi με τους συνεργάτες του ανέπτυξε ένα προβλεπτικό σκορ όσον αφορά την ανάπτυξη πνευμονίας μετά τη βρογχοσκόπηση. Αυτή η βαθμολογία ενσωμάτωσε τρεις παράγοντες: το ενεργό κάπνισμα ($p = 0,012$), την κεντρική θέση του πρωτοπαθούς όγκου στις αξονικές τομογραφίες θώρακος ($p = 0,049$) και την ηλικία ≥ 70 ετών ($p = 0,052$), με το τελευταίο να είναι ασθενέστερος προβλεπτικός παράγοντας ανάπτυξης πνευμονίας. Σε κάθε παράγοντα κινδύνου αποδόθηκε ένας βαθμός, με αποτέλεσμα συνολική βαθμολογία 3 βαθμών. Τα ποσοστά επίπτωσης της πνευμονίας μετά τη βρογχοσκόπηση ήταν ως εξής: 0% για βαθμολογία 0, 2,9%-3,7% για βαθμολογία 1 και 9,7%-13,4% για βαθμολογία ≥ 2 (42).

Αντίθετα, οι Shimoda et al. επινόησε μια διαφορετική προβλεπτική βαθμολογία για την ανάπτυξη πνευμονικών λοιμώξεων μετά τη βρογχοσκόπηση, η οποία περιελάμβανε τρεις παραμέτρους: Την παρουσία νέκρωσης και/ή κοιλότητας στον όγκο, διάμετρος όγκου ≥ 30 mm και λευκωματίνη ορού $< 4,0$ g/dL. Και πάλι, σε κάθε παράμετρο δόθηκε μια τιμή ενός βαθμού. Η βαθμολογία ≥ 2 ήταν η τιμή αποκοπής (cut off value), που παρουσίαζε ευαισθησία 70%, ειδικότητα 69,2% και λόγο πιθανοτήτων 5,21 (95% CI: 1,81–17,1). Χρησιμοποιήθηκε, τελικά, η αλβουμίνη ορού αντί των δεικτών φλεγμονής (αριθμός WBC > 6500

κύτταρα/mL ή επίπεδο CRP > 0,55 mg/dL) που ήταν, επίσης, παράγοντες κινδύνου σε αυτή τη μελέτη. Η ενσωμάτωση της λευκωματίνης ορού ως παραμέτρου οδήγησε σε υψηλότερη αναλογία πιθανοτήτων. Η βαθμολογία τουλάχιστον 2 αποδείχθηκε ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας για την ανάπτυξη αυτής της επιπλοκής (39).

Πίνακας 4. Τα δύο υπάρχοντα σκορ που προβλέπουν την πιθανότητα ανάπτυξης αναπνευστικής λοίμωξης μετά τη βρογχοσκόπηση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα

Πρώτος συγγραφέας	Παράγοντες κινδύνου	Odds ratio	95%CI	p-value
Shimoda et al. (2020)	Διάμετρος όγκου $\geq 30\text{mm}$	4.01	1.25 – 16.9	0.01
	Παρουσία νέκρωσης ή/και κοιλότητας στον όγκο	6.33	2.07 – 18.5	<0.001
	Λευκωματίνη ορού < 4.0mg/dl	3.50	1.22 – 11.4	0.01
Takiguchi et al. (2017)	Ενεργός καπνιστής	4.2	1.4 – 12.8	0.012
	Κεντρικός όγκος στη CT θώρακος	3.0	1.004 – 9.1	0.049
	Ηλικία ≥ 70 έτη	3.4	0.99 – 11.4	0.052

CT: Αξονική τομογραφία (Computed Tomography)

2. Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Ασθενείς

Η μελέτη μας ήταν μια αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη ασθενών – μαρτύρων και διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις κατευθυντήριες γραμμές και τους κανονισμούς της επιτροπής δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου (Π.Γ.Ν.) «ΑΤΤΙΚΟΝ», η οποία ενέκρινε τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένης της παραίτησης από ενημερωμένη συγκατάθεση για αναδρομική συλλογή δεδομένων και προσδιορισμένη ανάλυση. Τα δεδομένα από τα ιατρικά αρχεία ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική εύκαμπτη βρογχοσκόπηση από τον Ιανουάριο του 2022 έως τον Απρίλιο του 2023 στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο (Π.Γ.Ν.) «ΑΤΤΙΚΟΝ», συλλέχθηκαν αναδρομικά.

Τα κριτήρια ένταξης αφορούσαν νοσηλευόμενους ασθενείς τουλάχιστον 18 ετών και άνω που υποβλήθηκαν σε οποιοδήποτε είδος διαγνωστικής εύκαμπτης βρογχοσκόπησης (απλή ή EBUS) από την οποία προέκυψε κυτταρολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, καθώς και νοσηλευόμενους ασθενείς με ήδη γνωστό ιστορικό πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση για σταδιοποίηση ή επανασταδιοποίηση της νόσου.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ήδη ενεργό λοίμωξη αναπνευστικού τη στιγμή που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση, ασθενείς που εμφάνισαν λοίμωξη αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση και δεν είχαν ιστορικό πρωτοπαθούς νεοπλασίας του πνεύμονα, ασθενείς

νοσηλευόμενοι σε ΜΕΘ, εξωτερικοί ασθενείς, καθώς και αυτοί από τους ιατρικούς φακέλους των οποίων έλλειπαν πληροφορίες.

Τα κλινικοπαθολογικά δεδομένα εξήχθησαν αναδρομικά από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών στο ίδρυμά μας. Μεταξύ 184 νοσηλευόμενων ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική εύκαμπτη βρογχοσκόπηση στο προαναφερθέν χρονικό διάστημα αναλύθηκαν τα δεδομένα 182 ασθενών, λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού από τη μελέτη.

2.2 Συλλογή δεδομένων

Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τα συμπτώματα, τα εργαστηριακά δεδομένα, τα ακτινολογικά, τα βρογχοσκοπικά ευρήματα, τα ιστοπαθολογικά αποτελέσματα και άλλα σχετικά ευρήματα (Εικόνα 2). Ως νυν-καπνιστής χαρακτηρίστηκε κάποιος που έχει καπνίσει περισσότερα από 100 τσιγάρα στη ζωή του και έχει καπνίσει τις τελευταίες 28 ημέρες.

Χαρακτηρίσαμε ως «κεντρικό όγκο», τον όγκο που εμπλέκεται σε < 2 cm του βρογχικού δέντρου ή κοντά στον μεσοθωρακικό ή περικαρδιακό υπεζωκότα και περικλείει την τρόπιδα, τον δεξιό και τον αριστερό κύριο βρόγχο και το βρογχικό δέντρο μέχρι τον τμηματικό βρόγχο με βάση την πολυκεντρική μελέτη (RTOG) 0236.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα έγινε σύμφωνα με την 8η έκδοση της ταξινόμησης TNM.

Χρησιμοποιήθηκαν τα βρογχοσκόπια (PENTAXEB19-J10, EBUS PENTAXEB19-J10U) στη μελέτη. Η διαδικασία εκτελέστηκε από δύο ή περισσότερους έμπειρους ειδικούς πνευμονολόγους.

Ο κορεσμός του οξυγόνου ήταν υπό συνεχή παρακολούθηση με παλμική οξυμετρία, με τον κορεσμό στόχο του οξυγόνου να είναι >90% κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Λιδοκαΐνη (2%) εφαρμόστηκε τοπικά στους ανώτερους αεραγωγούς πριν από τη χορήγηση μέθης. Για την καταστολή κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης, οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης με/χωρίς φεντανύλη. Κάθε βρογχοσκόπος αποφάσιζε ποιες διαδικασίες θα χρησιμοποιήσει από τις παρακάτω: Βρογχοκυψελιδική πλύση (BAL), βρογχικό βούρτσισμα (brushing), ενδοβρογχική βιοψία (EBB), συμβατική διαβρογχική βιοψία (TBB), διαβρογχική αναρρόφηση με βελόνα με χρήση ενδοβρογχικού υπερηχογραφήματος (EBUS-TBNA), διαβρογχική βιοψία με χρήση ενδοβρογχικού υπερηχογραφήματος (EBUS-TBNB), διαοισοφαγική βρογχοσκοπική αναρρόφηση με λεπτή βελόνα υπό την καθοδήγηση υπερήχων (EUS-B-FNA), διαοισοφαγική βρογχοσκοπική βιοψία υπό την καθοδήγηση υπερήχων (EUS-B-FNB). Τουλάχιστον 5 βιοψίες ελήφθησαν επανειλημμένα για παθολογική εξέταση.

Αντιμικροβιακά που χορηγήθηκαν πριν από την έναρξη της λοίμωξης αναπνευστικού χαρακτηρίστηκαν ως προφυλακτικά.

2.3 Ορισμός λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση

Σε αυτή τη μελέτη, ως λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση ορίστηκε ο συνδυασμός της συμβατής κλινικής εικόνας (παρατεταμένο εμπύρετο για > 24 ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση, εμφάνιση ξηρού βήχα ή παραγωγικού με πυώδη απόχρεμψη, δύσπνοια) με εργαστηριακή επιδείνωση (αύξηση λευκών ή λευκοπενία, αύξηση CRP) και αντίστοιχη ακτινολογική επιβεβαίωση, η οποία οδήγησε στη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για τουλάχιστον 5 ημέρες. Ως περίοδος εμφάνισης της λοίμωξης αναπνευστικού μετά τη βρογχοσκόπηση ορίστηκε το διάστημα μετά το 1^ο 24ωρο από αυτήν έως και 2 εβδομάδες μετά.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Η μέση τιμή θα χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Για την περιγραφή συνεχών μεταβλητών θα χρησιμοποιηθούν απόλυτες τιμές και αντίστοιχες συχνότητες (%). Για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U test, ενώ για τις ποιοτικές μεταβλητές το Fisher's exact test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στην R.

3. Αποτελέσματα

Συνολικά 184 ασθενείς διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα μέσω της εξέτασης της βρογχοσκόπησης στο Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» την περίοδο Ιανουάριος 2022 – Απρίλιος 2023. Λόγω ελλείψεων στους φακέλους 2 ασθενών, εντάξαμε 182 ασθενείς στη μελέτη μας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 7 ασθενείς (3,9%) ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού ως επιπλοκή της διαγνωστικής βρογχοσκόπησης (γκρουπ λοίμωξης) και 175 ασθενείς εντάχθηκαν στο γκρουπ μη λοίμωξης, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 5**.

Η μέση ηλικία στο γκρουπ λοίμωξης ήταν τα 67,1 έτη και το 57,1% ήταν άνδρες. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές στατιστικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία [μέση τιμή (εύρος): 67,1 έτη (55 – 83) έναντι 71,7 έτη (53 – 86), $p=0.24$], το φύλο [θήλυ: $n=3$ (42,9%) έναντι $n=31$ (17,7%), $p=0.12$], το δείκτη μάζας σώματος (Body mass index, BMI) [μέση τιμή (εύρος): 28,6 (21,9 – 35,2) έναντι 25,4 (19,6 – 34,6), $p=0.38$], την καπνιστική συνήθεια [ενεργοί καπνιστές: $n=4$ (57,1%) έναντι $n=101$ (57,7%), $p=0.33$]. Εξετάζοντας τις συννοσηρότητες των δύο γκρουπ, δεν διαπιστώθηκε στην ομάδα των ατόμων που ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας υπερηχογραφικά τεκμηριωμένο, καθώς και ιστορικό διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας (ΔΔΠ), χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, κακοήθειας ή αυτοανοσίας. Αντιθέτως, φάνηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση ήταν κυρίως ασθενείς με Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [ΧΑΠ, $n=6$ (85,7%) έναντι $n=75$ (42,9%), $p=0.046$]. Επίσης, άλλο σημαντικό στοιχείο από το ιστορικό των ασθενών αναδείχθηκε η πρόσφατη νοσηλεία για SARS-CoV-2 τον τελευταίο μήνα πριν υποβληθούν

σε διαγνωστική βρογχοσκόπηση για ιστολογική τεκμηρίωση του καρκίνου του πνεύμονα [n=3 (42,9%) έναντι n=19 (10,9%), p=0.04]. Όσον αφορά το Charlson Comorbidity index δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών [μέση τιμή (εύρος): 10 (8 – 13) έναντι 8 (3 – 12)], το οποίο όμως είχε αυξημένη τιμή και στις 2 ομάδες.

Η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας του καρκίνου και ο ιστολογικός τύπος δεν ανέδειξε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων. Αξίζει να τονιστεί ότι όλοι οι ασθενείς στο γκρουπ των λοιμώξεων ήταν σταδίου IV για τους ΜΜΚΠ και εκτεταμένου σταδίου για τους ΜΚΠ. Το στάδιο IV των ΜΜΚΠ ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων [n=6 (100%) έναντι n=67 (52,7%), p=0.03]. Από τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας θώρακος, διαπιστώθηκε ότι το εμφύσημα ήταν συχνότερο στην ομάδα των ασθενών [n=6 (85,7%) έναντι n=75 (42,9%), p=0.046]. Αντιθέτως, δεν διαπιστώθηκε σημαντική στατιστική διαφορά στα άλλα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας όπως η ίνωση, η υπεζωκοτική συλλογή, αλλά και στην παρουσία κοιλότητας/νέκρωσης της βλάβης [n=2 (28,6%) έναντι n=11 (6,3%), p=0.08].

Επίσης, όσον αφορά την ίδια τη βρογχοσκόπηση, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο γκρουπ όσον αφορά στη διάρκεια της βρογχοσκόπησης, το πόσες ημέρες μετά την εισαγωγή του υποβλήθηκε στην ελάχιστη αυτή επεμβατική διαδικασία, στο είδος της αναισθησίας που του χορηγήθηκε (μιδαζολάμη με/χωρίς φεντανύλη), καθώς και στο είδος της βρογχοσκόπησης στην οποία υποβλήθηκε (BAL, brushing, ενδοβρογχικές βιοψίες, διαβρογχικές βιοψίες, EBUS-TBNA/TBNB, EUS-FNA/FNB). Η διάρκεια της βρογχοσκόπησης ήταν σαφώς μεγαλύτερη, όσον

αφορά τα λεπτά της εξέτασης [μέση τιμή ασθενών 42 λεπτά έναντι μαρτύρων 27.9 λεπτά, $p=0.07$], αλλά αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το 42.9% των βρογχοσκοπήσεων ήταν με ενδοβρογχικό υπέρηχο (EBUS) στην ομάδα των ασθενών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα μαρτύρων ήταν μόλις 22.9%, χωρίς όμως να διαπιστώνεται ούτε εδώ σημαντική στατιστική διαφορά ($p=0.38$). Αξίζει να τονισθεί ότι δεν εξετάσθηκε το βάθος της καταστολής του ασθενούς με κάποιο από τα υπάρχοντα σκορ. Να σημειωθεί, επίσης, ότι κανένας ασθενής από την ομάδα ανάπτυξης λοίμωξης δεν υποβλήθηκε σε brushing. Από τα ευρήματα της βρογχοσκόπησης, φάνηκε ότι η παρουσία ενδοβρογχικής βλάβης με μερική απόφραξη $\geq 50\%$ και αδυναμία περαιτέρω προώθησης του βρογχοσκοπίου (**Εικόνα 4**) ήταν συχνότερη στο γκρουπ των ασθενών, παρά αυτό των μαρτύρων [$n=2$ (28,6%) έναντι $n=7$ (4%), $p=0.04$]. Δεν διαπιστώθηκε στο γκρουπ λοιμώξεων άτομο με πλήρη απόφραξη του βρόγχου από τη βλάβη (**Εικόνα 5**). Αξίζει να τονισθεί ότι δεν εξετάστηκε σε ποια γενιά βρόγχου διαπιστώθηκε το ενδοσκοπικό εύρημα (κύριο, λοβαίο, τμηματικό, υποτμηματικό).

Επίσης, από τις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών πριν υποβληθούν σε βρογχοσκόπηση φάνηκε ότι η παρουσία αυξημένων λευκοκυττάρων στο αίμα του ασθενούς (WBCs) ήταν συχνότερη στην ομάδα των ασθενών [μέση τιμή (εύρος): 14.82 K/ μ L (6.39 – 20.80) έναντι 8.67 K/ μ L (3.67 – 14.60), $p=0.005$]. Τέλος, δεν διαπιστώθηκε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των 2 γκρουπ, όσον αφορά την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών πριν τη διαδικασία της βρογχοσκόπησης [$n=4$ (57,1%) έναντι $n=90$ (51,4%), $p=1.00$].

Ο **Πίνακας 6** δείχνει στοιχεία για τη λοίμωξη των ασθενών, η οποία αναπτύχθηκε μετά από τη βρογχοσκόπηση. Από τους 7 ασθενείς (100%), 5

(71,4%) ανέπτυξαν πνευμονία και 2 (28,6%) παραπνευμονική συλλογή, μία εκ των οποίων ήταν εμπύημα. Τρεις από τους πέντε ασθενείς που ανέπτυξαν πνευμονία, είχαν νοσηλευτεί για λοίμωξη COVID-19 τον τελευταίο μήνα. Δεν διαπιστώθηκε απόστημα στον πνεύμονα, είτε μεσοθωρακίτιδα. Το χρονικό διάστημα από τη βρογχοσκόπηση έως την εμφάνιση συμπτωμάτων ήταν κατά μέσο όρο 5 ημέρες με εύρος (1 – 12 ημέρες). Απομονώθηκε μικρόβιο μόνο σε έναν ασθενή (14,3%) σε καλλιέργεια πτυέλων και αιμοκαλλιέργεια και το μικρόβιο αυτό ήταν *Acinetobacter baumannii*. Από τους 7 ασθενείς, ένας ασθενής κατέληξε (14,3%), δίχως να λάβει αντικαρκινική θεραπεία. Δύο ασθενείς (28,6%) δεν έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία, λόγω πτωχής λειτουργικής κατάστασης (Performance status, PS), η οποία προϋπήρχε όμως και πριν τη διενέργεια της βρογχοσκόπησης. Σε κανέναν ασθενή δεν άλλαξε η λειτουργική κατάσταση μετά τη διαδικασία της βρογχοσκόπησης. Τέλος, 4 ασθενείς (57,1%) έλαβαν ειδική θεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα με καθυστέρηση 20 ημέρες κατά μέσο όρο (και εύρος 13 – 26) σε σχέση με το γκρουπ των μαρτύρων.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη

Χαρακτηριστικά ασθενών	Λοίμωξη μετά από βρογχοσκόπηση	Χωρίς λοίμωξη μετά από βρογχοσκόπηση	p-value
	n = 7 (3.9%)	n = 175 (96.1%)	
Φύλο, n (%)	Θήλυ 3 (42.9%) Αρρεν 4 (57.1%)	31 (17.7%) 144 (82.3%)	0.12
Ηλικία, μέση (εύρος), έτη	67,1 (55 – 83)	71,7 (53 – 86)	0.24
BMI, μέση (εύρος), kg/m ²	28,6 (21,9 – 35,2)	25,4 (19,6 – 34,6)	0.38
Κάπνισμα, n (%)	Ενεργοί 4 (57.1%) Πρώην 2 (28.6%) Μη καπνιστές 1 (14.3%)	101 (57.7%) 68 (38.9%) 6 (3.4%)	0.33
Νοσηλεία για COVID-19 τον τελευταίο	3 (42.9%)	19 (10.9%)	0.04

μήνα, n				
(%)				
Συννοσηρ	ΑΥ, n (%)	3 (42.9%)	98 (56%)	0.70
ότητες, n	ΣΔ, n (%)	2 (28.6%)	73 (41.7%)	0.70
(%)	ΚΑ, n (%)	0 (0%)	45 (25.7%)	0.20
	Έμφραγμα	1 (14.3%)	22 (12.6%)	1.00
	μυοκαρδίου, n			
	(%)			
	ΧΑΠ, n (%)	6 (85.7%)	75 (42.9%)	0.046
	ΔΔΠ, n (%)	0 (0%)	29 (16.6%)	0.60
	ΧΑΑ, n (%)	2 (28.6%)	9 (9.7%)	0.06
	ΧΝΝ, n (%)	0 (0%)	10 (5.7%)	1.00
	Εγγεφαλική	0 (0%)	22 (12.6%)	1.00
	αγγειακή νόσος,			
	n (%)			
	Κακοήθεια, n	0 (0%)	44 (25.1%)	0.20
	(%)			
	Αυτοάνοση	0 (0%)	15 (8.6%)	1.00
	νόσος, n (%)			
	Άλλες, n (%)	1 (4.3%)	80 (45.7%)	0.13
CCI, μέση		10 (8 – 13)	8 (3 -12)	0.18
(εύρος)				
Χωροκατα	ΔΑΛ, n (%)	0 (0%)	75 (42.9%)	0.04
κτητική	ΔΜΛ, n (%)	0 (0%)	15 (8.6%)	1.00
εξεργασία,	ΔΚΛ, n (%)	0 (0%)	8 (4.6%)	1.00

n (%)	ΑΑΛ, n (%)	4 (57.1%)	47 (26.9%)	0.10
	ΑΚΛ, n (%)	3 (42.9%)	30 (17.1%)	0.11
	Δ ≥ 3εκ. , n (%)	5 (71.4%)	152 (86.9%)	0.25
	Κεντρική εντόπιση στη CT, n (%)	5 (71.4%)	109 (62.3%)	1.00
Ευρήματα στη CT, n (%)	Εμφύσημα, n (%)	6 (85.7%)	75 (42.9%)	0.046
	Ίνωση, n (%)	0 (0%)	29 (16.6%)	0.60
	Υπεζωκοτική συλλογή, n (%)	4 (57.1%)	53 (30.3%)	0.21
	Κοιλότητα/Νέκρ ωση στη βλάβη, n (%)	2 (28.6%)	11 (6.3%)	0.08
Ενδοβρογ χοσκοπικό εύρημα, n (%)	Οίδημα βλεννογόνου, n (%)	1 (14.3%)	41 (23.4%)	1.00
	Διήθηση βλεννογόνου, n (%)	1 (14.3%)	93 (53.1%)	0.06
	Ενδοβρογχική βλάβη με μερική απόφραξη < 50%, n (%)	1 (14.3%)	11 (6.3%)	0.38
	Ενδοβρογχική	2 (28.6%)	7 (4%)	0.04

	βλάβη με μερική απόφραξη ≥ 50%			
	Ενδοβρογχική βλάβη με πλήρη απόφραξη	0 (0%)	15 (8.6%)	1.00
Βρογχοσκόπηση, n (%)	Διενέργεια βρογχοσκόπησης μετά την εισαγωγή, μέση τιμή (εύρος), ημέρες	7.3 (2 – 26)	7.3 (0 – 24)	0.72
	Διάρκεια βρογχοσκόπησης, μέση τιμή (εύρος), λεπτά	42 (15 – 70)	27.9 (10 – 90)	0.07
	Μιδαζολάμη, n (%)	7 (100%)	175 (100%)	1.00
	Φεντανύλη, n (%)	3 (42.9%)	135 (77.1%)	0.06
	Βρογχικές εκκρίσεις, n (%)	7 (100%)	175 (100%)	1.00
	BAL, n (%)	1 (14.3%)	10 (5.7%)	0.36
	Brushing, n (%)	0 (0%)	65 (37.1%)	0.05
	Ενδοβρογχικές	6 (85.7%)	85 (48.5%)	0.12

	βιοψίες, n (%)			
	Διαβρογχικές	0 (0%)	40 (22.9%)	0.35
	βιοψίες, n (%)			
	EBUS	3 (42.9%)	40 (22.9%)	0.36
	TBNA/TBNB, n (%)			
	EUS-B-	1 (14.3%)	15 (8.5%)	0.48
	FNA/FNB, n (%)			
Εργαστηρι	WBCs, μέση	14.82 (6.39 –	8.67 (3.67 –	0.005
ακά	(εύρος), Κ/μL	20.80)	14.60)	
δεδομένα	Alb, μέση	3.7 (2.9 – 4.3)	3.8 (2.7 –	0.26
προ	(εύρος), g/dl		4.7)	
βρογχοσκ	CRP, μέση	76.2 (3.02 –	21.3 (3.19 –	0.11
όπησης	(εύρος), mg/L	263)	88.7)	
Ιστολογικό	Αδενοκαρκίνωμ	3 (42.8%)	75 (42.9%)	1.00
ς τύπος	α, n (%)			
	Πλακώδες, n (%)	3 (42.9%)	52 (29.7%)	0.43
	ΜΚΠ, n (%)	1 (14.3%)	48 (27.4%)	0.68
Στάδιο	I σε ΜΜΚΠ, n (%)	0° (0%)	0* (0%)	1.00
	II σε ΜΜΚΠ, n (%)	0° (0%)	25* (19.7%)	0.59
	III σε ΜΜΚΠ, n (%)	0° (0%)	35* (27.6%)	0.34

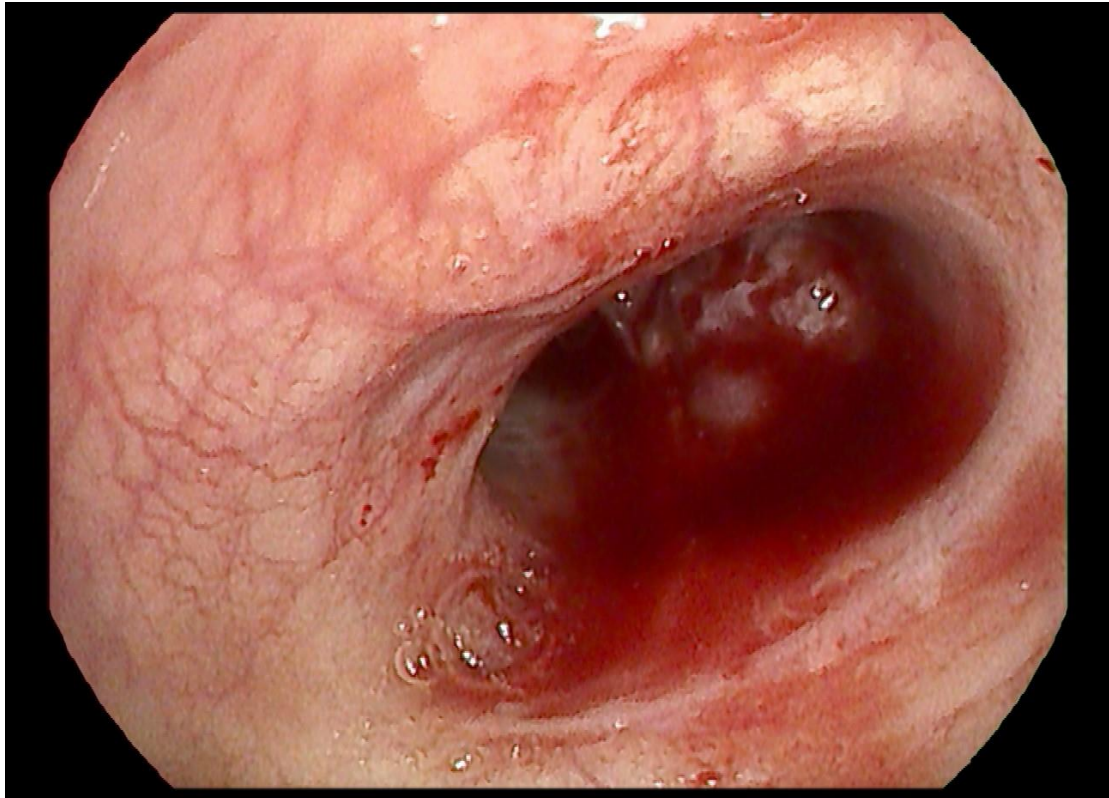
IV σε ΜΜΚΠ, n (%)	6 ^ο (100%)	67* (52.7%)	0.03
Περιορισμένο σε ΜΚΠ, n (%)	0 ^β (0%)	25 ⁺ (52.1%)	0.49
Εκτεταμένο σε ΜΚΠ, n (%)	1 ^β (100%)	23 ⁺ (47.9%)	0.49
Προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής, n (%)	4 (57.1%)	90 (51.4%)	1.00

ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΔΔΠ: Διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια, ΧΑΑ: Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος, CCI: Charlson Comorbidity Index, ΔΑΛ: Δεξιός άνω πνευμονικός λοβός, ΔΜΛ: Δεξιός μέσος πνευμονικός λοβός, ΔΚΛ: Δεξιός κάτω πνευμονικός λοβός, ΑΑΛ: Αριστερός άνω πνευμονικός λοβός, ΑΚΛ: Αριστερός κάτω πνευμονικός λοβός, Δ: Διάμετρος, CT: Αξονική τομογραφία, BAL: Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, Brushing: Λήψη κυτταρολογικού υλικού με χρήση βούρτσας, EBUS TBNA/TBNB: Ενδοβρογχική αναρρόφηση/βιοψία διαβρογχικής βελόνης καθοδηγούμενη από υπερήχους, EUS-B-FNA/FNB: Αναρρόφηση/βιοψία δια λεπτής βελόνης καθοδηγούμενη υπό βρογχοσκοπικό υπέρηχο δια του οισοφάγου, WBCs: Λευκά αιμοσφαίρια, Alb: Αλβουμίνη,

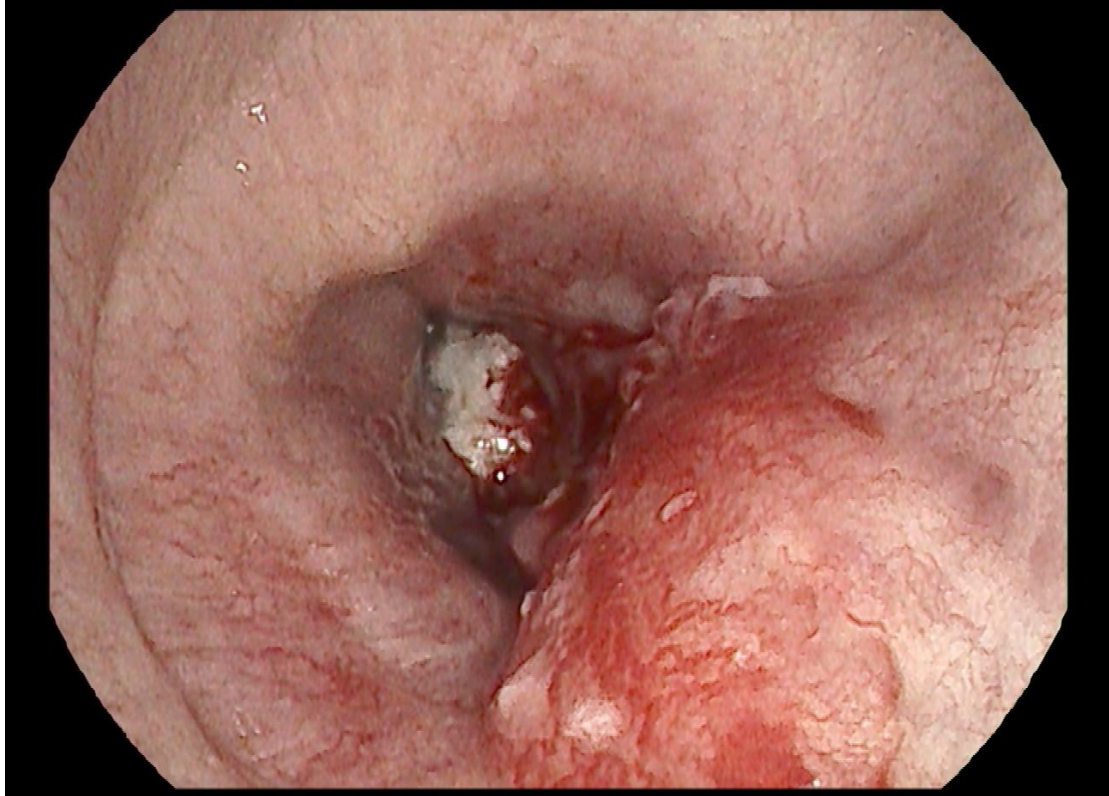
CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΜΚΠ: Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα,
ΜΜΚΠ: Μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα.

*αφορά τους ασθενείς με ΜΜΚΠ που δεν ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού και είναι 127, + αφορά τους ασθενείς με ΜΚΠ που δεν ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού και είναι 48, ° αφορά τους ασθενείς με ΜΜΚΠ που ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού και είναι 6, β αφορά τους ασθενείς με ΜΚΠ που ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού και είναι 1

Εικόνα 4. Στην παρακάτω εικόνα διαπιστώνεται ενδοβρογχική βλάβη με σχεδόν ολική απόφραξη του οπίσθιου και κορυφαίου του δεξιού άνω πνευμονικού λοβού ($\geq 50\%$ απόφραξη του βρόγχου) και αδυναμία περαιτέρω προώθησης του βρογχοσκοπίου. Η παρουσία αιμορραγίας είναι μετά τη λήψη ενδοβρογχικών βιοψιών από τη βλάβη.



Εικόνα 5. Στην παρακάτω εικόνα διαπιστώνεται διήθηση βλεννογόνου στην είσοδο του διάμεσου βρόγχου με παρουσία νέκρωσης και πλήρη απόφραξή του.



Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά ασθενών γκρουπ λοίμωξης όσον αφορά την επιπλοκή της βρογχοσκόπησης

Χαρακτηριστικά	Λοίμωξης	Γκρουπ ασθενών που ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού μετά τη βρογχοσκόπηση N = 7 (100%)
Είδος λοίμωξης, n (%)	Πνευμονία	5 (71,4%)
	Παραπνευμονική συλλογή	2 (28,6%)
Χρονικό διάστημα εμφάνισης συμπτωμάτων λοίμωξης μετά από βρογχοσκόπηση, ημέρες, μέση τιμή (εύρος)		5 (1 – 12)
Μικρόβιο που απομονώθηκε, n (%)	Acinetobacter baumannii	1 (14,3%)
Καθυστέρηση έναρξης θεραπείας, n (%)		4 (57,1%)
Διάρκεια καθυστέρησης θεραπείας, μέση (εύρος), ημέρες		20 (13 – 26)
Δεν έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία, λόγω πτωχού PS πριν τη διενέργεια		2 (28,6%)

βρογχοσκόπησης, n (%)	
Δεν έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία, λόγω επιδείνωσης PS, n (%)	0 (0%)
Θάνατος κατά τη νοσηλεία, n (%)	1 (14,3%)

PS: Performance status, λειτουργική κατάσταση ασθενούς.

4. Συζήτηση

Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη ασθενών – μαρτύρων αναγνωρίσαμε τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα απεικονιστικά δεδομένα και τα βρογχοσκοπικά ευρήματα μεταξύ της ομάδας των ασθενών με λοίμωξη αναπνευστικού μετά από διαγνωστική βρογχοσκόπηση και της ομάδας των μαρτύρων. Αναγνωρίσαμε ως παράγοντες κινδύνου αυτής της επιπλοκής την πρόσφατη νοσηλεία ασθενούς (τον τελευταίο μήνα) για λοίμωξη COVID-19 (OR: 6.16, 95% CI: 1.28 – 29.63, $p=0.01$), το ατομικό ιστορικό ΧΑΠ (OR: 8, 95% CI: 0.94 – 67.86, $p=0.03$), την παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία (OR: 8, 95% CI: 0.94 – 67.86, $p=0.03$), την παρουσία ενδοβρογχικής βλάβης κατά τη βρογχοσκόπηση, η οποία προκαλεί μερική απόφραξη $\geq 50\%$ του βρόγχου με περαιτέρω αδυναμία προώθησης του βρογχοσκοπίου (OR: 9.6, 95% CI: 1.58 – 58.41, $p<0.01$), όπως φαίνονται στον **Πίνακα 7**. Σε σύγκριση με τις ήδη υπάρχουσες 3 μελέτες που έχουν μελετήσει τους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση, διαπιστώθηκαν κατά βάση διαφορετικά αποτελέσματα (36,39,42).

Στη δική μας μελέτη, η επιπλοκή της λοίμωξης αναπνευστικού διαπιστώθηκε στο 3,9% των περιπτώσεων, ποσοστό σύμφωνο με τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα (36,39,42). Ο ακριβής μηχανισμός ανάπτυξης λοίμωξης μετά τη βρογχοσκόπηση δεν έχει διευκρινιστεί. Η πιο κοινή θεωρία είναι ότι τα βακτήρια που εντοπίζονται στη στοματική κοιλότητα ή στον ανώτερο αεραγωγό μπορούν να εισαχθούν στον κατώτερο αεραγωγό με τη βρογχοσκόπηση (24,37,38,40,44,49,51,52). Σύμφωνα με μελέτες και αναφορές περιστατικών, τα μικρόβια που υπάρχουν φυσιολογικά στο στοματοφάρυγγα και είναι υπεύθυνα για λοιμώξεις του αναπνευστικού μετά τη

βρογχοσκόπηση περιλαμβάνουν Streptococcus, Peptococcus, Staphylococcus, Moraxella, Neisseria είδη, Haemophilus influenzae και αναερόβια βακτήρια όπως Carboxyphaga είδη (36,39,51). Ακόμη και κάτω από το αυστηρό πρωτόκολλο αποστείρωσης της πλύσης του βρογχοσκοπίου, ένα βρογχοσκόπιο με προσκολλημένους μικροοργανισμούς θα μπορούσε να προκαλέσει μόλυνση κατά τη βρογχική δειγματοληψία. Όμως, 2 άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι περισσότερες από αυτές τις επιπλοκές, πιθανότατα, δεν σχετίζονται με τη βακτηριακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα (24). Καθώς, ένας ασθενής νοσηλεύεται και στις περισσότερες περιπτώσεις λαμβάνει αντιμικροβιακή αγωγή, χωρίς καθαρή κλινική ένδειξη ύπαρξης λοίμωξης, η φυσιολογική βακτηριακή του χλωρίδα αλλάζει και είναι εύκολο να αποικιστεί με κάποιο Gram αρνητικό μικροοργανισμό (53). Από τη δική μας μελέτη αναγνωρίστηκε μόνο σε μία περίπτωση το παθογόνο μικρόβιο, τόσο σε καλλιέργεια πτυέλων, όσο και σε αιμοκαλλιέργειες και αυτό ήταν ένας αερόβιος Gram αρνητικός βάκιλλος, το *Acinetobacter baumannii*.

Στη μελέτη μας, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν στην αξονική τομογραφία εμφύσημα και ήταν ασθενείς με ΧΑΠ είχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λοιμώδη επιπλοκή μετά τη διαγνωστική βρογχοσκόπηση. Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η επιφάνεια του βλεννογόνου του πνεύμονα εκτίθεται συνεχώς σε μικροβιακά παθογόνα που έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού σε ευαίσθητους ξενιστές. Ο κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονίας μπορεί να σχετίζεται με παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τον ξενιστή, όσο και με αλλαγές στο μικροβίωμα που επιτρέπουν, έτσι, αυξημένη παρουσία παθογόνων οργανισμών στους αεραγωγούς. Οι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στο να αναπτύξουν

πνευμονία με βάση τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, όπως η χρόνια βρογχίτιδα με επίμονη παραγωγή βλέννας. Ειδικότερα, η παρουσία βακτηρίων στον αεραγωγό, τόσο σε σταθερή ΧΑΠ, όσο και κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων έχει συσχετιστεί με αυξημένη φλεγμονή και με μειωμένες ανοσιακές αποκρίσεις του ξενιστή (54). Ίσως, σε αυτό παίζει ρόλο, στο ότι ακόμη κάποια ασθενείς με ΧΑΠ λαμβάνουν κατ' οίκον εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, τα οποία αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη πνευμονίας (55). Στη δική μας μελέτη δεν εξετάστηκε το αν η βαρύτητα της ΧΑΠ, όσο και η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών κατ' οίκον έπαιξε ρόλο στην εμφάνιση αυτού του είδους λοίμωξης.

Η καπνιστική κατάσταση (ενεργοί καπνιστές, πρώην καπνιστές, μη καπνιστές), όμως, δεν διαπιστώθηκε ως παράγοντας κινδύνου τόσο στη δική μας μελέτη, όπως και στις μελέτες των Shimizu et al. και Shimoda et al (36,39). Το κάπνισμα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα προκαλεί φλεγμονή/οίδημα του βλεννογόνου και διακυβεύει την κάθαρση των αεραγωγών από το βλεννογόνο (42). Αν και το κάπνισμα μπορεί άμεσα ή έμμεσα να προκαλέσει την πνευμονία μετά τη βρογχοσκόπηση, ο ακριβής ρόλος του είναι ακόμα άγνωστος και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αξιολογηθεί ο ρόλος του ως παράγοντα κινδύνου για πνευμονική λοίμωξη μετά τη βρογχοσκόπηση.

Από τα εργαστηριακά δεδομένα, αναδείχθηκε πως τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια στο αίμα των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα προδιαθέτουν σε λοίμωξη αναπνευστικού μετά την ενδοσκόπηση. Το εύρημα αυτό διαπιστώθηκε και στη μελέτη του Shimoda et al (39). Έχει φανεί ότι οι αυξημένοι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) παίζουν ρόλο στις

ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διεργασίες της παθογένεσης του καρκίνου του πνεύμονα (56).

Σε καμία από τις 3 υπάρχουσες μελέτες δεν εξετάστηκε το αν η προηγούμενη νοσηλεία για SARS-CoV-2 αποτελούσε παράγοντα κινδύνου της επιπλοκής αυτής. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη αναδρομική μελέτη παρατήρησης από 15 νοσοκομεία στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α) έδειξε ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει λιγότερη βλάβη στους πνεύμονες από άλλα παθογόνα λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού, όπως η γρίπη ή ο πνευμονιόκοκκος. Όταν όμως η μόλυνσή από αυτόν οδηγήσει σε νοσηλεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού (57). Στο κέντρο μας, 3 από τους 7 ασθενείς (42,9%) με επιπλοκή της βρογχοσκόπησης είχαν νοσηλευτεί εντός μηνός για λοίμωξη COVID-19.

Όσον αφορά το στάδιο της νόσου, όπου όλοι οι ασθενείς με εμφάνιση λοίμωξης αναπνευστικού ήταν προχωρημένου σταδίου, εύρημα το οποίο διαπιστώνεται και σε άλλες 2 μελέτες (36,39). Ίσως να παίζει ρόλο ότι η μελέτη μας αφορούσε μόνο νοσηλευόμενους ασθενείς και όχι εξωτερικούς, οι οποίοι ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και με περισσότερες συννοσηρότητες (το Charlson comorbidity score στην ομάδα των ασθενών με λοίμωξη είχε μέση τιμή 10). Επίσης, ρόλο σε αυτό το γεγονός παίζει και στο ότι δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμη οδηγίες για προσυμπτωματικό έλεγχο ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα (58).

Τέλος, όπως και σε άλλες μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (36,42) ή και όχι μόνο (43) αναδείχθηκε η σημασία της παρουσία ενδοβρογχικού ευρήματος ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης

λοιμώξεως στον πνεύμονα. Αυτό το οποίο δεν είχε καθοριστεί και ανευρέθηκε στη δική μας μελέτη ως στατιστικά σημαντικό είναι το ποσοστό της στένωσης που προκαλεί η ενδοβρογχική βλάβη. Φάνηκε ότι μία βλάβη, η οποία προκαλεί στένωση $\geq 50\%$ με αδυναμία περαιτέρω προώθησης του βρογχοσκοπίου μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου. Ο μηχανισμός ανάπτυξης πνευμονίας μετά τη βρογχοσκόπηση σε ασθενείς με τραχειοβρογχική στένωση μπορεί να εξηγηθεί επαρκώς με βάση αυτόν της μετα-αποφρακτικής πνευμονίας, καθώς η ύπαρξη ενδοβρογχικής βλάβης επηρεάζει την κάθαρση των αεραγωγών, προδιαθέτοντας τους ασθενείς σε πνευμονικές λοιμώξεις (39,43).

Η χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών παραμένει αμφιλεγόμενη μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων. Ενώ οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γαστρεντερικής Ενδοσκόπησης συνιστούν προφυλακτικά αντιβιοτικά, αυτό δεν υποστηρίζεται από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians, ACCP), την Αμερικανική Εταιρεία Βρογχολογίας (American Association of Bronchology) ή τις βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαγνωστική ευέλικτη βρογχοσκόπηση σε ενήλικες (38,39,44). Πολλές μελέτες χορήγησαν αντιβιοτικά μετά από βρογχοσκόπηση, αποτυγχάνοντας να αποτρέψουν λοιμώξεις του αναπνευστικού (24,36,42). Ωστόσο, οι Hayama et al. έδειξαν ότι τα προφυλακτικά αντιμικροβιακά φάρμακα, που ξεκίνησαν πριν από τη διαδικασία και συνεχίστηκαν για τις επόμενες τρεις ημέρες, μείωσαν τη συχνότητα της πνευμονίας μετά τη βρογχοσκόπηση σε 4,2% στην ομάδα προφύλαξης σε σύγκριση με 11,8% στην ομάδα ελέγχου, αν και αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,47$) (59). Η προφυλακτική χορήγηση β-λακταμών δεν είχε το επιθυμητό

στατιστικό αποτέλεσμα στη μελέτη του Hayama, ίσως λόγω της παρουσίας μικροβίων που δεν ανήκουν στο αντιμικροβιακό φάσμα των β-λακταμών. Το ερώτημα εάν η προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία είναι απαραίτητη για ασθενείς υψηλού κινδύνου, καθώς και ποιοι θεωρούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση μέσω μελλοντικών πολυκλινικών μελετών για την πρόληψη αυτών των τύπων επιπλοκών. Ένα άλλο ερώτημα που προκύπτει, καθώς φαίνεται ότι το ενδοβρογχικό εύρημα ως παράγοντας κινδύνου λοίμωξης επιβεβαιώνεται σε άλλες 2 μελέτες, πέραν της δικής μας, είναι το αν η έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας ακριβώς μετά τη βρογχοσκόπηση θα μπορούσε να μειώσει την επιπλοκή αυτή.

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει περιορισμούς. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων ενός μόνο κέντρου. Η μελέτη αφορούσε μόνο τους νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική βρογχοσκόπηση και υπήρξε μικρός αριθμός ασθενών που εμφάνισαν λοίμωξη αναπνευστικού μετά από αυτήν. Τα δεδομένα λήφθηκαν από τα ιατρικά αρχεία του νοσοκομείου μας. Τέλος, δεδομένου ότι λοίμωξη αναπνευστικού μετά τη βρογχοσκόπηση εντοπίστηκε αναδρομικά, μπορεί να είχε υποτιμηθεί λόγω των αυστηρών διαγνωστικών της κριτηρίων (κλινική και εργαστηριακή και ακτινολογική επιβεβαίωση). Έτσι, μπορεί να έχουν χαθεί κλινικά ήπιες περιπτώσεις λοίμωξης, όπως μία λοιμώδης παρόξυνση ΧΑΠ-οξεία βρογχίτιδα (όπου εδώ δεν υπάρχει το απεικονιστικό κριτήριο), χωρίς όμως αυτές να έχουν επηρεάσει την μετέπειτα ειδική θεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα.

Πίνακας 7. Οι λόγοι πιθανοτήτων διαφόρων μεταβλητών για τη διάγνωση της αναπνευστικής λοίμωξης μετά τη βρογχοσκόπηση.

	Odds ratio	95% CI Lower Limit	95% CI Upper Limit	p-value
Πρόσφατη νοσηλεία ασθενούς (τον τελευταίο μήνα) για λοίμωξη COVID-19	6.16	1.28	29.63	0.01
Ατομικό ιστορικό ΧΑΠ	8.95	0.94	67.86	0.03
Εμφύσημα στην αξονική τομογραφία	8.95	0.94	67.86	0.03
Ενδοβρογχική βλάβη που προκαλεί μερική απόφραξη \geq 50% του βρόγχου	9.6	1.58	58.41	<0.01

5. Συμπεράσματα

Η παρούσα μονοκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων ανέδειξε τους παράγοντες κινδύνου της ανάπτυξης αναπνευστικών λοιμώξεων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μετά από τη διαδικασία της διαγνωστικής βρογχοσκόπησης. Ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν η πρόσφατη νοσηλεία ασθενούς (τον τελευταίο μήνα) για λοίμωξη COVID-19, το ατομικό ιστορικό ΧΑΠ, η παρουσία εμφυσημάτος στην αξονική τομογραφία, η παρουσία ενδοβρογχικής βλάβης κατά τη βρογχοσκόπηση, η οποία προκαλεί μερική απόφραξη $\geq 50\%$ του βρόγχου με περαιτέρω αδυναμία προώθησης του βρογχοσκοπίου, καθώς και το στάδιο IV στους ΜΜΚΠ. Καθώς, όλο και περισσότερο αυξάνονται τα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα στον κόσμο και η βρογχοσκόπηση παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, σταδιοποίηση και επανσταδιοποίηση της νόσου, χρειάζονται μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες για την αναγνώριση αυτών των παραγόντων και σχεδιασμός πλάνου για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή τους, αλλά και την πρόληψη ανάπτυξης αυτών. Η σπάνια επίπτωση των επιπλοκών καθιστά δύσκολη τη διεξαγωγή μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής. Απαιτείται η δημιουργία ομοιόμορφου ορισμού της επιπλοκής και κατόπιν διεξαγωγή πολυκεντρικών μελετών για να αναγνωριστούν οι παράγοντες κινδύνου και να δημιουργηθούν κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπισή τους.

6. Βιβλιογραφία

1. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 2017 Aug 28;7:193. doi: 10.3389/fonc.2017.00193.
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M, Papotti M, Rekhtman N, Scagliotti G, van Schil P, Sholl L, Yatabe Y, Yoshida A, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022 Mar;17(3):362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
3. Deshpand R, Chandra M, Rauthan A. Evolving trends in lung cancer: Epidemiology, diagnosis, and management. *Indian J Cancer.* 2022 Mar;59(Supplement):S90-S105. doi: 10.4103/ijc.IJC_52_21.
4. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013 Jun;30(2):93-8. doi: 10.1055/s-0033-1342949.
5. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2129-39. doi: 10.1056/NEJMoa040938
6. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers

- from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 7;101(36):13306-11. doi: 10.1073/pnas.0405220101.
7. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500. doi: 10.1126/science.1099314.
 8. Duffy MJ, O'Byrne K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. *Adv Clin Chem*. 2018;86:1-21. doi: 10.1016/bs.acc.2018.05.001.
 9. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1693-703. doi: 10.1056/NEJMoa1006448. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):588.
 10. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, Ho KK, Au JS, Chung LP, Pik Wong M; University of Hong Kong Lung Cancer Study Group. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR

- and KRAS. *Cancer*. 2009 Apr 15;115(8):1723-33. doi: 10.1002/cncr.24181.
11. Shinmura K, Kageyama S, Tao H, Bunai T, Suzuki M, Kamo T, Takamochi K, Suzuki K, Tanahashi M, Niwa H, Ogawa H, Sugimura H. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer*. 2008 Aug;61(2):163-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.12.013.
12. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, Heymach JV, Johnson JE, Lehman JM, MacPherson D, Massion PP, Minna JD, Oliver TG, Quaranta V, Sage J, Thomas RK, Vakoc CR, Gazdar AF. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer*. 2019 May;19(5):289-297. doi: 10.1038/s41568-019-0133-9. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2019 Jun 7;:
13. Schwendenwein A, Megyesfalvi Z, Barany N, Valko Z, Bugyik E, Lang C, Ferencz B, Paku S, Lantos A, Fillinger J, Rezeli M, Marko-Varga G, Bogos K, Galffy G, Renyi-Vamos F, Hoda MA, Klepetko W, Hoetzenecker K, Laszlo V, Dome B. Molecular profiles of small cell lung cancer subtypes: therapeutic implications. *Mol Ther Oncolytics*. 2021 Feb 6;20:470-483. doi: 10.1016/j.omto.2021.02.004.
14. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, Jemal A, Cho H, Anderson RN, Kohler BA, Ehemann CR, Ward EM. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among

- persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 2014 May 1;120(9):1290-314. doi: 10.1002/cncr.28509.
15. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
16. Luo G, Zhang Y, Etxeberria J, Arnold M, Cai X, Hao Y, Zou H. Projections of Lung Cancer Incidence by 2035 in 40 Countries Worldwide: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023 Feb 17;9:e43651. doi: 10.2196/43651.
17. Costa ADS Jr, Scordamaglio PR, Suzuki I, Palomino ALM, Jacomelli M. Indications, clinical outcomes and complications of 1,949 flexible bronchoscopies. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018 Nov 8;16(4):eAO4380. doi: 10.31744/einstein_journal/2018AO4380.
18. Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, Ost DE, Eapen GA. Flexible Bronchoscopy. *Clin Chest Med*. 2018 Mar;39(1):1-16. doi: 10.1016/j.ccm.2017.09.002.
19. Hsu LH, Liu CC, Ko JS, Chen CC, Feng AC. Safety of interventional bronchoscopy through complication review at a cancer center. *Clin Respir J*. 2016 May;10(3):359-67. doi: 10.1111/crj.12225.
20. Sherif A.A. Mohamed, Mohamed M.A. Metwally, Nashwa M.A. Abd El-Aziz, Yasser Gamal, Diagnostic utility and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy in Assiut University Hospital: A 7-year experience, *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2013;62(3):535-540. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.07.011.
21. Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, Liparulo V, Puma F, Yasufuku K. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a

- review. *J Thorac Dis.* 2016 Nov;8(11):3329-3337. doi: 10.21037/jtd.2016.11.81.
22. Marshall T, Kalanjeri S, Almeida FA. Lung cancer staging, the established role of bronchoscopy. *Curr Opin Pulm Med.* 2022 Jan 1;28(1):17-30. doi: 10.1097/MCP.0000000000000843.
23. Hiraishi Y, Jo T, Michihata N, Hasegawa W, Sakamoto Y, Urushiyama H, Matsui H, Fushimi K, Nagase T, Yasunaga H, Yamauchi Y. Hospital Volume and Mortality following Diagnostic Bronchoscopy in Lung Cancer Patients: Data from a National Inpatient Database in Japan. *Respiration.* 2019;97(3):264-272. doi: 10.1159/000493859.
24. Souma T, Minezawa T, Yatsuya H, Okamura T, Yamatsuta K, Morikawa S, Horiguchi T, Maeda S, Goto Y, Hayashi M, Isogai S, Yamamoto N, Kondo M, Imaizumi K. Risk Factors of Infectious Complications After Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Biopsy. *Chest.* 2020 Aug;158(2):797-807. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.025.
25. Hetzel J, Hetzel M, Hasel C, Moeller P, Babiak A. Old meets modern: the use of traditional cryoprobes in the age of molecular biology. *Respiration.* 2008;76(2):193-7. doi: 10.1159/000135934.
26. Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ, Merk T, Wibmer T, Möller P, Lepper PM, Hetzel M. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):417-21. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.028.
27. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, Dobbertin I, Franke KJ, Stanzel F, Beyer T, Möller P, Fritz P, Ott G,

- Schnabel PA, Kastendieck H, Lang W, Morresi-Hauf AT, Szyrach MN, Mucic R, Shah PL, Babiak A, Hetzel M. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):685-90. doi: 10.1183/09031936.00033011
28. Rubio ER, le SR, Whatley RE, Boyd MB. Cryobiopsy: should this be used in place of endobronchial forceps biopsies? *Biomed Res Int*. 2013;2013:730574. doi: 10.1155/2013/730574.
29. Huang CT, Chen CY, Ho CC, Yu CJ. A rare constellation of empyema, lung abscess, and mediastinal abscess as a complication of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jul;40(1):264-5. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.037.
30. Liu W, Wang Y, Zhang W, Wu H, Liu Z. Pneumonia, pleurisy, mediastinitis, and mediastinal cyst infection secondary to endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21;100(20):e25973. doi: 10.1097/MD.00000000000025973.
31. Mineshita M, Morikawa K, Furuya N, Kida H, Nishine H, Handa H, Inoue T. Flexible bronchoscopy for lung cancer diagnosis in patients aged ≥ 85 years. *Geriatr Gerontol Int*. 2022 Jan;22(1):32-35. doi: 10.1111/ggi.14313.
32. McLaughlin CW, Skabelund AJ, Easterling ER, Morris MJ. The Safety and Utility of Fiberoptic Bronchoscopy in the Very Elderly. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018 Oct;25(4):300-304. doi: 10.1097/LBR.0000000000000511.

33. Dhooria S, Sehgal IS, Gupta N, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Diagnostic Yield and Complications of EBUS-TBNA Performed Under Bronchoscopist-directed Conscious Sedation: Single Center Experience of 1004 Subjects. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017 Jan;24(1):7-14. doi: 10.1097/LBR.0000000000000332.
34. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, Filner J, Ray C, Michaud G, Greenhill SR, Sarkiss M, Casal R, Rice D, Ost DE; American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation (AQuIRE) Participants. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQuIRE registry. *Chest*. 2013 Apr;143(4):1044-1053. doi: 10.1378/chest.12-0350.
35. Ost DE, Ernst A, Lei X, Kovitz KL, Benzaquen S, Diaz-Mendoza J, Greenhill S, Toth J, Feller-Kopman D, Puchalski J, Baram D, Karunakara R, Jimenez CA, Filner JJ, Morice RC, Eapen GA, Michaud GC, Estrada-Y-Martin RM, Rafeq S, Grosu HB, Ray C, Gilbert CR, Yarmus LB, Simoff M; AQuIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQuIRE Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):68-77. doi: 10.1164/rccm.201507-1332OC.
36. Shimizu T, Okachi S, Imai N, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Sato M, Hasegawa Y. Risk factors for pulmonary infection after diagnostic bronchoscopy in patients with lung cancer. *Nagoya J Med Sci*. 2020 Feb;82(1):69-77. doi: 10.18999/nagjms.82.1.69.

37. Agrawal A, Murgu S. Infections After Radial EBUS-Guided Transbronchial Lung Biopsy. *Chest*. 2020 Aug;158(2):458-460. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.030.
38. Kanemoto K, Satoh H, Ishikawa H, Ishikawa S, Ohtsuka M, Sekizawa K. Prospective study of fever and pneumonia after flexible fiberoptic bronchoscopy in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006 May;54(5):827-30. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00705.x.
39. Takiguchi H, Hayama N, Oguma T, Harada K, Sato M, Horio Y, Tanaka J, Tomomatsu H, Tomomatsu K, Takihara T, Niimi K, Nakagawa T, Masuda R, Aoki T, Urano T, Iwazaki M, Asano K. Post-bronchoscopy pneumonia in patients suffering from lung cancer: Development and validation of a risk prediction score. *Respir Investig*. 2017 May;55(3):212-218. doi: 10.1016/j.resinv.2016.12.007.
40. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, Suzuki E, Senba H, Fujino S, Ohmori K. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*. 2012 Apr;17(3):478-85. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02123.x.
41. Sato Y, Murata K, Yamamoto M, Ishiwata T, Kitazono-Saitoh M, Wada A, Takamori M. Risk factors for post-bronchoscopy pneumonia: a case-control study. *Sci Rep*. 2020 Nov 17;10(1):19983. doi: 10.1038/s41598-020-76998-z.
42. Shimoda M, Yamana K, Yano R, Saitou M, Fujiwara K, Furuuchi K, Osawa T, Uesugi F, Arakawa K, Morimoto K, Tanaka Y, Kokutou H, Okumura M, Uchiyama T, Ohta K, Yoshimori K. Analysis of risk factors

- for the development of a post-bronchoscopy respiratory infection in lung cancer patients. *J Infect Chemother*. 2021 Feb;27(2):237-242. doi: 10.1016/j.jiac.2020.09.029.
43. Hiraishi Y, Izumo T, Sasada S, Matsumoto Y, Nakai T, Tsuchida T, Baba H. Factors affecting bacterial culture positivity in specimens from bronchoscopy in patients with suspected lung cancer. *Respir Investig*. 2018 Nov;56(6):457-463. doi: 10.1016/j.resinv.2018.07.006.
44. Fortin M, Taghizadeh N, Chee A, Hergott CA, Dumoulin E, Tremblay A, MacEachern P. Lesion heterogeneity and risk of infectious complications following peripheral endobronchial ultrasound. *Respirology*. 2017 Apr;22(3):521-526. doi: 10.1111/resp.12942.
45. Kang N, Shin SH, Yoo H, Jhun BW, Lee K, Um SW, Kim H, Jeong BH. Infectious complications of EBUS-TBNA: A nested case-control study using 10-year registry data. *Lung Cancer*. 2021 Nov;161:1-8. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.08.016.
46. Kanazawa H. Efficacy of azithromycin administration in prevention of respiratory tract infection after bronchoscopic biopsy: a randomized, controlled trial. *Respirology*. 2007 Jan;12(1):70-5. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00973.x.
47. Cho H, Tsuchida K, Iwasaki K, Maezawa Y. Risk factors of post-operative pneumonia in elderly patients with gastric cancer: a retrospective cohort study. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Jul 1;51(7):1044-1050. doi: 10.1093/jjco/hyab032.

48. Diesler R, Kiakouama-Maleka L. A challenging case of thoracic empyema caused by *Prevotella* spp. *Respir Med Case Rep*. 2021 Dec 15;35:101567. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101567.
49. Khoong CHL, Phua CK. Lung abscess and empyema following bronchoscopy: A case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2020 Jun 5;30:101116. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101116.
50. Pastene B, Cassir N, Tankel J, Einav S, Fournier PE, Thomas P, Leone M. Mediastinitis in the intensive care unit patient: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jan;26(1):26-34. doi: 10.1016/j.cmi.2019.07.005.
51. Miyayama Y, Anai M, Kashiwabara K, Tomita Y, Saeki S, Nakamura K, Okamoto S, Ichiyasu H, Fujii K, Kohroggi H. Lung abscess following bronchoscopy due to multidrug-resistant *Capnocytophaga sputigena* adjacent to lung cancer with high PD-L1 expression. *J Infect Chemother*. 2018 Oct;24(10):852-855. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.017.
52. Jang JG, Ahn JH, Lee SS. Delayed onset of mediastinitis with tracheomediastinal fistula following endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; A case report. *Thorac Cancer*. 2021 Apr;12(7):1134-1136. doi: 10.1111/1759-7714.13888.
53. Robert G. Penn, W. Eugene Sanders, Christine C. Sanders, Colonization of the oropharynx with gram-negative bacilli: A major antecedent to nosocomial pneumonia, *American Journal of Infection Control*, 1981;9(2):25-34. doi: 10.1016/S0196-6553(81)80028-4.

54. Restrepo MI, Sibila O, Anzueto A. Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018 Jul;81(3):187-197. doi: 10.4046/trd.2018.0030.
55. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1029-36. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
56. Wong JYY, Bassig BA, Lofffield E, Hu W, Freedman ND, Ji BT, Elliott P, Silverman DT, Chanock SJ, Rothman N, Lan Q. White Blood Cell Count and Risk of Incident Lung Cancer in the UK Biobank. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Dec 12;4(2):pkz102. doi: 10.1093/jncics/pkz102.
57. Bruxvoort KJ, Fischer H, Lewnard JA, Hong VX, Pomichowski M, Grant LR, Jódar L, Gessner BD, Tartof SY. Risk of subsequent lower respiratory tract infection (LRTI) after hospitalization for COVID-19 LRTI and non-COVID-19 LRTI: a retrospective cohort study. *Pneumonia (Nathan)*. 2023 Oct 5;15(1):15. doi: 10.1186/s41479-023-00117-5.
58. Livanou ME, Syrigos NK, Montgomery A, Moeckel C, Panagiotou E, Charpidou A, Mouratidis I, Georgakopoulos-Soares I, Vathiotis IA. Eligibility for screening with low-dose CT in a real-world cohort of patients with lung cancer in Greece: A brief report. *Lung Cancer*. 2023 Dec;186:107424. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107424.
59. Hayama N, Takiguchi H, Enokida K, Hattori S, Takahashi G, Takeuchi T, Tanaka J, Horio Y, Tomomatsu K, Niimi K, Ito Y, Oguma T, Asano K. Efficacy of Prophylactic Antibiotic Use in Preventing Post-

bronchoscopy Pneumonia in Lung Cancer Patients. Tokai J Exp Clin
Med. 2022 Jul 20;47(2):56-59.

7. Εκτεταμένη Σύνοψη

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία ετερογενής νόσος με βάση το ιστολογικό και μοριακό προφίλ του, όπως είναι γνωστό από την ταξινόμηση του WHO . Χάρη στην εισαγωγή της ανοσοϊστοχημείας και των μοριακών τεστ στην ταξινόμησή του, έχουμε σήμερα καλύτερες θεραπευτικές στρατηγικές. Ο καρκίνος του πνεύμονα διακρίνεται σε δύο ιστολογικούς τύπους, το Μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και το Μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ). Από τους δύο, πιο συχνός είναι ο ΜΜΚΠ και αναγνωρίζεται στο 85% των περιπτώσεων. Και οι δύο παραπάνω ιστολογικοί υπότυποι, δηλαδή ο ΜΜΚΠ, όσο και ο ΜΚΠ έχουν φτωχή πρόγνωση. Λόγω του ότι αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από όλους του καρκίνους και στα δύο φύλα από το 1987, η ανεύρεση νέων θεραπειών για την καταπολέμησή του έγινε επιτακτική ανάγκη. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω της περαιτέρω έρευνας όσον αφορά το μοριακό προφίλ του. Ειδικότερα, όσον αφορά το ΜΜΚΠ έχουν ανακαλυφθεί μεταλλάξεις, συμπεριλαμβανομένων ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων, πολλές από τις οποίες αποτελούν νέους προγνωστικούς βιοδείκτες ή στόχους για τη θεραπεία του καρκίνου, όπως είναι οι μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), αλλά και οι αντιμεταθέσεις της κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK). Αντιθέτως, ο ΜΚΠ εξακολουθεί να θεωρείται "ομοιογενής" νόσος με έναν μόνο μορφολογικό τύπο.

Παρόλο που ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελούσε μία σπάνια νόσο πριν 100 χρόνια, το 2023, έχει τη 2^η μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ των καρκίνων και στα δύο φύλα, ενώ έχει βρεθεί ότι πεθαίνουν 350 άνθρωποι

στον κόσμο, καθημερινά. Οι περισσότεροι από αυτούς τους θανάτους σχετίζονται με το κάπνισμα (το οποίο είναι ο κύριος παράγοντας ανάπτυξης του καρκίνου), αλλά και ένας σημαντικός αριθμός από αυτούς με το παθητικό κάπνισμα. Το 2035 η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα αναμένεται να αυξηθεί σε ποσοστό 50% και στα δύο φύλα σε σχέση με την επίπτωση του 2010, με βάση τα αποτελέσματα μίας μελέτης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 40 χώρες. Για αυτό το λόγο, είναι σημαντικό να διαγιγνώσκεται και να σταδιοποιείται πρώιμα.

Η εισαγωγή της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης ήρθε για να αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την άκαμπτη βρογχοσκόπηση. Από τις αρχές του 21^{ου} αιώνα και μετά, έχει επεκταθεί το φάσμα των διαγνωστικών και θεραπευτικών δυνατοτήτων της, με αποτέλεσμα, σήμερα, να έχει εξελιχθεί σε ένα πολύ συχνά χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό μέσο στην επεμβατική πνευμονολογία. Οι ενδείξεις της εύκαμπτης βρογχοσκόπησης, σε διαγνωστικό επίπεδο είναι αρκετές, όμως έχει φανεί ότι οι 2 συχνότερες είναι η κακοήθεια των πνευμόνων και οι λοιμώξεις αναπνευστικού. Για τον καρκίνο του πνεύμονα, η ευαισθησία για διάγνωση κάποιας κεντρικής βλάβης στον πνεύμονα φτάνει σε ποσοστό 88%, ενώ αντίστοιχα για τις περιφερικές βλάβες εκτιμάται ίση με 78%. Πέραν της διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα, χρησιμοποιείται στη σταδιοποίηση του, όσο και στην επανασταδιοποίηση του. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες τεχνικές στη βρογχοσκόπηση, όπως οι αυτοί που συνδυάζονται με ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα (EBUS), για παράδειγμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επεκταθεί το διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκόπησης, επειδή, πλέον, υπάρχει η δυνατότητα λήψης διαβρογχικών βιοψιών από

περιφερικές βλάβες, καθώς και από αρκετούς μεσοθωρακικούς (και πυλαίους) λεμφαδένες. Μια πρόσφατη τεχνική που απέδειξε τη χρησιμότητά της στη διάγνωση τόσο των ενδοβρογχικών όσο και των περιφερικών όγκων του πνεύμονα είναι η κρυοβιοψία, το διαγνωστικό εύρος της οποίας στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα είναι $\geq 95\%$.

Από πλήθος μελετών, έχει φανεί ότι η βρογχοσκόπηση είναι αρκετά ασφαλής ως εξέταση. Ακόμη και ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών με καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική εύκαμπτη βρογχοσκόπηση δεν εμφάνισαν αυξημένο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρά την ασφάλεια παρέχεται ως εξέταση, αυτό δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχουν επιπλοκές. Στο γενικό πληθυσμό, οι μείζονες επιπλοκές της απλής εύκαμπτης βρογχοσκόπησης (όπως η σοβαρή αιμορραγία των αεραγωγών, ο πνευμοθώρακας, η σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες, οι επιληπτικές κρίσεις, καθώς και η καρδιακή ανακοπή) έχουν συχνότητα 1 – 5%. Ενώ με τη διαβρογχική αναρρόφηση ή βιοψία υπό ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα (EBUS-TBNA/TBNB) μπορεί να αυξηθεί σε ποσοστό 6%. Γενικά, οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν εξετάσει τις επιπλοκές που εμφανίζονται εντός των πρώτων 24 ωρών μετά τη βρογχοσκόπηση. Οπότε, οι όψιμες επιπλοκές, όπως οι αναπνευστικές λοιμώξεις μετά τη βρογχοσκόπηση, δεν καταγράφονται. Μία αναπνευστική λοίμωξη μετά τη βρογχοσκόπηση παρατηρείται σε μικρό ποσοστό. Ειδικότερα, επίπτωσή της κυμαίνεται από 0,22% έως 5,6% στο γενικό πληθυσμό. Αυτό το είδος λοίμωξης έχει μεγάλη σημασία για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, καθώς προκαλεί καθυστερήσεις στην έναρξη θεραπείας της κακοήθειας, ακύρωση της θεραπείας του καρκίνου και

θάνατο. Επιπλέον, η πνευμονική λοίμωξη μετά τη βρογχοσκόπηση μπορεί να επιδεινώσει τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς και έτσι να οδηγήσει σε αλλαγή αντικαρκινικής θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του τύπου λοίμωξης σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα κυμαίνεται από 3% έως 6,3% σύμφωνα με τρεις δημοσιευμένες μελέτες.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένος ορισμός αυτού του τύπου λοίμωξης του αναπνευστικού στη βιβλιογραφία, καθώς ορισμένοι συγγραφείς την ορίζουν μόνο με βάση τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν μετά τη βρογχοσκόπηση χωρίς την ανάγκη ακτινολογικής επιβεβαίωσης της λοίμωξης. Άλλοι συγγραφείς την ορίζουν ως ένα συνδυασμό των κλινικής, εργαστηριακής και ακτινολογικής εικόνας λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού. Επίσης, υπάρχει διχογνωμία όσον αφορά το χρονικό διάστημα της εκδήλωσης της επιπλοκής αυτής, καθώς ορισμένοι συγγραφείς εξετάζουν το διάστημα ενός μηνός και άλλοι των πρώτων 15 ημερών από τη βρογχοσκόπηση. Σύμφωνα με μελέτες ο μέσος χρόνος εμφάνισης αυτής της λοίμωξης αναπνευστικού έφτανε τις 8 ημέρες.

Έχουν περιγραφεί διαφορετικοί τύποι αναπνευστικών λοιμώξεων μετά τη βρογχοσκόπηση. Ειδικότερα, αναφέρεται η τυπική πνευμονία (νέο διήθημα ή πύκνωση γύρω από τη βλάβη στόχο), η μετα-αποφρακτική πνευμονία (περιφερειακά της ενδοβρογχικής απόφραξης), το πνευμονικό απόστημα στον όγκο (πρόσφατα αναπτυγμένη διήθηση γύρω από τη σκιά του όγκου που εξελίχθηκε σε πύκνωση, η οποία περιέχει περιοχή χαμηλής πυκνότητας ή κοιλότητα), η πλευρίτιδα (υπεζωκοτική συλλογή με κυρίαρχο τύπο κυττάρων τα ουδετερόφιλα, με ελάχιστα πνευμονικά διηθήματα και χωρίς θετική βακτηριακή καλλιέργεια ή σχηματισμό πύου), το εμπύημα

(πύον στον υπεζωκοτικό χώρο) και η μεσοθωρακίτιδα (φλεγμονή των συνδετικών ιστών και δομών εντός του μεσοθωρακίου).

Με βάση τις έως τώρα μελέτες έχουν δημιουργηθεί δύο προβλεπτικά σκορ, καθένα από τα οποία περιλαμβάνει τρεις παραμέτρους, όπου σε κάθε παράμετρο έχει αποδοθεί ένας βαθμός, με αποτέλεσμα συνολική βαθμολογία 3 βαθμών. Ο Takiguchi με τους συνεργάτες του ανέπτυξε ένα προβλεπτικό σκορ όσον αφορά την ανάπτυξη πνευμονίας μετά τη βρογχοσκόπηση. Οι τρεις παράγοντες, εδώ, ήταν το ενεργό κάπνισμα ($p = 0,012$), την κεντρική θέση του πρωτοπαθούς όγκου στις αξονικές τομογραφίες θώρακος ($p = 0,049$) και την ηλικία ≥ 70 ετών ($p = 0,052$). Τα ποσοστά επίπτωσης της πνευμονίας μετά τη βρογχοσκόπηση ήταν 9,7%-13,4% για βαθμολογία ≥ 2 . Αντίθετα, οι 3 παράμετροι στο σκορ του Shimoda ήταν η παρουσία νέκρωσης και/ή κοιλότητας στον όγκο, η διάμετρος του όγκου ≥ 30 mm και η λευκωματίνη ορού $< 4,0$ g/dL. Εδώ, φάνηκε ότι η βαθμολογία τουλάχιστον 2 αποδείχθηκε ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας για την ανάπτυξη αυτής της επιπλοκής.

Όσον αφορά τη δική μας μελέτη, αυτή ήταν μια αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη ασθενών – μαρτύρων του νοσοκομείου μας. Μελετήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι 182 ασθενών της περιόδου Ιανουάριος 2022 - Απρίλιο του 2023 και αφορούσε νοσηλευόμενους ασθενείς τουλάχιστον 18 ετών και άνω που υποβλήθηκαν σε οποιοδήποτε είδος διαγνωστικής εύκαμπτης βρογχοσκόπησης (απλή ή EBUS) από την οποία προέκυψε κυτταρολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, καθώς και νοσηλευόμενους ασθενείς με ήδη γνωστό ιστορικό πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση για

σταδιοποίηση ή επανασταδιοποίηση της νόσου. Χρησιμοποιήθηκαν τα βρογχοσκόπια (PENTAXEB19-J10, EBUS PENTAXEB19-J10U) στη μελέτη. Η διαδικασία εκτελέστηκε από δύο ή περισσότερους έμπειρους ειδικούς πνευμονολόγους.

Σε αυτή τη μελέτη, ως λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού μετά από βρογχοσκόπηση ορίστηκε ο συνδυασμός της συμβατής κλινικής εικόνας με εργαστηριακή επιδείνωση και αντίστοιχη ακτινολογική επιβεβαίωση, η οποία οδήγησε στη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για τουλάχιστον 5 ημέρες. Ως περίοδος εμφάνισης της λοίμωξης αναπνευστικού μετά τη βρογχοσκόπηση ορίστηκε το διάστημα μετά το 1^ο 24ωρο από αυτήν έως και 2 εβδομάδες μετά.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στην R.

Συνολικά εντάξαμε 182 ασθενείς στη μελέτη μας, όπου 7 ασθενείς (3,9%) ανέπτυξαν λοίμωξη αναπνευστικού ως επιπλοκή της διαγνωστικής βρογχοσκόπησης (γκρουπ λοίμωξης) και 175 ασθενείς εντάχθηκαν στο γκρουπ μη λοίμωξης. Τα 2 γκρουπ συγκρίθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, την καπνιστική συνήθεια, το Charlson Comorbidity index χωρίς ανεύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών. Εξετάστηκαν οι συννοσηρότητες των δύο γκρουπ και φάνηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν επιπλοκή λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού μετά από την ενδοσκόπηση ήταν κυρίως ασθενείς με Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [ΧΑΠ, $n=6$ (85,7%) έναντι $n=75$ (42,9%), $p=0.046$]. Επίσης, άλλο σημαντικό στοιχείο από το ιστορικό των ασθενών αναδείχθηκε η πρόσφατη νοσηλεία για SARS-CoV-2 τον τελευταίο μήνα

πριν υποβληθούν στη διαγνωστική βρογχοσκόπηση [n=3 (42,9%) έναντι n=19 (1,1%), p=0.003]. Η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας του καρκίνου και ο ιστολογικός τύπος δεν ανέδειξε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων. Αξίζει να τονιστεί ότι όλοι οι ασθενείς στο γκρουπ των λοιμώξεων ήταν σταδίου IV για τους ΜΜΚΠ και εκτεταμένου σταδίου για τους ΜΚΠ. Το στάδιο IV των ΜΜΚΠ ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων [n=6 (100%) έναντι n=67 (52,7%), p=0.03]. Από τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας θώρακος, διαπιστώθηκε ότι το εμφύσημα ήταν συχνότερο στην ομάδα των ασθενών [n=6 (85,7%) έναντι n=75 (42,9%), p=0.046]. Όσον αφορά την ίδια τη διαδικασία της βρογχοσκόπησης, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η διάρκεια της βρογχοσκόπησης ήταν σαφώς μεγαλύτερη, όσον αφορά τα λεπτά της εξέτασης [μέση τιμή ασθενών 42 λεπτά έναντι μαρτύρων 27.9 λεπτά, p=0.07], αλλά αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το 42.9% των βρογχοσκοπήσεων ήταν με ενδοβρογχικό υπέρηχο (EBUS) στην ομάδα των ασθενών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα μαρτύρων ήταν μόλις 22.9%, χωρίς όμως να διαπιστώνεται ούτε εδώ σημαντική στατιστική διαφορά (p=0.38). Από τα ευρήματα της βρογχοσκόπησης, φάνηκε ότι η παρουσία ενδοβρογχικής βλάβης με μερική απόφραξη $\geq 50\%$ και αδυναμία περαιτέρω προώθησης του βρογχοσκοπίου ήταν συχνότερη στο γκρουπ των ασθενών, παρά αυτό των μαρτύρων [n=2 (28,6%) έναντι n=7 (4%), p=0.04]. Από τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών πριν υποβληθούν σε βρογχοσκόπηση φάνηκε ότι η παρουσία αυξημένων λευκοκυττάρων στο αίμα του ασθενούς (WBCs) ήταν συχνότερη στην ομάδα των ασθενών [μέση τιμή (εύρος): 14.82 K/ μ L (6.39 – 20.80) έναντι

8.67 K/ μ L (3.67 – 14.60), $p=0.005$]. Τέλος, δεν διαπιστώθηκε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των 2 γκρουπ, όσον αφορά την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών πριν τη διαδικασία της βρογχοσκόπησης [$n=4$ (57,1%) έναντι $n=90$ (51,4%), $p=1.00$].

Από τους 7 ασθενείς (100%), 5 (71,4%) ανέπτυξαν πνευμονία και 2 (28,6%) παραπνευμονική συλλογή, μία εκ των οποίων ήταν εμπύημα. Τρεις από τους τέσσερις ασθενείς που ανέπτυξαν πνευμονία, είχαν νοσηλευτεί για λοίμωξη COVID-19 τον τελευταίο μήνα. Το χρονικό διάστημα από τη βρογχοσκόπηση έως την εμφάνιση συμπτωμάτων ήταν κατά μέσο όρο 5 ημέρες με εύρος (1 – 12 ημέρες). Απομονώθηκε μικρόβιο μόνο σε έναν ασθενή (14,3%) σε καλλιέργεια πτυέλων και αιμοκαλλιέργεια και το μικρόβιο αυτό ήταν *Acinetobacter baumannii*. Από τους 7 ασθενείς, ένας ασθενής κατέληξε (14,3%), δίχως να λάβει αντικαρκινική θεραπεία. Δύο ασθενείς (28,6%) δεν έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία, λόγω πτωχής λειτουργικής κατάστασης (Performance status, PS), η οποία προϋπήρχε όμως και πριν τη διενέργεια της βρογχοσκόπησης. Σε κανέναν ασθενή δεν άλλαξε η λειτουργική κατάσταση μετά τη διαδικασία της βρογχοσκόπησης. Τέλος, 4 ασθενείς (57,1%) έλαβαν ειδική θεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα με καθυστέρηση 20 ημέρες κατά μέσο όρο σε σχέση με το γκρουπ των μαρτύρων.

Αναγνωρίσαμε ως παράγοντες κινδύνου αυτής της επιπλοκής την πρόσφατη νοσηλεία ασθενούς (τον τελευταίο μήνα) για λοίμωξη COVID-19 (OR: 64.88, 95% CI: 8.39 – 501.65, $p<0.001$), το ατομικό ιστορικό ΧΑΠ (OR: 8, 95% CI: 0.94 – 67.86, $p=0.03$), την παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία (OR: 8, 95% CI: 0.94 – 67.86, $p=0.03$), την παρουσία

ενδοβρογχικής βλάβης κατά τη βρογχοσκόπηση, η οποία προκαλεί μερική απόφραξη $\geq 50\%$ του βρόγχου με περαιτέρω αδυναμία προώθησης του βρογχοσκοπίου (OR: 9.6, 95% CI: 1.58 – 58.41, $p < 0.01$), καθώς και το στάδιο IV στους MMKP. Εδώ, η λοίμωξη αναπνευστικού διαπιστώθηκε στο 3,9% των περιπτώσεων. Δεν είναι ακόμη γνωστός ο ακριβής μηχανισμός ανάπτυξης λοίμωξης μετά τη βρογχοσκόπηση. Πιστεύεται ότι τα βακτήρια του ανώτερου αναπνευστικού μπορούν να εισαχθούν στον κατώτερο αεραγωγό με τη βρογχοσκόπηση. Όμως, 2 άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι περισσότερες από αυτές τις επιπλοκές, πιθανότατα, δεν σχετίζονται με τη βακτηριακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα. Έχει φανεί ότι ένας ασθενής που νοσηλεύεται και λαμβάνει αντιμικροβιακή αγωγή, αλλάζει η φυσιολογική βακτηριακή του χλωρίδα και είναι εύκολο να αποικιστεί με κάποιο Gram αρνητικό μικροοργανισμό.

Ασθενείς με απεικόνιση εμφυσήματος και γνωστή ΧΑΠ είχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λοιμώδη επιπλοκή μετά τη διαγνωστική βρογχοσκόπηση λόγω των κλινικών τους χαρακτηριστικών, όπως η χρόνια βρογχίτιδα με επίμονη παραγωγή βλέννας, καθώς και την παρουσία βακτηρίων στον αεραγωγό, τόσο σε σταθερή ΧΑΠ, όσο και κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων, η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένη φλεγμονή και με μειωμένες ανοσιακές αποκρίσεις του ξενιστή.

Από τα εργαστηριακά δεδομένα, αναδείχθηκε πως τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια στο αίμα των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα προδιαθέτουν σε λοίμωξη αναπνευστικού μετά την ενδοσκόπηση. Το εύρημα αυτό διαπιστώθηκε και στη μελέτη του Shimoda και σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονή.

Ο SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους πνεύμονες και όταν οδηγήσει σε νοσηλεία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού. Όσον αφορά το στάδιο της νόσου, όπου όλοι οι ασθενείς με εμφάνιση λοίμωξης αναπνευστικού ήταν προχωρημένου σταδίου, εύρημα το οποίο διαπιστώνεται και σε άλλες 2 μελέτες. Ίσως να παίζει ρόλο ότι η μελέτη μας αφορούσε μόνο νοσηλευόμενους ασθενείς και όχι εξωτερικούς, οι οποίοι ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και με περισσότερες συννοσηρότητες, καθώς και το ότι δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμη οδηγίες για προσυμπτωματικό έλεγχο ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα στην Ελλάδα.

Τέλος, φάνηκε ότι μία βλάβη, η οποία προκαλεί στένωση $\geq 50\%$ με αδυναμία περαιτέρω προώθησης του βρογχοσκοπίου μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου. Ο μηχανισμός ανάπτυξης πνευμονίας μετά τη βρογχοσκόπηση σε ασθενείς με τραχειοβρογχική στένωση μπορεί να εξηγηθεί επαρκώς με βάση αυτόν της μετα-αποφρακτικής πνευμονίας, καθώς η ύπαρξη ενδοβρογχικής βλάβης επηρεάζει την κάθαρση των αεραγωγών, προδιαθέτοντας τους ασθενείς σε πνευμονικές λοιμώξεις.

Η χρήση προφυλακτικών αντιβιοτικών παραμένει αμφιλεγόμενη μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων με τις πνευμονολογικές εταιρίες να μην τη συνιστούν.

Συμπερασματικά, η σπάνια επίπτωση των επιπλοκών καθιστά δύσκολη τη διεξαγωγή μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής. Απαιτείται, αντιθέτως, η δημιουργία ομοιόμορφου ορισμού της επιπλοκής και κατόπιν διεξαγωγή πολυκεντρικών μελετών για να αναγνωριστούν οι παράγοντες κινδύνου.