

**ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ Γ΄ΠΠ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ MASTER:

ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ:

«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ & ΕΡΕΥΝΑ »

ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΣΗΣ:

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΠΡΩΙΜΟΥ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΥΠΑΡΞΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ»**

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΓΛΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

A.M.: 20150108

ΑΘΗΝΑ 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ν. ΣΥΡΙΓΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΠΟΛΙΤΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΕΛΙΔΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	6
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕ ΠΛΗΡΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

1.1 Εισαγωγή.....	9
1.2 Η ανατομική διαίρεση και η λεμφική αποχέτευση του πνεύμονα.....	10
1.3 Η ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα κατά WHO.....	13
1.4 Η 8 ^η ενημερωμένη κατά IASLC (2016) σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα.....	17
1.5 Στάδια της 8 ^{ης} TNM Σταδιοποίησης IASLC του καρκίνου του πνεύμονα (Πίνακας 4).....	19
1.6 Διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα.....	20
1.7 Ανοσοϊστοχημεία των βασικότερων υπότυπων του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.....	20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ....

22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΙΔΙΚΟ - ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ, ΥΛΙΚΟ, ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....

38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....

39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	71

ΣΥΝΟΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	77
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	78
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	79
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	81

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ: (ΜΜΚΠ) Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα, (ΑΑΛ) Αριστερός Άνω Λοβός, (ΔΑΛ) Δεξιός Άνω Λοβός, (skip) μεταστατική νόσος λεμφαδένων μεσοθωρακίου χωρίς τη συμμετοχή N₁ λεμφαδένων, (occult) κρύφιας λεμφαδενικές μεταστάσεις, (IASLC) International Association for the Study of Lung Cancer, (TNM) Tumour Node Metastasis, (Computed Tomography) CT, FDG-PET/CT (¹⁸F-fluDeoxyGlucose–Positron Emission Tomography/Computed Tomography), (CEA) Carcinoembryonik Antigen, (Stass) Spread through air spaces, (SABR) Stereotactic Ablative Body Radiotherapy, (RFA) Radiofrequency Ablation, (RFS) Relapse-Free Survival, (OS) Overall Survival, (CAMTA1) Calmodulin-binding transcription activator 1, (WWTR1) WW domain containing Transcription Regulator protein 1, (ACOSOG) American College of Surgery Oncology Group (Z0030 study), (TLVI) Target Lung Volume Index, (VATS) Vide-Assisted Thoracoscopic Surgery

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: T1 ΜΜΚΠ, LN επίπτωση ΜΜΚΠ σταδίου T1, υπότυποι ΜΜΚΠ T1 και λεμφαδενική επίπτωση, λεμφαδενική επίπτωση αδενικαρκινώματος T1a,b,c, λεμφαδενική επίπτωση πλακώδους καρκινώματος T1a,b,c, T1a,b,c adenocarcinoma-squamous cell carcinoma-lymph node metastases.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο καρκίνος του πνεύμονα αντιπροσωπεύει το 27% όλων των θανάτων από καρκίνο, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Η διάγνωσή του αρχικά γίνεται απεικονιστικά και τίθεται ιστολογικά, καθορίζοντας το στάδιο, την τοπικά ή μη εκτεταμένη νόσο, δηλαδή μεταστάσεων, τόσο στους ομόπλευρους ενδοπνευμονικούς, όσο και/ή στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες και ανάλογα την περαιτέρω αντιμετώπιση και πρόγνωση της νόσου.

ΣΚΟΠΟΣ: Η συσχέτιση του ιστολογικού τύπου του πρώιμου, έως τρία εκατοστά, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Πρόκειται για μία αναδρομική καταγραφή ασθενών, που επιλέχθηκαν από τα αρχεία του Θωρακοχειρουργικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακα «Η Σωτηρία». Συλλέξαμε 200 ασθενείς, μέσου όρου ηλικίας τα 65.65 έτη, των ετών 2015 και 2019, με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σταδίου T₁, N₁/N₂, M₀ κατά Tumour Node Metastasis της 8^{ης} σταδιοποίησης, συσχετίζοντας τον ιστολογικό του τύπο με την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων. Οι ασθενείς χειρουργήθηκαν από 5 διαφορετικούς Θωρακοχειρουργούς και τα παρασκευάσματα γνωματεύτηκαν από διαφορετικούς ειδικούς παθολογοανατόμους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 200 ασθενείς, 46 παρουσίασαν λεμφαδενικές μεταστάσεις τόσο ενδοπνευμονικές όσο και μεσοθωρακίου. Βρήκαμε ότι ο κυριότερος υπότυπος είναι το διηθητικό αδenoκαρκίνωμα με δεύτερο το πλακώδες καρκίνωμα, τα οποία σχετιζόμενα με την ηλικία άνω των 65 ετών, με όγκους μεγαλύτερους των δύο εκατοστών, υψηλής μιτωτικής δραστηριότητας, χαμηλής διαφοροποίησης και κυρίως όγκους οι οποίοι προσέγγιζαν το σπλαχνικό υπεζωκότα, χωρίς να τον διηθούν, είχαν λεμφαδενική συμμετοχή σε ποσοστό έως 23%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία διαπιστώσαμε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης μας, ήταν σύμφωνα. Λόγω της όχι αμελητέας λεμφαδενικής συμμετοχής, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο (αδenoκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα), ακόμα και σε όγκους έως τρία εκατοστά, τόσο η ριζική εκτομή αλλά και ο σχολαστικός λεμφαδενικός καθαρισμός, αποτελούν το χρυσό κανόνα για την επίτευξη, της καθυστέρησης της εμφάνισης λεμφαδενικής υποτροπής και της προσέγγισης του ανώτερου ποσοστού της πενταετούς επιβίωσης.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lung cancer accounts for 27% of all cancer deaths in both men and women. Its diagnosis is initially imaging, further determined histologically, thereby defining the stage, local or non-extensive disease, that is metastases to both ipsilateral intrapulmonary and/or mediastinal lymph nodes respectively and accordingly to further treatment and prognosis.

PURPOSE: To correlate the histological type in early, up to three centimeters, of non-small cell lung cancer, with the presence of lymph node metastases.

MATERIALS AND METHODS: This is a retrospective census of patients selected from the archives of the Thoracic Surgery Department of the General Hospital of Thoracic Diseases "Sotiria". We recruited 200 patients, mean age 65,65 years, of separately 2015 year and 2019 year, with non-small cell lung cancer, stage T₁,N₁/N₂,M₀, according to 8th edition of Tumour Node Metastasis classification, correlating its histologic type with the presence of lymph node metastases. Patients were operated on by 5 different thoracic surgeons and the preparations were reviewed by different pathologists.

RESULTS: Of the 200 patients, 46 developed both intrapulmonary and mediastinal lymph node metastases. We found that the main subtype is invasive adenocarcinoma, followed by squamous cell carcinoma, which associated with age over 65 years, tumors greater than two centimeters that approached visceral pleura without invading it, with high mitotic activity, and low differentiation, had a lymph node metastases up to 23%.

CONCLUSION: The results of our study were consistent with those of the world literature. Due to the non-negligible lymph node involvement, regardless of the histological type, even in tumors up to three centimetres, radical tumor and lymph node resection, are the gold standard for delaying the onset of lymphatic recurrence and achieve the maximum of the five-year, disease free survival rate.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ, τον καθηγητή Παθολογίας και Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών κο Κωνσταντίνο Ν. Συρίγο για την ευκαιρία που μου προσέφερε να συμμετάσχω στο άρτια καταρτισμένο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών καθώς και για την εξαιρετική εκπαίδευση.

Ευχαριστώ την επιβλέπουσά μου κα Χαρπίδου Ανδριανή, Πνευμονολόγο υπεύθυνη τμήματος κλινικών μελετών της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Ογκολογική Μονάδα, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», για την άψογη συνεργασία, αρωγή και επαγγελματισμό της, άξια σεβασμού, θαυμασμού και εμπνεύσεως.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την κα Αναγνωστοπούλου Μαρία, Αναισθησιολόγο Επιμελήτρια Β' του Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» η οποία επιμελήθηκε τη στατιστική μελέτη καθώς και για την ανιδιοτελή και άμεση ανταπόκρισή της.

Ευχαριστώ από καρδιάς την κα Λάμπρου Κωνσταντούλα, εκπαιδευτικό για τη θερμή συμπαράσταση και ιδιαίτερη επιμέλεια που επέδειξε στη διόρθωση του κειμένου.

Ευχαριστώ την κα Ζάχου Γεωργία, CRA στην Cros&S για την αμέριστη προθυμία της προκειμένου για τη συλλογή μέρους των περιστατικών.

Ευχαριστώ τη γραμματεία του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για την ευγένεια, την άριστη οργάνωση, επικοινωνία, υποστήριξη και συνεργασία.

Ευχαριστώ τον κο Σεψά Ευάγγελο, συντονιστή Διευθυντή του Θωρακοχειρουργικού τμήματος του Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» και δάσκαλό μου, ο οποίος ως πνευματικός μου πατέρας στηρίζει από την πρώτη στιγμή κάθε προσπάθεια εξέλιξης της επιστημονικής μου κατάρτισης.

Τέλος ευχαριστώ τον κο Κωνσταντίνου Μάριο πρώην συντονιστή Διευθυντή του Θωρακοχειρουργικού τμήματος του Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», ο οποίος με αγάλιασε, δίδαξε, εμπιστεύτηκε, συμβούλεψε και διακριτικά εξακολουθεί.

"Η Διπλωματική Θέση είναι αφιερωμένη στον ανιψιό μου, ο οποίος, δυνητικά, θα γεννιέται την ημέρα που θα ανακοινώνεται."

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

1.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα ευθύνεται για το θάνατο του 17% των ανδρών και του 9% των γυναικών, αντιπροσωπεύοντας το 19% όλων των θανάτων από καρκίνο, τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες.³⁴ Το μη μικροκυτταρικό και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, αποτελούν τους δύο βασικούς τύπους του καρκίνου του πνεύμονα.⁵⁴ Είναι στενά συνδεδεμένος με το κάπνισμα, σε ποσοστό έως και 85%.¹⁴ Άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες είναι οι επαγγελματικές νόσοι που σχετίζονται με τον αμίαντο, τα παράγωγα ραδονίου, το αρσενικό, το νικέλιο, το κάδμιο, το βηρύλλιο, τα προϊόντα άνθρακα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η σαρκοείδωση, το σκληρόδερμα, η φυματίωση, η πνευμονική ίνωση, η ακτινοβολία, οι γονιδιακές κληρονομικές διαταραχές, η έλλειψη του 3p, οι μεταλλάξεις των p53, k-ras και p16, οι γενετικές παραλλαγές στο χρωμόσωμα 15, ακόμα και οι παράγοντες ψυχοπίεσης.^{1,16,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29}

Το μέγεθος, η επέκταση της νόσου και ο ιστολογικός τύπος, καθορίζουν την αντιμετώπιση και την πρόγνυσή της.⁵⁵ Οι όγκοι έως τρία εκατοστά υποσταδιοποιούνται σε τρεις κατηγορίες βάσει μεγέθους, από μηδέν έως και ένα εκατοστό, μεγαλύτερο από ένα έως και δύο εκατοστά και μεγαλύτερο από δύο έως και τρία εκατοστά (8th IASLC TNM).

Η διάγνωση τίθεται απεικονιστικά και τεκμηριώνεται ιστολογικά.

Οι τρεις κύριοι τύποι του καρκίνου του πνεύμονα είναι ο μη μικροκυτταρικός (85%), ο μικροκυτταρικός και οι καρκινοειδείς όγκοι. Οι δύο συχνότεροι τύποι του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, είναι το αδenoκαρκίνωμα σε ποσοστό (40%) και το πλακώδες καρκίνωμα (30%).^{31,32}

Με τη σειρά τους χωρίζονται σε υπότυπους όπως ο θηλώδης, ο κυψελιδικός, ο συμπαγής, ο βρογχοκυψελιδικός και ο μικροθηλώδης για το αδenoκαρκίνωμα και το για το πλακώδες

καρκίνωμα, ο κερατινοποιημένος ή μη και ο βασικοειδής. Οι ιστολογικοί τύποι επικρατούντες και δευτερεύοντες, αποτελούν αξιόπιστους δείκτες πρόγνωσης και θεραπείας.⁵²

Η μέγιστη πενταετής επιβίωση (80%), επιτυγχάνεται με τη ριζική χειρουργική εκτομή και λεμφαδενεκτομή, στα πρώιμα στάδια του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και συγκεκριμένα πνευμονικών όζων έως τρία εκατοστά που περιβάλλονται από πνευμονικό παρέγχυμα, δεν αγγίζουν τις πύλες ή το μεσοθωράκιο και δε σχετίζονται με ατελεκτασία ή πλευριτική συλλογή.

1.2 Ανατομική διαίρεση του πνεύμονα και λεμφική αποχέτευση

Η γνώση της ανατομικής του πνεύμονα και η κατανόηση της λεμφικής αποχέτευσης αποτελεί την πυξίδα του θεράποντα ιατρού, που έρχεται αντιμέτωπος με τον καρκίνο του πνεύμονα. Ο δεξιός και μεγαλύτερος πνεύμονας με τον άνω, μέσο και κάτω λοβό και ο αριστερός με τους άνω και κάτω και τη γλωσσίδα να αποτελεί το ισοδύναμο του μέσου λοβού. Κάθε λοβός υποδιαιρείται σε βρογχοπνευμονικά αυτόνομα τμήματα. Ο δεξιός άνω αποτελείται από το κορυφαίο, το πρόσθιο και το οπίσθιο τμήμα, ο μέσος από το πλάγιο και μέσο και ο κάτω από το κορυφαίο ή άνω, το πρόσθιο, το μέσο, το πλάγιο και τα οπίσθια βασικά τμήματα, με τη μείζονα μεσολόβιο σχισμή να διαχωρίζει τον κάτω από το μέσο και τον άνω, ενώ η ελάσσων το μέσο από τον άνω. Ο αριστερός άνω λοβός διαιρείται στο κορυφαιοπίσθιο, το πρόσθιο, το άνω και το κάτω τμήμα της γλωσσίδας και ο κάτω λοβός στο κορυφαίο ή άνω, το πρόσθιο – μέσο, το πλάγιο και τα οπίσθια βασικά τμήματα με τη μείζονα μεσολόβιο σχισμή να διαχωρίζει τον άνω από τον κάτω λοβό.^{1,6}

Η κυκλοφορία του πνεύμονα επιτελείται διαμέσου του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία διχάζεται στη δεξιά και στην αριστερή, ακολουθώντας πιστά τις διακλαδώσεις του βρογχικού δένδρου, σε αντίθεση με τις πνευμονικές φλέβες, οι κλάδοι των οποίων πορεύονται είτε επιφανειακά, είτε βαθιά ενδοπαρεγχυματικά.

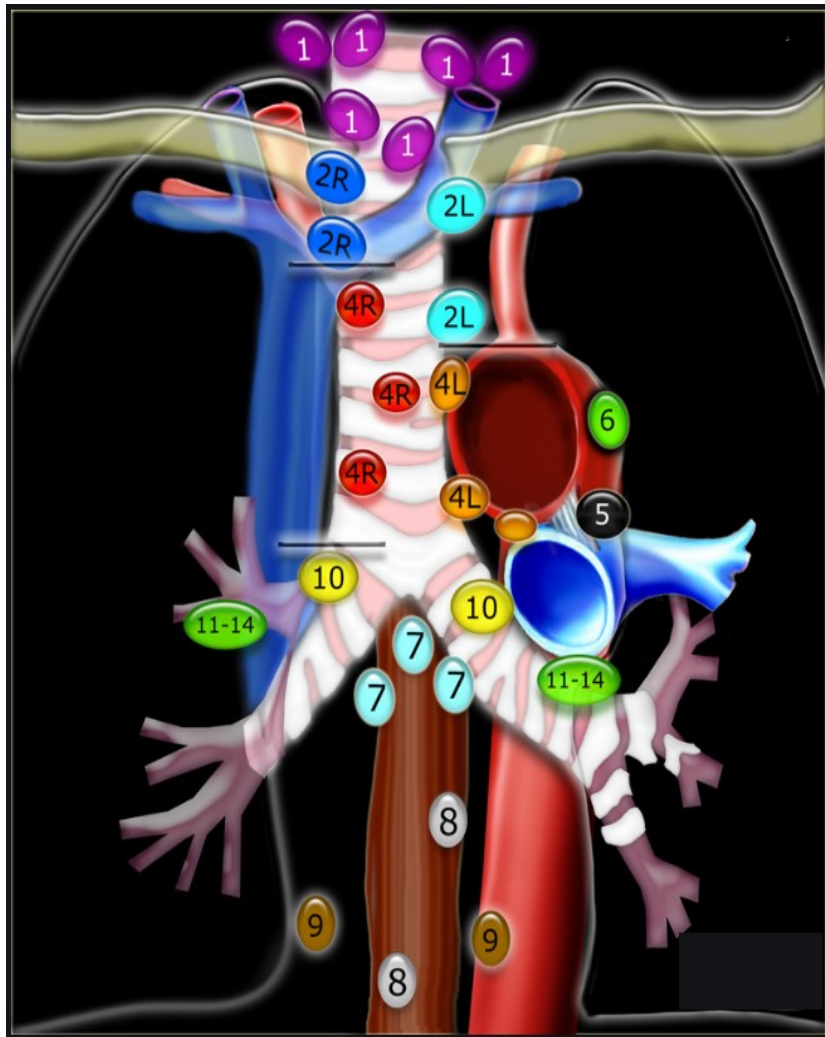
Αυτό που πρέπει επίσης να κατανοηθεί είναι η λεμφική αποχέτευση του πνεύμονα, αποτελώντας σημαντικό ρόλο για τη σταδιοποίηση, την περαιτέρω θεραπεία και πρόγνωση. Οι λεμφαδένες διακρίνονται σε ενδοπνευμονικούς και σε μεσοθωρακικούς. Οι ενδοπνευμονικοί διακρίνονται σε τμηματικούς, λοβαίους, πυλαίους και στους μεταξύ

των λοβών (δεξαμενή Borrie). Όλοι οι πνευμονικοί λοβοί παροχετεύουν ομόπλευρα τη λέμφο πρώτα σε αυτή τη δεξαμενή, δεξιά γύρω από το διάμεσο βρόγχο ενώ αριστερά στη γωνία μεταξύ της γλωσσίδας και του βρόγχου του κάτω λοβού. Οι μεσοθωρακικοί διακρίνονται σε πρόσθιους, οπίσθιους, τραχειοβρογχικούς και παρατραχειακούς. Η λέμφος του δεξιού πνεύμονα μεταφέρεται κυρίως ετερόπλευρα και περιστασιακά αμφοτερόπλευρα, ενώ του άνω αριστερού λοβού στους λεμφαδένες του αορτοπνευμονικού παραθύρου και στους παρααορτικούς και του κάτω στους υποτροπιδικούς και έπειτα στη δεξιά παρατραχειακή αλυσο.³

Η χαρτογράφηση των λεμφαδένων περιλαμβάνει δεκατέσσερις λεμφαδενικούς σταθμούς.

Οι λεμφαδένες από το N^ο1 έως το N^ο9 χαρακτηρίζονται μεσοθωρακικοί, από το N^ο11 έως το N^ο14 ενδοπνευμονικοί και το N^ο10 πυλαίοι.⁷

Πίνακας 1



IASLC 2016: λεμφαδενική χαρτογράφηση.

Λεμφαδένες N₁: N°10 Πυλαίοι, N°11 Μεσολόβιοι, N°12 Λοβαίοι, N°13 Τμηματικοί, N°14 Υποτμηματικοί,

Λεμφαδένες N₂: N°1 Ανώτεροι μεσοθωρακικοί, N°2 Ανώτεροι παρατραχειακοί, N°3 Προαγγειακοί και Οπίσθιοι παρατραχειακοί, N°4 Κατώτεροι παρατραχειακοί, N°5 Αορτοπνευμονικού παραθύρου, N°6 Παρααορτικοί, N°7 Υποτροπιδικοί, N°8 Παραοισοφαγικοί, N°9 Πνευμονικού συνδέσμου.

1.3 Η ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα κατά WHO / IASLC

Οι σημαντικότερες αλλαγές του παγκόσμιου οργανισμού υγείας από το 2004 έως την ανανεωμένη έκδοση του 2019 για τον καρκίνο του πνεύμονα συμπεριλαμβάνουν την ανοσοϊστοχημεία, την ενσωμάτωση μοριακών δομών προκειμένου για τη θεραπεία, τη νέα ταξινόμηση των κυτταρολογικών και των μικρών βιοψιών, προσεγγίζουν διαφορετικά το αδενοκαρκίνωμα, περιορίζουν τη διάγνωση του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος επανασταδιοποιώντας το, μόνο στους όγκους που η διαφοροποίησή τους είναι αδύνατη, επανασταδιοποιούν το πλακώδες καρκίνωμα σε υπότυπους κερατινοποιημένο ή μη και βασικοειδές, ομαδοποιούν τους νευροενδοκρινικούς όγκους σε μία κατηγορία, προσθέτουν το NUT καρκίνωμα, ονομάζουν το σκληροτικό αιμαγγείωμα σκληροτικό πνευμονοκύττωμα, το αμάρτωμα πνευμονικό αμάρτωμα, εντάσσουν το PEComa, το μιξοειδές σάρκωμα, το μυοεπιθηλίωμα και μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα και τη χρησιμότητα των WWTR1-CAMTA1, στη διάγνωση επιθηλιοειδών αιμαγγειοενδοθηλιωμάτων, εντάσσουν την προσθήκη της νόσου Erdheim-Chester στο λεμφοπλλαπλασιαστικό όγκο και τέλος μια ομάδα όγκων έκτοπης προέλευσης που περιλαμβάνουν όγκους γεννητικών κυττάρων, όπως το ενδοπνευμονικό θύμωμα, μελάνωμα και το μηνιγγίωμα.³⁵

Πίνακας 2

<u>Epithelial tumors</u>
Adenocarcinoma
Lepidic adenocarcinoma
Acinar adenocarcinoma
Papillary adenocarcinoma
Micropapillary adenocarcinoma
Solid adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma
Colloid adenocarcinoma
Fetal adenocarcinoma
Enteric adenocarcinoma
Minimally invasive adenocarcinoma
Nonmucinous
Mucinous
Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ
Nonmucinous
Mucinous
Squamous cell carcinoma
Keratinizing squamous cell carcinoma
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma
Basaloid squamous cell carcinoma
Preinvasive lesion
Squamous cell carcinoma in situ
Neuroendocrine tumors
Small cell carcinoma
Combined small cell carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma
Combined large cell neuroendocrine carcinoma
Carcinoid tumors
Typical carcinoid tumor
Atypical carcinoid tumor

Preinvasive lesion
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
Large cell carcinoma
Adenosquamous carcinoma
Sarcomatoid carcinomas
Pleomorphic carcinoma
Spindle cell carcinoma
Giant cell carcinoma
Carcinosarcoma
Pulmonary blastoma
Other and Unclassified carcinomas
Lymphoepithelioma-like carcinoma
NUT carcinoma
Salivary gland-type tumors
Mucoepidermoid carcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Epithelial-myoepithelial carcinoma
Pleomorphic adenoma
Papillomas
Squamous cell papilloma
Exophytic
Inverted
Glandular papilloma
Mixed squamous and glandular papilloma
Adenomas
Sclerosing pneumocytoma
Alveolar adenoma
Papillary adenoma
Mucinous cystadenoma
Mucous gland adenoma
<u>Mesenchymal tumors</u>
Pulmonary hamartoma
Chondroma
PEComatous tumors
Lymphangiomyomatosis
PEComa, benign
Clear cell tumor
PEComa, malignant
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor Diffuse pulmonary lymphangiomatosis

Inflammatory myofibroblastic tumor

Epithelioid hemangioendothelioma

Pleuropulmonary blastoma

Synovial sarcoma

Pulmonary artery intimal sarcoma

Pulmonary myxoid sarcoma with *EWSR1-CREB1* translocation

Myoepithelial tumors

Myoepithelioma

Myoepithelial carcinoma

Lymphohistiocytic tumors

Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated

Lymphoid tissue (MALT lymphoma) Diffuse large cell lymphoma

Lymphomatoid granulomatosis

Intravascular large B cell lymphoma

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Erdheim-Chester disease

Tumors of ectopic origin

Germ cell tumors

Teratoma, mature

Teratoma, immature

Intrapulmonary thymoma

Melanoma

Meningioma, NOS

Metastatic tumors

1.4 Η 8^η ενημερωμένη έκδοση σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα (2016) κατά IASLC

Η 8^η έκδοση της TNM σταδιοποίησης για τον ΜΜΚΠ, τέθηκε επίσημα σε ισχύ από τον Ιανουάριο του 2019, σύμφωνα με τις συστάσεις του IASLC το 2016, υποσταδιοποιώντας τους (T) & (M) παράγοντες, υποδιαιρώντας τις εξωθωρακικές μεταστάσεις σε μονήρεις και πολλαπλές, προσθέτοντας το στάδιο IIIc (T₃-T₄,N₃,M₀), ως το στάδιο με τη χειρότερη πρόγνωση, όσον αφορά την τοπική επέκταση της νόσου, έχοντας ήδη δώσει δείγματα ακριβέστερης προσέγγισης, όσον αφορά την πρόγνωση στο ανάλογο κλινικό στάδιο, υποσχόμενη ακόμα και δυναμική επίδρασή της, στη μελλοντική αντιμετώπιση των ασθενών.

Πίνακας 3

<p><u>T (πρωτοπαθής όγκος)</u></p> <ul style="list-style-type: none">-T1a ≤ 1cm-T1b >1cm ≤2cm-T1c >2cm ≤3cm-T2a >3cm ≤4cm ή προσβολή του στελεχιαίου βρόγχου αλλά όχι τη τρόπιδας, ή διήθηση του σπλαγγικού υπεζωκότα-T2b >4cm ≤5cm-T3 >5cm ≤7cm ή δορυφόροι όζοι στον ίδιο λοβό, ή προσβολή του θωρακικού τοιχώματος, του τοιχωματικού υπεζωκότα, του φρενικού νεύρου, του περικαρδίου-T4 >7cm ή δορυφόροι όζοι σε διαφορετικό λοβό του ίδιου πνεύμονα, ή προσβολή του διαφράγματος, του μεσοθωρακίου, της καρδιάς, των μεγάλων αγγείων, της τραχείας, του παλίδρομου λαρυγγικού νεύρου, της σπονδυλικής στήλης, του οισοφάγου, της τρόπιδας
<p><u>N (Επιχώριοι Λεμφαδένες)</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Nx επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν-N0 χωρίς μετάσταση των επιχώριων λεμφαδένων-N1 Μετάσταση σε περιβρογχικούς λεμφαδένες ομοπλεύρως ή πυλαίους λεμφαδένες ομοπλεύρως και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου-N2 Μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ομοπλεύρως ή σε λεμφαδένες της τρόπιδας-N3 Μετάσταση σε ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, ετερόπλευρους πυλαίους, ετερόπλευρους ή ομόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες
<p><u>M (Μεταστάσεις)</u></p> <ul style="list-style-type: none">-M0 Όχι απομακρυσμένες μεταστάσεις-M1 Απομακρυσμένες μεταστάσεις-M1a Παρουσία κακώθων όζων στον ετερόπλευρο πνεύμονα και διακριτών υπεζωκοτικών εμφυτεύσεων/παρουσία κακώθους υπεζωκοτικής συλλογής-M1b Μονήρεις εξωθωρακικές μεταστάσεις-M1c Πολλαπλές εξωθωρακικές μεταστάσεις σε ένα ή περισσότερα όργανα

8^η έκδοση της TNM σταδιοποίησης 2016

1.5 Τα στάδια της 8^{ης} έκδοσης της TNM σταδιοποίησης κατά IASLC του καρκίνου του πνεύμονα

Πίνακας 4

Occult carcinoma	TX N0 M0
Stage 0	Tis N0 M0
Stage IA1	T1a N0 M0
Stage IA2	T1b N0 M0
Stage IA3	T1c N0 M0
Stage IB	T2a N0 M0
Stage IIA	T2b N0 M0
Stage IIB	T1a–c N1 M0 T2a N1 M0 T2b N1 M0 T3 N0 M0
Stage IIIA	T1a–c N2 M0 T2a–b N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
Stage IIIB	T1a–c N3 M0 T2a–b N3 M0 T3 N2 M0 T4 N2 M0
Stage IIIC	T3 N3 M0 T4 N3 M0
Stage IVA	Any T Any N M1a Any T Any N M1b
Stage IVB	Any T Any N M1c

1.6 Διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα

Η διάγνωση των όγκων του πνεύμονα τίθεται απεικονιστικά και τεκμηριώνεται ιστολογικά. Η απεικόνιση αρχικά περιλαμβάνει την ακτινογραφία θώρακος, την αξονική τομογραφία, το μαγνητικό συντονισμό και την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων. Αν δεν τεκμηριωθεί ιστολογικά με την εύκαμπτη βρογχοσκόπηση, τη διαβρογχική βιοψία πνεύμονα και λεμφαδένων του μεσοθωρακίου με τη βοήθεια βρογχοσκοπίου υπερήχων, την ενδοσκοπική υπερηχογραφία με γαστροσκόπιο δια του οισοφάγου, τη διαθωρακική βιοψία διά βελόνης και τη διαθωρακική αναρρόφηση διά βελόνης, τότε τόσο η τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση, η βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική και η ανοιχτή θωρακοτομή, καλούνται να θέσουν διάγνωση.^{36,37,38,39 40,41}

Η υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας και αυξημένης ευαισθησίας ακόμα και για όζους μικρότερους των οκτώ χιλιοστών, σε συνδυασμό με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με χαμηλή όμως ευαισθησία για όζους μικρότερους του ενός εκατοστού, αποτελεί την απεικονιστική εξέταση εκλογής.⁴²

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση σε συνδυασμό με τη διαβρογχική βιοψία των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, με τη βοήθεια υπερήχων και την ενδοσκοπική υπερηχογραφία δια του οισοφάγου (για τη λήψη βιοψιών κυρίως λεμφαδένων του οπίσθιου μεσοθωρακίου) και προκειμένου για τον αποκλεισμό της N_2 νόσου, θέτουν διάγνωση, με τον ελάχιστο επεμβατικό τρόπο, ως πλέον ορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Επί αδυναμίας ταυτοποίησης, επιστρατεύονται κατά σειρά η τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση (συμβατική ή με χρήση βίντεο), εν συνεχεία η βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική και επί αποτυχίας, η ανοιχτή θωρακοτομή.

1.7 Ανοσοϊστοχημεία των βασικότερων υπότυπων του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Η καρκινογένεση δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Γενικότερα η γονιδιακή διαταραχή που επισυμβαίνει λόγω της επίδρασης καρκινογόνων παραγόντων, σε έδαφος γενετικής

προδιάθεσης, οδηγεί στην απώλεια ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης και θανάτου με αποτέλεσμα τη δημιουργία του καρκίνου. Η τεκμηρίωση της ύπαρξής του τίθεται ιστολογικά.

Οι βασικότεροι τύποι του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, είναι το αδενοκαρκίνωμα και το πλακώδες καρκίνωμα. Οι κυριότεροι υπότυποι του αδενοκαρκινώματος είναι το θηλώδες (37%), το κυψελιδικό (30%), το συμπαγές (25%), το βρογχοκυψελιδικό (7%), και το μικροθηλώδες (1%). Οι υπότυποι του πλακώδους καρκινώματος, όπως ορίζονται πλέον κατά WHO, είναι ο κερατινοποιημένος ή μη και ο βασικοειδής, αντικαθιστώντας το διαυγοκυτταρικό, μικροκυτταρικό και θηλώδη, λόγω του πολύ μικρού ποσοστού συμμετοχής τους.^{43,50}

Η ετερογένεια των καρκινικών κυττάρων ενός όγκου, είναι μεγάλη, έως και 45%.

Ο καλύτερος τρόπος ανίχνευσής τους γίνεται με ειδικά μόρια σε αυτά τα κύτταρα, που δρουν ως δείκτες. Η ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιεί αντισώματα τα οποία προσκολλώνται σε αυτούς τους δείκτες, προκειμένου για την ακριβέστερη ταυτοποίησή τους.

Έτσι για τη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος χρησιμοποιούνται τα CK7, 8, 18 και 19, ενώ το CK14 εκλείπει.¹ Στα περισσότερα αδενοκαρκινώματα εκφράζεται η *dalVa* και το CEA σε ποσοστό έως 75%, ενώ ο p63 και το τελικό N-terminal του, το P40 χωρίς TTF1 διαχωρίζει τους υπόλοιπους υπότυπους από το αδενοκαρκίνωμα.^{45,46,47}

Το keratin 14 βρίσκεται σε όλα τα πλακώδη καρκινικά κύτταρα, αλλά όχι στα κύτταρα του αδενοκαρκινώματος. Το Leu-7 αντιγόνο σχετίζεται άμεσα με τον πλακώδη φαινότυπο, καθώς και ο p63.⁴⁸ Τα EGF και Erb B2 είναι δείκτες που σχετίζονται με τη διέγερση της κυτταρικής ανάπτυξης. Με τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου σχετίζονται τα Rb και Ki-67, με την απόπτωση των p53 και bcl-2, με την αγγειογένεση του όγκου ο παράγοντας VIII, η διηθητική κυτταρική συγκολλητική ικανότητα (STN και CD-44) και οι συγγολλητικοί παράγοντες (Eph-A2 και E-cadherin).¹ Ο θηλώδης υπότυπος συνήθως αναπτύσσεται ενδοβρογχικά, ενώ ο βασικοειδής χαρακτηρίζεται από περιοχικά πλακώδη στοιχεία και βασικά βρογχικά κύτταρα.⁵⁰ Σε μικρά ιστολογικά δείγματα ο βασικοειδής υπότυπος του πλακώδους καρκινώματος αναγνωρίζεται, εκτός από το p63, με το CK 5/6, CK1, CK5, CK10, CK14 και σε αυτόν τον ιστολογικό τύπο παρατηρείται μικρότερη επιβίωση στους ασθενείς σταδίου I και III.^{49,50,51}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η Αμερικανική Καρκιнологική Εταιρεία για τον καρκίνο του πνεύμονα, στις ΗΠΑ, για το 2019, καταγράφει ότι η πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα, στους άνδρες είναι αναλογικά 1/15, τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη καπνιστές, ενώ στις γυναίκες 1/17, με τη διαφορά συνεχώς να μικραίνει και με τους καπνιστές να διατρέχουν έως και τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισής του, αντιπροσωπεύοντας το 19% όλων των θανάτων που οφείλονται στον καρκίνο. Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί αναμφισβήτητα, ετησίως, την κύρια αιτία θανάτου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η ηλικία (>65 ετών), οι όγκοι >2 εκατοστά, το CEA >5,5mg/ml, η σχέση πύκνωσης/όγκου σε ποσοστό έως 33,8%, η συμπαγής σύσταση του όγκου και η ύπαρξη TLVI αποτελούν ανεξάρτητους "πτωχούς" προγνωστικούς παράγοντες.^{57,58,59,64} Η λεμφαδενική επίπτωση στον πρώιμο ΜΜΚΠ δε σχετίζεται με τη λοβαία εντόπιση του όγκου για όγκους έως και δύο εκατοστά. Ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου (αδενοκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα) δε σχετίζεται με τη λεμφαδενική επίπτωση όσον αφορά την ποσοστιαία υπεροχή του ενός συγκριτικά με του άλλου. Οι κυριότεροι υπότυποι του αδενοκαρκινώματος είναι ο θηλώδης (37%), ο κυψελιδικός (30%), ο συμπαγής (25%) και ο βρογχοκυψελιδικός (7%).

Οι βασικότεροι υπότυποι του πλακώδους καρκινώματος είναι πλέον το κερατινοποιημένο ή μη και το βασικοειδές, κατά WHO.^{53,56} Η απλή αναφορά στο διαχωρισμό των υπότυπων του ΜΜΚΠ είναι πλέον ανεπαρκής. Η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος εξειδικεύεται και βασίζεται τόσο στα παρασκευάσματα όσο και στα ελάχιστα δείγματα, αλλά και στην κυτταρολογική εξέταση και χαρακτηρίζεται από μικτούς υπότυπους. Ο συμπαγής και ο μικροθηλώδης υπότυπος του αδενοκαρκινώματος σχετίζονται με μεγαλύτερη λεμφαδενική επίπτωση και χειρότερη πρόγνωση, ενώ ο λεπιδικός ($p < 0.001$) με μικρότερη λεμφαδενική επίπτωση. Η κυτταρική ανομοιογένεια του όγκου επιβάλλει την καλύτερη κατανόηση των δευτερευόντων στοιχείων του, τα οποία φαίνεται να έχουν την ίδια συμμετοχή στην πρόγνωση

όσο και οι επικρατείς υπότυποι.⁶⁸ Στον (Πίνακα 5), εκτός των υπολοίπων συσχετίσεων με το φύλο, την ηλικία, την καπνιστική συνήθεια, τη λοβαία εντόπιση και τη διαφοροποίηση του όγκου, παρουσιάζεται η λεμφαδενική συμμετοχή όγκων ≤ 3 εκατοστών συνολικά αλλά και αναλυτικότερα του κάθε υπότυπου. Η μιτωτική δραστηριότητα σχετίζεται με τη μεγαλύτερη ηλικία, το κάπνισμα, τη διήθηση του σπλαχνικού υπεζωκότα, τη λεμφαδενική επίπτωση, την αγγειακή διήθηση και αναφέρεται σε βιολογικά επιθετικό όγκο του αδενοκαρκινώματος.⁷⁴ (Πίνακας 11)

Πίνακας 5⁶⁸

Clinicopathological characteristics of different subtypes of lung adenocarcinoma (*n* = 1244)

	Total	N0 (<i>n</i> = 789)	N1/N2 (<i>n</i> = 455)	<i>p</i> value	HR (95 % CI)
Gender					
Male	560 (45.0 %)	327 (41.4 %)	233 (51.2 %)	0.001	1.282 (1.108– 1.483)
Female	684 (55.0 %)	462 (58.6 %)	222 (48.8 %)		
Age					
< Average	598 (48.1 %)	360 (45.6 %)	238 (52.3 %)	0.023	1.185 (1.023– 1.372)
≥ Average	646 (51.9 %)	429 (54.4 %)	217 (47.7 %)		
Smoking status					
Former/current	403 (32.4 %)	225 (28.5 %)	178 (39.1 %)	<0.001	1.340 (1.159– 1.553)
Never	841 (67.6 %)	564 (71.5 %)	277 (60.9 %)		
Tumor location^a					
LUL	330 (26.5 %)	193 (24.5 %)	137 (30.1 %)	0.033	0.838 (0.717– 0.979)
LLL	200	119	81	0.208	0.885

Συνέχεια του πίνακα στην επόμενη σελίδα

RUL	406 (32.6 %)	274 (34.7 %)	132 (29.0 %)	0.038	1.186 (1.006– 1.397)
RML	103 (8.3 %)	64 (8.1 %)	39 (8.6 %)	0.777	0.963 (0.743– 1.248)
RLL	231 (18.6 %)	150 (19.0 %)	81 (17.8 %)	0.597	1.053 (0.868– 1.277)
LVI					
Yes	203 (16.3 %)	35 (4.4 %)	168 (36.9 %)	<0.001	3.003 (2.674– 3.378)
No	1041 (83.7 %)	754 (95.6 %)	287 (63.1 %)		
Differentiation					
Well	169 (13.6 %)	153 (19.4 %)	16 (3.5 %)	<0.001	0.232 (0.145– 0.372)
Moderate	714 (57.4 %)	492 (62.4 %)	222 (48.8 %)	<0.001	0.707 (0.612– 0.818)
Poor	361 (29.0 %)	144 (18.3 %)	217 (47.7 %)	<0.001	2.232 (1.946– 2.558)
Tumor size (cm)					
< 3	756 (60.8 %)	572 (72.5 %)	184 (40.4 %)	<0.001	2.283 (1.965– 2.646)
≥ 3	488 (39.2 %)	217 (27.5 %)	271 (59.6 %)		
Predominant subtype					
L	158 (12.7 %)	154 (19.5 %)	4 (0.9 %)	<0.001	0.061 (0.023– 0.161)
A	598 (48.1 %)	211 (46.4 %)	387 (49.0 %)	0.363	0.935 (0.806– 1.082)
P	170 (13.7 %)	98 (12.4 %)	72 (15.8 %)	0.092	1.188 (0.979– 1.441)
M	68 (5.5 %)	35 (4.4 %)	33 (7.3 %)	0.035	1.353 (1.046– 1.748)
S	171 (13.7 %)	62 (7.9 %)	109 (24.0 %)	<0.001	1.976 (1.715– 2.278)
IMA	72 (5.8 %)	48 (6.1 %)	24 (5.3 %)	0.556	0.907 (0.648– 1.267)

Πίνακας 6

Variable	Solid Predominant (n= 186)	Non – Solid Predominant (n=853)	P
Gender			< 0.001
Female	65 (34.9%)	493 (57.8%)	
Male	121 (65.1%)	360 (42.2%)	
Age (y)			0.049
≤ 60	112 (60.2%)	446 (52.3%)	
> 60	74 (39.8%)	407 (47.7%)	
Smoking history			< 0.001
Ever	100 (53.8%)	244 (28.6%)	
Never	86 (46.2%)	609 (71.4%)	
Type of resection			< 0.001*
Lobectomy	160 (86.0%)	809 (94.8%)	
Bi-lobectomy	13 (7.0%)	36 (4.2%)	
Pneumonectomy	13 (7.0%)	8 (0.9%)	
Tumor size (cm)			< 0.001
≤ 3.0	81 (43.5%)	668 (78.3%)	
> 3.0	105 (56.5%)	185 (21.7%)	
N status			< 0.001
N0	77 (41.4%)	568 (66.6%)	
N1/N2	109 (58.6%)	285 (33.4%)	
Stage			< 0.001
I	54 (29.0%)	526 (61.7%)	
II-III	132 (71.0%)	327 (38.3%)	
Lymphovascular invasion			< 0.001
Present	43 (23.1%)	111 (13.0%)	
Absent	143 (76.9%)	742 (87.0%)	
Mutational status			
EGFR mutations	71 (38.2%)	570 (66.8%)	< 0.001
KRAS mutations	23 (12.4%)	52 (6.1%)	0.003
HER2 mutations	2 (1.1%)	17 (2.0%)	0.553
BRAF mutations	3 (1.6%)	11 (1.3%)	1.000
ALK fusions	9 (4.8%)	38 (4.5%)	0.819
ROS1 fusions	2 (1.1%)	6 (0.7%)	0.639
RET fusions	6 (3.2%)	7 (0.8%)	0.017
Unknown	70 (37.6%)	152 (17.8%)	< 0.001

Σχέση υπεροχής μη συμπαγούς έναντι του συμπαγούς υπότυπου για όγκους έως και τρία εκατοστά για N₀ λεμφαδενική επίπτωση, έναντι της N₁>N₂, σε συμπαγή και μη συμπαγή υπότυπο του αδενοκαρκινώματος.⁶⁷

Πίνακας 7

Relationship between different subtypes of lung adenocarcinoma and metastatic rate of lymph node station ($n = 1244$)

Subtype	Negative (%) ^a	Minor component (%)	<i>p</i> value	Predominant (%)	<i>p</i> value
L	17.5	5.2	<0.001	8.2	<0.001
A	16.6	15.6	0.650	15.5	0.233
P	15.9	19.5	0.106	20.1	0.081
M	15.6	25.2	0.002	23.8	0.066
S	14.9	24.0	<0.001	28.7	<0.001
IMA	16.2	21.4	0.138	14.7	0.580

Metastatic rate of lymph node station = (number of metastatic lymph node stations/number of totally resected lymph node stations) \times 100 %

L lepidic, *A* acinar, *P* papillary, *M* micropapillary, *S* solid, *IMA* invasive mucinous adenocarcinoma

^aPercentage of patients with subtype of interest not observed or less than 5 %

Σχέση μεταξύ διαφορετικών υπότυπων του αδενοκαρκινώματος και της λεμφαδενικής επίπτωσης σε $n=1244$ ασθενείς.

Ο δευτερεύων μικροθηλώδης και δευτερεύων συμπαγής υπότυπος έχουν μεγαλύτερη λεμφαδενική επίπτωση όσον αφορά τον αριθμό των προσβεβλημένων λεμφαδενικών σταθμών (25.2 vs. 15.6 %, $p = 0.002$; και 24.0 vs. 14.9 %, $p < 0.001$, αντίστοιχα) και τον αριθμό των προσβεβλημένων λεμφαδένων (17.3 vs. 10.1 %, $p = 0.004$; και 15.5 vs. 9.7 %, $p = 0.001$, αντίστοιχα). Ο λεπιδικός επικρατής και δευτερεύων υπότυπος έχουν μικρότερη λεμφαδενική επίπτωση, ενώ ο μικροθηλώδης και συμπαγής επικρατής υπότυπος, μεγαλύτερη. Ο δευτερεύων μικροθηλώδης και συμπαγής υπότυπος του αδενοκαρκινώματος σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση.⁶⁸ Η διήθηση των εμφυσηματικών περιοχών, παρακείμενα του όγκου, με καρκινικά κύτταρα στο πρώιμο αδενοκαρκίνωμα, κυρίως όγκων >2 εκατοστών έχει χειρότερη πρόγνωση όσον αφορά την επιβίωση.⁶³ (Πίνακας 7)

Πίνακας 8

Relationship between different subtypes of lung adenocarcinoma and metastatic rate of lymph node ($n = 1244$)

Subtype	Negative (%) ^a	Minor component (%)	<i>p</i> value	Predominant (%)	<i>p</i> value
L	11.4	3.1	<0.001	6.3	<0.001
A	10.8	10.1	0.663	9.8	0.176
P	10.5	11.9	0.397	13.5	0.081
M	10.1	17.3	0.004	17.5	0.056
S	9.7	15.5	0.001	18.0	<0.001
IMA	10.6	12.7	0.441	9.7	0.687

Metastatic rate of lymph node = (number of metastatic lymph nodes/number of totally resected lymph nodes) \times 100 %

L lepidic, *A* acinar, *P* papillary, *M* micropapillary, *S* solid, *IMA* invasive mucinous adenocarcinoma

^a Percentage of patients with subtype of interest not observed or less than 5%

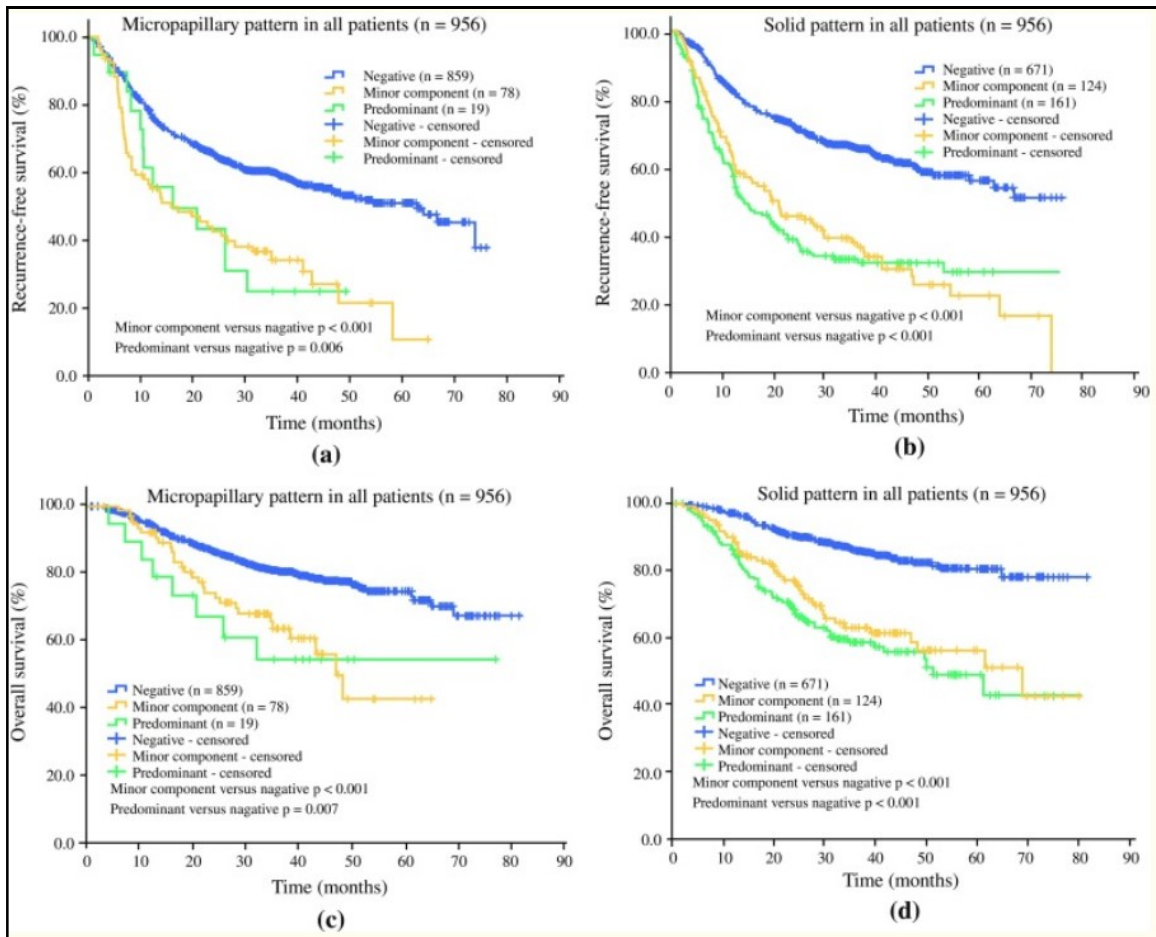
Ο μικροθλώδης και συμπαγής δευτερεύων υποτύπος, έχουν την ίδια λεμφαδενική επίπτωση.

Πίνακας 9

Table 1 (continued)					
Variables	Patients	STAS		χ^2	P
		No (%)	Yes (%)		
Bronchus involvement				0.767	0.381
No	202	132 (65.35)	70 (34.65)		
Yes	40	29 (72.50)	11 (27.50)		
Vessel & Neural involvement				0.286	0.593
No	231	155 (67.10)	76 (32.90)		
Yes	11	6 (54.55)	5 (45.45)		
Predominant subtype				25.903	0.093×10 ^{-3*}
Lepidic	23	22 (95.65)	1 (4.35)		
Papillary	34	24 (70.59)	10 (29.41)		
Acinar	137	89 (64.96)	48 (35.04)		
Solid	27	13 (48.15)	14 (51.85)		
Micropapillary	11	3 (27.27)	8 (72.73)		
Mucinous adenocarcinoma	10	10 (100.00)	0 (0.00)		
Differentiation grade [‡]				23.986	0.025×10 ^{-3*}
Low-grade	23	22 (95.65)	1 (4.35)		
Intermediate-grade	171	113 (66.08)	58 (33.92)		
High-grade	38	16 (42.11)	22 (57.89)		
Mucinous adenocarcinoma	10	10 (100.00)	0 (0.00)		

Η χαμηλή διαφοροποίηση, με STAS (+), συνδέεται με το λεπιδικό επικρατή υπότυπο, η ενδιάμεση με το θηλώδη ή τον κυψελιδικό και η υψηλή με το συμπαγή ή το μικροθηλώδη.

Πίνακας 10



Kaplan–Meier survival curves:

- a** RFS for patients with micropapillary-predominant tumors and tumors containing minor micropapillary components;
- b** RFS for patients with solid-predominant tumors and tumors containing minor solid components;
- c** OS for patients with micropapillary-predominant tumors and tumors containing minor micropapillary components;
- d** OS for patients with solid-predominant tumors and tumors containing minor solid components. A two-tailed $p < 0.05$ was regarded as statistically different. Negative refers to the percentage of patients with subtype of interest not observed or $< 5\%$. RFS recurrence-free survival, OS overall survival

Ο δευτερεύων μικροθηλώδης και συμπαγής υπότυπος έχουν μικρή RFS ($p < 0.001$) και OS ($p < 0.001$), ενώ ο μικροθηλώδης και ο συμπαγής επικρατής υπότυπος μικρότερη RFS ($p = 0.006$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) και OS ($p = 0.007$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα).

Πίνακας 11

Patients demographics and its association with mitotic count and recurrence						
Variables	N	%	Mitotic count (mean±SD)	p value	5-yr RFP (%)	p value
All patients	485	100	5.1±6.8			
Histologic subtype				<0.001		<0.001
AIS/MIA	9	2	0.1±0.3		100	
Lepidic	27	6	1.2±1.4		89	
Papillary	140	29	3.7±4.9		83	
Acinar	231	48	4.8±6.5		85	
Micropapillary	12	3	5.0±3.4		64	
Solid	66	14	11.6±9.1		69	
Architectural grade				<0.001		<0.001
Low	36	7	0.9±1.3		92	
Intermediate	371	76	4.4±6.0		84	
High	78	16	10.6±8.8		68	

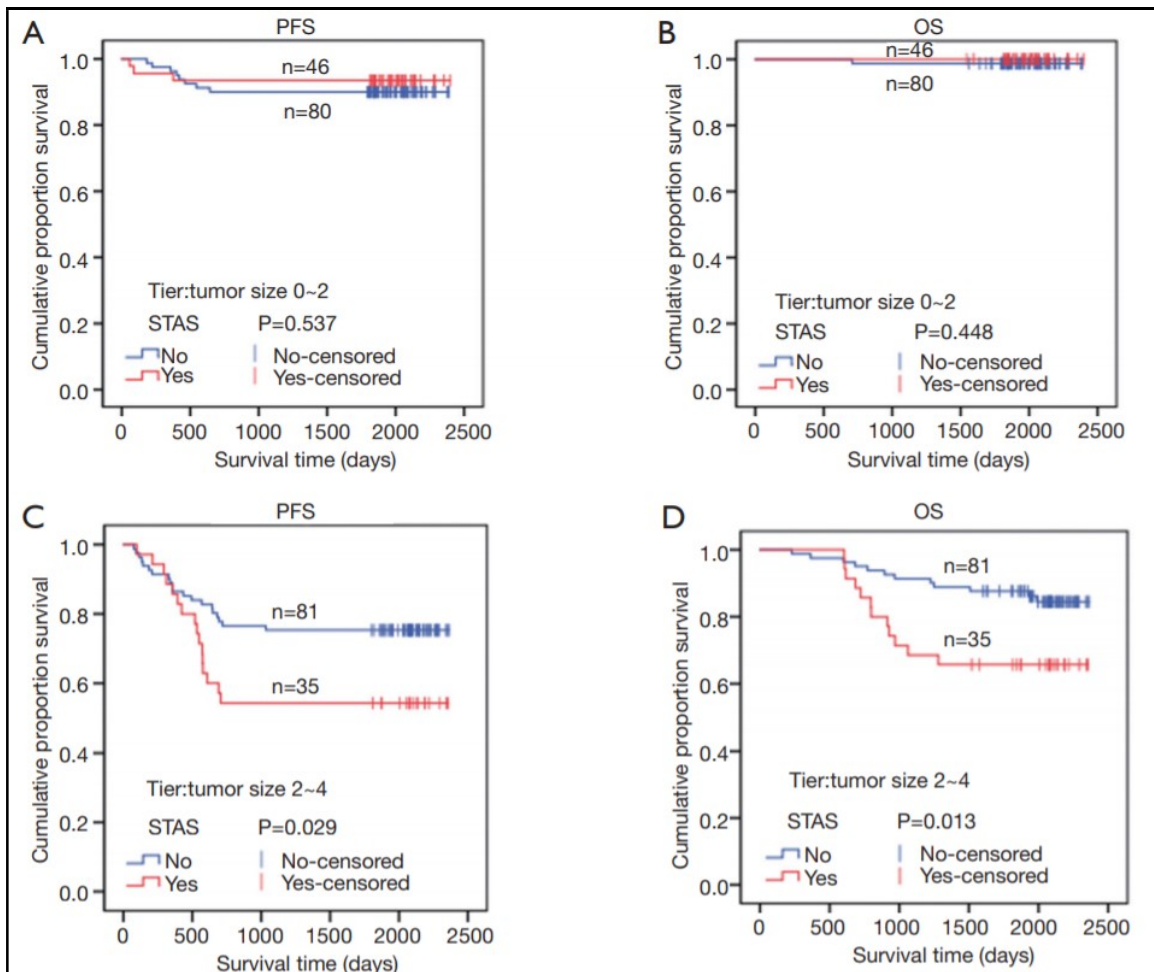
Υπεροχή της μέσης μιτωτικής δραστηριότητας στο πρώιμο αδενοκαρκίνωμα.

Πίνακας 12

Characteristics	Total (n = 3,308)	S Predominant (n = 133)	S Minor (n = 274)	S Absent (n = 2,901)	p Value ^a
Sex	0.330				
Male	1,368 (41.4)	92 (69.2)	165 (60.2)	1,111 (38.3)	
Female	1,940 (58.6)	41 (30.8)	109 (39.8)	1,790 (61.7)	
Age, years	0.647				
<55	915 (27.7)	32 (24.1)	77 (28.1)	806 (27.8)	
55 to 75	2,220 (67.1)	93 (69.9)	179 (65.3)	1,948 (67.1)	
>75	173 (5.2)	8 (6.0)	18 (6.6)	147 (5.1)	
Tumor size, cm	0.012				
≤3	3,143 (95.0)	113 (85.0)	255 (93.1)	2,775 (95.7)	
>3	165 (5.0)	20 (15.0)	19 (6.9)	126 (4.3)	
Visceral pleural invasion	0.597				
No	2,577 (77.9)	73 (54.9)	142 (51.8)	2,362 (81.4)	
Yes	731 (22.1)	60 (45.1)	132 (48.2)	539 (18.6)	
Lymphovascular invasion	0.190				
No	3,144 (95.0)	113 (85.0)	264 (89.8)	2,785 (96.0)	
Yes	164 (5.0)	20 (15.0)	28 (10.2)	116 (4.0)	
Surgery procedure	0.137				
Lobectomy	2,679 (81.0)	103 (77.4)	229 (83.6)	2,347 (80.9)	
Limited resection	629 (19.0)	30 (22.6)	45 (16.4)	554 (19.1)	
Adjuvant chemotherapy	0.330				
No	2,646 (80.0)	86 (64.7)	162 (59.1)	2,398 (82.7)	
Yes	662 (20.0)	47 (35.3)	112 (40.9)	503 (17.3)	
TNM stage	0.670				
IA1	437 (13.2)	9 (6.8)	11 (4.0)	417 (14.4)	
IA2	1,342 (40.6)	29 (21.8)	65 (23.7)	1,248 (43.0)	
IA3	725 (21.9)	28 (21.0)	60 (21.9)	637 (22.0)	
IB	804 (24.3)	67 (50.4)	138 (50.4)	599 (20.6)	

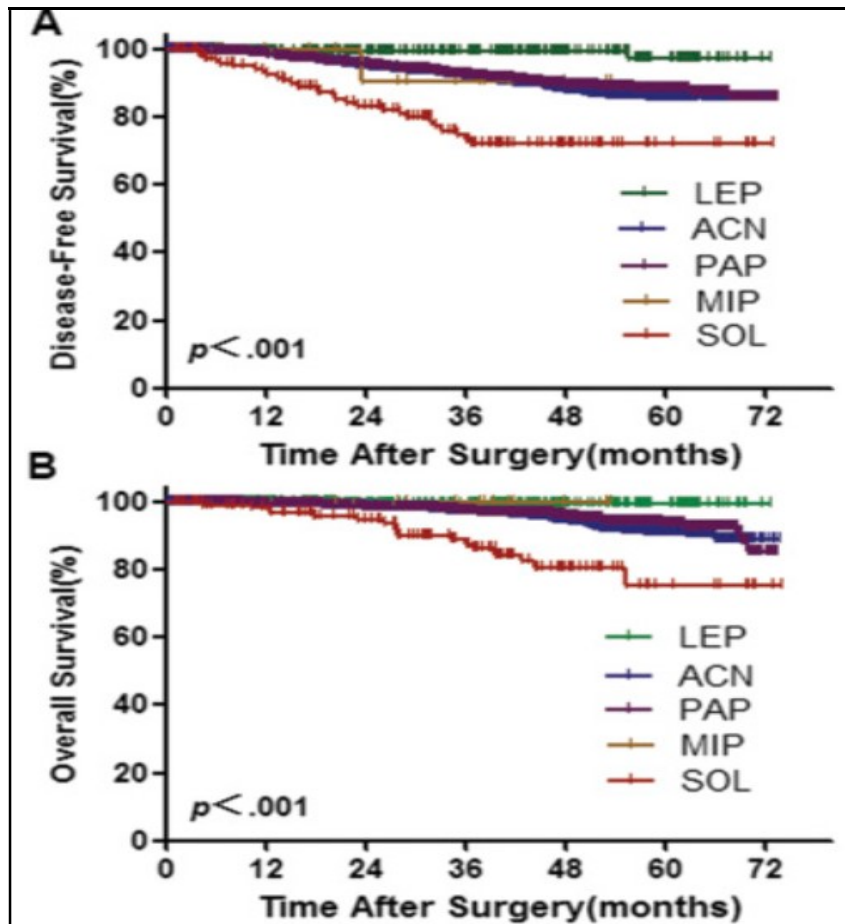
Έως και 40% μέσα στη διαίτα το ποσοστό της υποτροπής, η οποία είναι μεγαλύτερη στο συμπαγή δευτερεύοντα υπότυπο συγκριτικά με το συμπαγή επικρατή υπότυπο.⁵²

Πίνακας 13



Yang et al. Η ύπαρξη STAS έχει χειρότερη πρόγνωση τόσο για την RFS, όσο και τη OS, κυρίως του αδενοκαρκινώματος, όγκων >2 εκατοστών (RFS, P=0.029; OS, P=0.013).

Πίνακας 14



(A)Ελεύθερης νόσου επιβίωση

(B)Συνολική επιβίωση σταδίου I διηθητικού αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα,

($p = \log$ rank test): (LEP) lepidic, (ACN) acinar, (PAP) papillary, (MIP) micropapillary,

(SOL) solid⁵²

Ο μικροθηλώδης υπότυπος σχετίζεται με μεγαλύτερη λεμφαδενική επίπτωση στο μεσοθωράκιο ($P = 0.001$). Η υψηλή πρόσληψη SUVmax στο PET/CT ($P = 0.019$) και η παρουσία μικροθηλώδους ($P = 0.014$) και συμπαγούς ($P = 0.014$) υπότυπου σχετίζεται με κρύφια pN₂ νόσο.⁷⁵

Με κρύφια μεταστάσεις σχετίζεται και ο μικροθηλώδης δευτερεύων υπότυπος. Με υποτροπή νόσου, σε μικρό χρονικό διάστημα, σχετίζεται μετά από περιορισμένη εκτομή ο δευτερεύων συμπαγής μικροθηλώδης υπότυπος.⁶⁶ Ο κερατινοποιημένος υπότυπος του πλακώδους καρκινώματος (98%) σχετίζεται με το κάπνισμα, ενώ ο μη κερατινοποιημένος με μη καπνιστές (24.0% vs. 2.0%; $p=0.008$, chi-square test).

Ο κερατινοποιημένος υπότυπος σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση, μικρότερη συνολική επιβίωση, (85.2 μήνες vs. 135.7 μήνες, $p=0.010$, log-rank test) και αποτελεί ανεξάρτητο πτωχό προγνωστικό παράγοντα (HR, 2.389; 95% confidence interval, 1.090–5.233; $p=0.030$).⁶⁹

Ο βασικοειδής υπότυπος αποτελεί ουσιαστικά έναν επιθηλιακό όγκο χαμηλής διαφοροποίησης, χωρίς τη μορφολογία, αλλά με την ανοσοϊστοχημική έκφραση του πλακώδους καρκινώματος, ο οποίος σχετίζεται με πτωχότερη πρόγνωση, πτωχή διαφοροδιάγνωση, είναι ιδιαίτερα επιθετικός και έχει υψηλά ποσοστά λεμφαδενικής επίπτωσης και μετάστασης.^{70,73}

Ο θηλώδης ενδοβρογχικός, ο διαυγοκυτταρικός και ο μικροκυτταρικός υπότυπος του πλακώδους καρκινώματος αποτελούν σπάνιες οντότητες στην παγκόσμια βιβλιογραφία και εντάσσονται στο βασικοειδή υπότυπο.^{71,72,74}

Τα AIS, MIA και ο λεπιδικός υπότυπος του αδενοκαρκινώματος έχουν έως και 100% πενταετή επιβίωση. Οι μικροθηλώδης επικρατής και ο συμπαγής επικρατής με βλενώδη στοιχεία υπότυποι, σχετίζονται με ιδιαίτερα πτωχή επιβίωση, ενώ ο θηλώδης και ο κυψελιδικός επικρατής με ενδιάμεση.⁴⁴

Οι συμπαγείς T_{1a} όγκοι, προεγχειρητικά, στις λεπτές τομές, έχουν λεμφαδενική προσβολή έως 40%. Σε τέτοιους όγκους προτείνεται λεμφαδενικός καθαρισμός τόσο στους «solid» όσο και στους «part solid»²² όγκους T_{1a} με CEA >5mg/ml.¹⁸

Ο μικροθηλώδης και συμπαγής υπότυπος έχουν μικρότερη, ελεύθερης υποτροπής, μέση (15.8 vs. 62.8 μήνες, $p < 0.001$; και 20.8 μήνες vs. χωρίς καταγραφή, $p < 0.001$)

και συνολική επιβίωση (47.0 μήνες vs. χωρίς καταγραφή, $p < 0.001$; και 69.0 μήνες vs. χωρίς καταγραφή, $p < 0.001$).^{52,67,68}

Στο αδενοκαρκίνωμα η απουσία συμπαγούς υπότυπου έχει καλύτερη πρόγνωση όσον αφορά την υποτροπή ($p < 0.0001$), αλλά χειρότερη επιβίωση μετά την εμφάνιση υποτροπής.^{64,65}

STAS παρατηρήθηκε σε ποσοστό (33.47%), στο λεπιδικό υπότυπο (4.35%, 1/23), στο θηλώδη 29.41% (10/34), στον κυψελιδικό 35.04% (48/137), στο συμπαγή επικρατή 51.85% (14/27) και σε μεγαλύτερο ποσοστό στο μικροθηλώδη επικρατή (72.73%, 8/11).

Η πενταετής επιβίωση σύμφωνα με το στάδιο SEER για τον ΜΜΚΠ, εξαρτάται από το αν είναι επιχώριος (60% επιβίωση), τοπικός (33% επιβίωση), απομακρυσμένος ή συνδυασμός των προαναφερθέντων σταδίων (23% επιβίωση). Αυτά τα ποσοστά ισχύουν μόνο στους πρωτοδιαγνωσθέντες όγκους.

Για τους ενδοπνευμονικούς όγκους, έως και ένα εκατοστό, ανάλογα με το ποσοστό της λεμφαδενικής συμμετοχής τόσο της ενδοπνευμονικής όσο και της μεσοθωρακικής αλλά και της επακόλουθης ενδοπνευμονικής υποτροπής, προτείνεται η σφηνοειδής εκτομή με εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή, κυρίως σε ασθενείς με χαμηλές αναπνευστικές εφεδρείες, διαφυλάσσοντας μεγαλύτερο όγκο πνευμονικού παρεγχύματος, με υπεροχή της βίντεο-υποβοηθούμενης θωρακοσκοπικής χειρουργικής, έναντι της ανοιχτής θωρακοτομής, παρουσιάζοντας καλύτερα αποτελέσματα τόσο όσον αφορά τη νοσηρότητα, όσο και το χρόνο νοσηλείας, αλλά και της συνολικής επιβίωσης, αφήνοντας ανοιχτό το θέμα σχέσης οφέλους και κινδύνου με άλλες τεχνικές όπως SABR και RFA.^{8,9,10, 30}

Οι λεμφαδένες πρέπει να εκτέμονται, τόσο στα τμήματα που εξαιρούνται, όσο και στα εναπομείναντα πνευμονικά τμήματα.³⁹ Επίσης προτείνεται χειρουργική εξαίρεση σε όγκους ≤ 2 εκατοστά, με λεμφαδενεκτομή, τόσο των πτυλαίων όσο και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου.²

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΥΛΙΚΟ, ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μία αναδρομική καταγραφή από το αρχείο του Θωρακοχειρουργικού τμήματος, του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, "Η Σωτηρία". Συλλέξαμε 200 περιστατικά, που χειρουργήθηκαν στο τμήμα μας, τα έτη 2015 και 2019, από πέντε διαφορετικούς Θωρακοχειρουργούς. Επιλέχθηκαν ασθενείς με πρωτοπαθή, μη μικροκυτταρικό όγκο, μεγέθους από μισό έως και τρία εκατοστά. Όλοι οι ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, ανεξαρτήτου ηλικίας, καπνιστές, πρώην καπνιστές ή μη καπνιστές, διαφορετικής συννοσηρότητας, είχαν υποβληθεί σε ακτινογραφία, FDG PET-CT, σπιρομέτρηση και βρογχοσκόπηση (για όγκους κεντρικούς), εκτός του υπόλοιπου τυπικού προεγχειρητικού εργαστηριακού ελέγχου και προετοιμασίας. Σε κανέναν ασθενή, δεν είχε διαγνωσθεί προεγχειρητικά καρκίνος του πνεύμονα, μεσοθωρακική ή άλλη ύποπτη λεμφαδενοπάθεια (υπερκλείδια - ενδοπαρεγχυματική). Εξαιρέθηκαν όλοι οι λεμφαδενικοί σταθμοί ανεξάρτητα από το χειρουργό, τόσο στο δεξιό όσο και στο αριστερό ημιθωράκιο N^o2-9 και οι N^o10-14 (εκτός των No2-4L).

Η εντόπιση της βλάβης προσδιορίστηκε, όσον αφορά το δεξιό ή τον αριστερό πνεύμονα, το λοβό και το αν ήταν κεντρική, μέση ή περιφερική. Ως κεντρική ταξινομείται η θέση που συμπεριλαμβάνει τον κύριο βρόγχο, το λοβαίο και τους τμηματικούς βρόγχους. Η ενδιάμεση ζώνη περιλαμβάνει τους υποτμηματικούς βρόγχους και η περιφερική τους υποτμηματικούς. Όταν ο όγκος εντοπίζεται ανάμεσα σε δύο ζώνες, τότε ανήκει σε αυτή που περιέχει περισσότερο από το 50% της βλάβης. Οι όγκοι και η λεμφαδενική χαρτογράφηση, ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την ανανεωμένη 8^η έκδοση της TNM σταδιοποίησης, σύμφωνα με τις συστάσεις του IASLC το 2016. Τα ιστολογικά παρασκευάσματα και ο ανοσοϊστοχημικός τους έλεγχος, διεγνώσθησαν από διαφορετικούς ειδικούς παθολογοανατόμους, με πολυετή εμπειρία στον καρκίνο του πνεύμονα. Διερευνήσαμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα συσχετίζοντας τον ιστολογικό τύπο με τη λεμφαδενική επίπτωση N₁/N₂, N₁, N₂, το μέγεθος του όγκου, την πνευμονική (δεξιός ή αριστερός πνεύμονας) - λοβαία - κεντρική

ή περιφερική εντόπιση, τη μιτωτική δραστηριότητα, τη διαφοροποίηση, το φύλο, την ηλικία <65 και >65 ετών, τη λοβαία εντόπιση με την ηλικία <65 και >65 και ετών.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις συνεχείς μεταβλητές να παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλιση. Επίσης παρατίθενται και οι ακραίες τιμές (ελάχιστη – μέγιστη).

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητα και ποσοστό επί τοις εκατό. Για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Chi-square test ή Fisher's exact test. Για τη σύγκριση μεταξύ των μέσων τιμών κανονικά κατανομημένων συνεχών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε το unpaired Student's T-test. Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των υπο-ομάδων, έγινε με τη χρήση one-way ANOVA και όπου παρατηρήθηκε διαφορά πραγματοποιήθηκε έλεγχος με post-hoc Bonferroni test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίστηκε $P < 0.05$. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με χρήση του SPSS, version 17.00 (SPSS Inc, Chicago, IL).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς ήταν n=136 άνδρες και n=64 γυναίκες, μέσου όρου ηλικίας τα 65,65 έτη.

Η εντόπιση, όσον αφορά τους πνεύμονες, ήταν n=114 δεξιά και n=86 αριστερά. Η εντόπιση όσον αφορά το λοβό, ήταν στο δεξιό άνω λοβό n=60, στο μέσο n=14, στο δεξιό κάτω λοβό n=38, στον αριστερό άνω λοβό n=54 και στον αριστερό κάτω λοβό n=30 (n=4 πνευμονεκτομές). Με περιφερική εντόπιση του όγκου ανευρέθησαν n=112 ασθενείς, κεντρική n=74 και ενδιάμεση n=14.

Με αδenoκαρκίνωμα διεγνώσθησαν n=138 και με πλακώδες καρκίνωμα n=62. Εκ των n=46 με λεμφαδενική επίπτωση διεγνώσθησαν με συμπαγή υπότυπο n=20, με μικτό n=16, σε n=6 δεν υπήρχαν στοιχεία ενώ σε n=4 βρέθηκαν αδενικοί και σωληνώδεις σχηματισμοί.

Σύμφωνα με την παράμετρο (T), n=20 ασθενείς διεγνώσθησαν με όγκο διαμέτρου μικρότερου του ενός εκατοστού, n=78 με όγκο από ένα έως και δύο εκατοστά και n=102 με όγκο διαμέτρου από δύο έως και τρία εκατοστά.

Λεμφαδενοπάθεια (N) παράμετρος, παρουσιάστηκε σε n=46 ασθενείς (εκ των οποίων σε ποσοστό 17,39% εντοπίστηκε "skip" μετάσταση), ενδοπαρεγχυματική σε n=25, μεσοθωρακίου σε n=11 και μικτή σε n=10. Εκ των n=46 με λεμφαδενική επίπτωση διεγνώσθησαν n=26 με αδenoκαρκίνωμα και n=20 με πλακώδες καρκίνωμα. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό εκτός των λεμφαδενικών σταθμών No2-4L. Η παράμετρος (M), ήταν εξ ορισμού αρνητική.

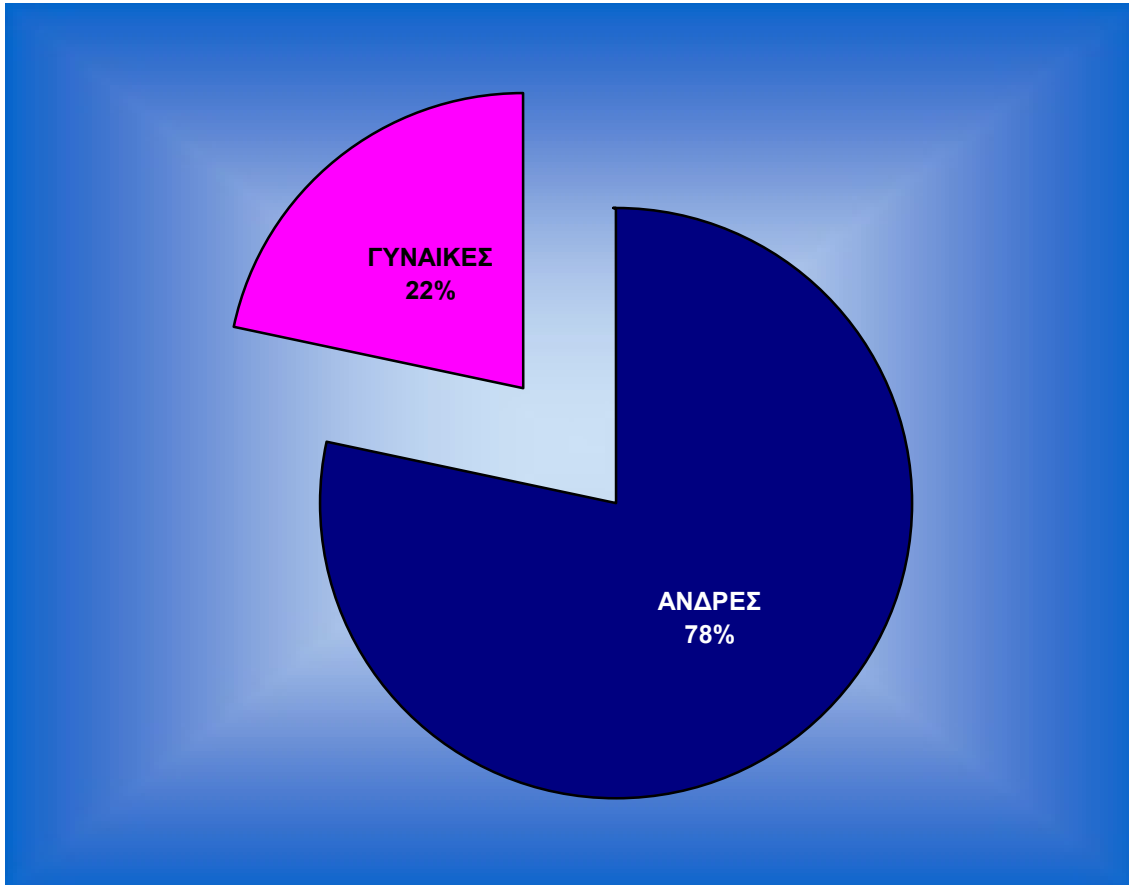
Πίνακας 14

ΑΝΔΡΕΣ	136
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	64
ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	65,65
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟ ΔΕΞΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	114
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟΝ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	86
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟ ΔΕΞΙΟ ΑΝΩ ΛΟΒΟ	60
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟ ΔΕΞΙΟ ΚΑΤΩ ΛΟΒΟ	38
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟ ΜΕΣΟ ΛΟΒΟ	14
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟΝ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΑΝΩ ΛΟΒΟ	54
ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟΝ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΚΑΤΩ ΛΟΒΟ	30
ΠΝΕΥΜΟΝΕΚΤΟΜΕΣ	4
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ	74
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ	112
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ	14
ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	138
ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	62
ΧΑΜΗΛΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	81
ΜΕΣΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	95
ΜΕΣΗ-ΧΑΜΗΛΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	19
T1a ≤ 1εκ.	20
T1b >1εκ. ≤2εκ.	78
T1c >2εκ. ≤3εκ.	102

Γενικά στοιχεία στο σύνολο των ασθενών, φύλου, ηλικίας εντόπισης, ιστολογικού τύπου, διαφοροποίησης και μεγέθους του όγκου ανεξάρτητα από τη λεμφαδενική επίπτωση.

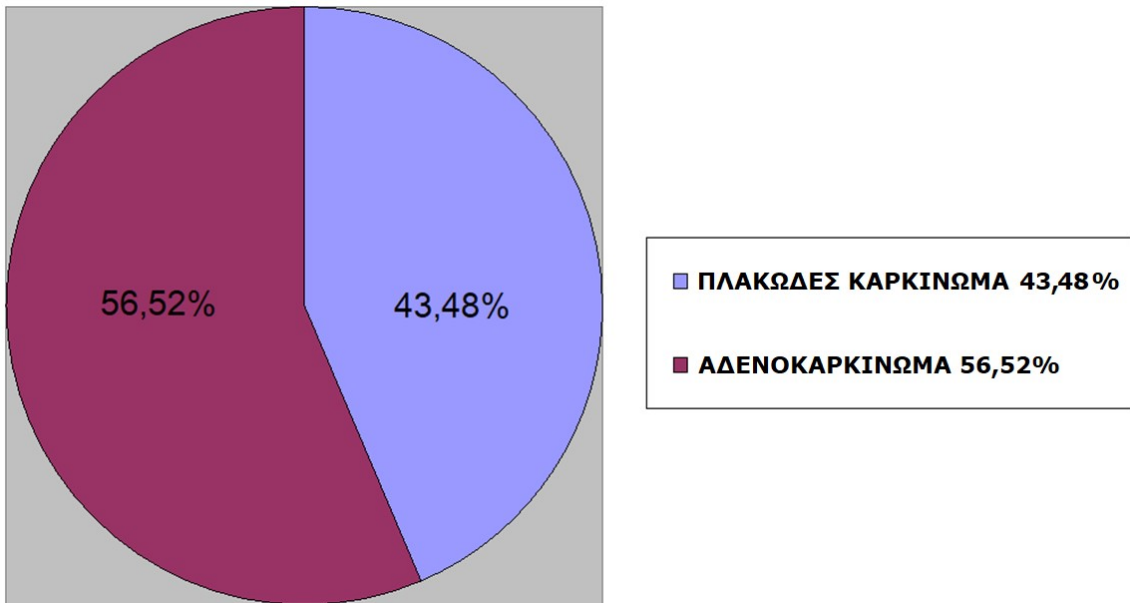
Για n=5 ασθενείς δε γίνεται αναφορά στη διαφοροποίηση.

Γράφημα 1



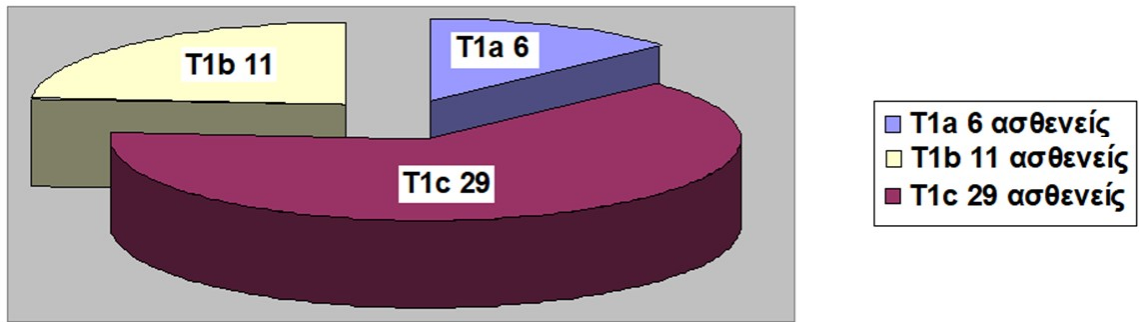
Υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών στον πρώιμο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Γράφημα 2



Υπεροχή του αδενοκαρκινώματος έναντι του πλακώδους καρκινώματος.

Γράφημα 3



Υπεροχή των ασθενών (n=29) με λεμφαδενική επίπτωση, που διεγνώσθησαν με όγκο >2εκ. έως ≤3εκ. ΜΜΚΠ, σταδίου T₁c.

Ακολουθώς οι ασθενείς (n=11) με λεμφαδενική επίπτωση, που διεγνώσθησαν με όγκο >1εκ. έως ≤2εκ. ΜΜΚΠ, σταδίου T₁b.

Ασθενείς (n=6) με λεμφαδενική επίπτωση, που διεγνώσθησαν με όγκο έως και 1εκ. ΜΜΚΠ, σταδίου T₁a.

Πίνακας 15

T (TNM)	N₁	N₂	N₁/N₂
T_{1a} ≤ 1εκ.	6	0	0
T_{1b} >1εκ. ≤2εκ.	5	6	0
T_{1c} >2εκ. ≤3εκ.	15	6	8
ΣΥΝΟΛΟ	25	12	8

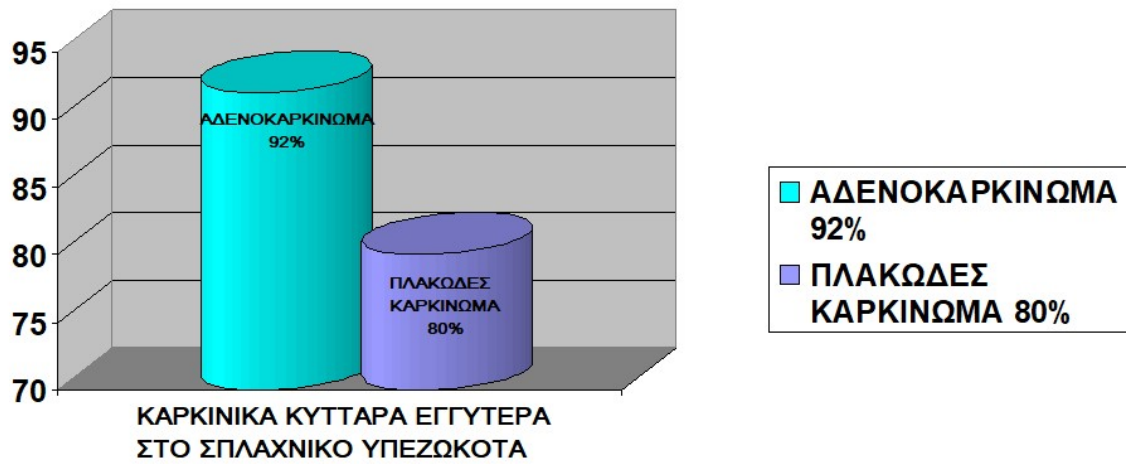
Υπεροχή της N₁ λεμφαδενοπάθειας έναντι της N₂ αλλά και της N₁/N₂, όγκων ΜΜΚΠ έως και τρία εκατοστά.

Πίνακας 16

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΟΓΚΟΥ ΣΕ ΕΚ.	LN 2	LN 4R	LN 7	LN 10	LN 11	LN 12	LN 5	LN6
1	2,4		+1		+1				
2	3					+3			
3	2,5					+1			
4	2			+1					
5	3		+10			+1			
6	1,8				+1				
7	2,3		+1			+1	+1		
8	2,7						+6		
9	0,5					+1			
10	3	+3	+1	+3					
11	2,3		+2						
12	2,8					+2			
13	3					+2			
14	2,5					+1			
15	2,9					+2	+1		
16	1					+1			
17	2,8		+2						
18	1,4							+3	
19	2,6					+3		1	+12
20	1					+1			
21	1,2				+1	+1			
22	2							+1	
23	2						+1		+1
24	2,9					+3			
25	2,9		+8			+1			
26	2,5		+1		+1				
27	0,9					+1			
28	2,9					+2			
29	0,9					+1			
30	2,7		+2						
31	1,9				+1				
32	0,6					+1			
33	2,6					+1			
34	2,9	+2	+1	+2					
35	2,1						+1		
36	1,9			+1					
37	2,7					+2			
38	1,5							+3	
39	2,4		+1			+1	+1		
40	1,3				+1	+1			
41	2,6					+1			
42	3						+5		
43	2,2		+2						
44	1,9							+5	
45	3					+2	+1		
46	2,9					+4		+2	+4

Καταγραφή της λεμφαδενικής επίπτωσης σε n=46 ασθενείς, του αριθμού των προσβεβλημένων λεμφαδένων και των λεμφαδενικών σταθμών, όγκων έως και τρία εκατοστά, ΜΜΚΠ.

Γράφημα 4



Υπεροχή του αδενοκαρκινώματος έναντι του πλακώδους καρκινώματος, όσον αφορά τα όρια του όγκου στο ιστολογικό παρασκεύασμα, εγγύτερα στο σπλαχνικό υπεζωκότα, χωρίς να τον διηθούν.

Πίνακας 17

	Λεμφαδενικές ομάδες			p
	1-9	10-12	όλες	
Ιστολογικός τύπος				0.508 ΜΣΣ
Αδενοκαρκίνωμα	3/18(17%)	9/18(50%)	4/18(33%)	
Πλακώδες κερλίνωμα	1/11(1%)	7/11(64%)	4/11(35%)	

Μόλις υποσημαινόμενη ποσοστιαία υπεροχή του πλακώδους καρκινώματος σταδίου T_{1c} (>2εκ. ≤3εκ.) ΜΜΚΠ, σε σχέση με τη συνολική λεμφαδενική επίπτωση έναντι του αδενοκαρκινώματος, αλλά μεγαλύτερη ποσοστιαία υπεροχή του αδενοκαρκινώματος όσον αφορά τη N₂ προσβολή συγκριτικά με το πλακώδες καρκίνωμα, αλλά και μεγαλύτερη ποσοστιαία υπεροχή του πλακώδους καρκινώματος όσον αφορά τη N₁ προσβολή συγκριτικά με το αδενοκαρκίνωμα.

Μη στατιστικά σημαντική σχέση ιστολογικού τύπου και λεμφαδενικών σταθμών σε όγκους από 2.1 έως 3.0 εκ.

Πίνακας 18

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΜΙΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ
16	ΙΚΑΝΗ	10	6
14	ΜΕΤΡΙΑ	12	2
2	ΥΨΗΛΗ	0	2

Μιτωτική δραστηριότητα ικανή, μέτρια και υψηλή του όγκου, στους ασθενείς με λεμφαδενική επίπτωση. Μόνο για τους n=32 από τους n=46 υπήρχε περιγραφή στο ιστολογικό παρασκεύασμα.

Πίνακας 19

Λεμφαδένιοί σταθμοί	Αδενοκαρκίνωμα		Πλακώδες		p
	+	-	+	-	
N ^ο 2	2	24	0	20	0.314
N ^ο 4	6	20	0	14	0.422
N ^ο 5	4	22	2	18	0.468
N ^ο 6	2	24	0	22	0.314
N ^ο 7	2	24	2	18	0.590
N ^ο 10	3	23	1	19	0.410
N ^ο 11	13	3	11	9	0.485
N ^ο 12	4	22	4	16	0.489

Δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά από τη συσχέτιση ιστολογικού τύπου και λεμφαδενικής επίπτωσης, ήταν όμως μεγαλύτερη η ποσοστιαία υπεροχή του αριθμού των μεταστατικών λεμφαδένων, των όγκων κεντρικότερης εντόπισης έναντι αυτών με περιφερική.

Πίνακας 20

	Διαφοροποίηση						p
	ΧΑΜΗΛΗ	ΜΕΤΡΙΑ	ΧΜ	ΧΑΜΗΛΗ	ΜΕΤΡΙΑ	ΧΜ	
Λεμφαδένικοί σταθμοί	(+) ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ			(-) ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ			
N ^ο 2	0	2	0	18	10	6	0.120
N ^ο 4	6	2	2	12	10	4	0.575
N ^ο 5	4	2	0	14	10	6	0.449
N ^ο 6	2	0	0	16	12	6	0.347
N ^ο 7	0	2	0	18	10	6	0.120
N ^ο 10	3	0	0	15	12	6	0.195
N ^ο 11	11	7	0	7	5	6	0.027
N ^ο 12	4	0	4	14	12	2	0.006

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση χαμηλής και μέσης διαφοροποίησης του όγκου, με τη λεμφαδενική επίπτωση και συγκεκριμένα των LN σταθμών N^ο 12 και 11, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο.

Πίνακας 21

	Εντόπιση						p
	Κεντρική	Ενδιάμεση	Περιφερική	Κεντρική	Ενδιάμεση	Περιφερική	
Λεμφαδενικοί σταθμοί	(+) ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ			(-) ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ			
N ^ο 2	0	0	2	24	2	18	0.257
N ^ο 4	8	0	4	16	2	16	0.418
N ^ο 5	2	0	4	22	2	16	0.444
N ^ο 6	0	0	2	24	2	18	0.257
N ^ο 7	2	0	2	22	2	18	0.888
N ^ο 10	2	0	2	22	2	18	0.888
N ^ο 11	11	2	11	13	0	9	0.319
N ^ο 12	6	0	2	18	2	18	0.342

Δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά από τη συσχέτιση κεντρικής, ενδιάμεσης ή περιφερικής εντόπισης του όγκου, με τη λεμφαδενική επίπτωση, αλλά προέκυψε μεγαλύτερη ποσοστιαία υπεροχή του αριθμού των μεταστατικών λεμφαδένων των όγκων με κεντρικότερη εντόπιση έναντι αυτών με περιφερική εντόπιση.

Πίνακας 22

	Λοβοί												p
	ΔΑΛ		ΑΑΛ		ΔΚΛ		ΑΚΛ		ΑΠΛ		ΔΠΛ		
Λεμφαδένικοί σταθμοί	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
N°2	0	14	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	0.016
N°4	10	4	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	<0.001
N°5	0	14	6	8	0	0	0	8	0	2	0	2	0.008
N°6	0	14	2	12	0	0	0	8	0	2	0	2	0.443
N°7	0	14	0	14	4	4	0	8	0	2	0	2	<0.001
N°10	3	11	0	14	0	0	0	7	0	2	0	2	0.381
N°11	8	6	6	8	2	2	0	2	0	2	2	0	0.209
N°12	2	12	2	12	2	2	2	8	2	0	0	2	0.025

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν προέκυψε από τη συσχέτιση της λοβαίας εντόπισης και λεμφαδενικής επίπτωσης.

Πίνακας 23

Τύπος	Μιτωτική δραστηριότητα			p
	Ικανή	Μέτρια	Υψηλή	
Αδενοκαρκίνωμα	10/26	12/26	0/26	0.038
Πλακώδες καρκίνωμα	6/20	2/20	2/20	

Σημαντικά στατιστική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση του ιστολογικού τύπου και συγκεκριμένα του αδενοκαρκινώματος, με τη μέτρια ή ικανή μιτωτική δραστηριότητα.

Πίνακας 24

	Μέγεθος			p
	0-1	1.1-2	2.1-3	
Φύλο Α/Γ	2/4	11/0	23/6	0.06 (οριακό)
Ηλικία ≥ 65 / <65	6/0	4/7	17/12	0.039
Τύπος Αδενοκαρκίνωμα/ Πλακώδες καρκίνωμα	4/4	4/7	18/11	0.296

Σημαντική στατιστική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση του μεγέθους του όγκου από 2,1 έως 3 εκατοστά με την ηλικία των ασθενών ≥ 65 ετών.

Πίνακας 25

	Ηλικία		p
	≥65	<65	
Τύπος Αδενοκαρκίνωμα/Πλακώδες	12/15	14/5	0.047
Μιτωτική δραστηριότητα ικανή/μέτρια/υψηλή	10/4/2	6/10/0	0.062 (οριακή)

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση της ηλικίας ≥65 έτη και του πλακώδους καρκινώματος, ενώ για την ηλικία <65 με το αδενοκαρκίνωμα.

Οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση της ηλικίας με τη μιτωτική δραστηριότητα.

Πίνακας 26

	Λοβοί						p
	ΔΑΛ	ΑΑΛ	ΔΚΛ	ΑΚΛ	ΑΠΛ	ΔΠΛ	
Ηλικία							0.012
≥65	10	4	6	5	0	2	
<65	4	10	0	3	2	0	

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση της εντόπισης του όγκου στο ΔΑΛ με την ηλικία ≥ 65 ετών, ενώ για τον ΑΑΛ με την ηλικία < 65 ετών.

Πίνακας 27

	Ηλικία		p
	≥65	<65	
Λεμφαδενικοί σταθμοί			
N ^ο 2	2/27	0/19	0.339
N ^ο 4	10/27	2/19	0.044
N ^ο 5	2/27	4/19	0.182
N ^ο 6	2/27	0/19	0.339
N ^ο 7	4/27	0/19	0.108
N ^ο 10	0/27	4/19	0.024
N ^ο 11	16/27	8/19	0.199
N ^ο 12	4/27	4/19	0.433

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση της ηλικίας ≥ 65 ετών, με τη λεμφαδενική επίπτωση του σταθμού N^ο 4, ενώ αντίθετα οι ασθενείς της ίδιας ηλικιακής ομάδας δεν εμφάνισαν λεμφαδενική επίπτωση του σταθμού N^ο 10.

Πίνακας 28

	Υπεζωκότας		ρ
	Ναι	Όχι	
Ιστολογικός τύπος			0,380 ΜΣΣ
Αδενοκαρκίνωμα	24(92%)	2(8%)	
Πλακώδες καρκίνωμα	16(80%)	4(20%)	

Μη στατιστικά σημαντική σχέση ιστολογικού τύπου με την εγγύτερη προσέγγιση του όγκου στον υπεζωκότα, με υψηλή όμως ποσοστιαία συμμετοχή, τόσο του αδενοκαρκινώματος όσο και του πλακώδους καρκινώματος, με μικρότερη ωστόσο υπεροχή του αδενοκαρκινώματος.

Πίνακας 29

	Λεμφαδενικοί σταθμοί			p
	1-9	10-12	όλες	
Ιστολογικός τύπος				0.846 ΜΣΣ
Αδενοκαρκίνωμα	6(23%)	16(62%)	4(15%)	
Πλακώδες καρκίνωμα	6(30%)	10(50%)	4(20%)	

Μη στατιστικά σημαντική σχέση του ιστολογικού τύπου και της επίπτωσης των λεμφαδενικών σταθμών, με μικρή όμως ποσοστιαία υπεροχή του αδενοκαρκινώματος για τους λεμφαδενικούς σταθμούς N° 10-12 έναντι του πλακώδους καρκινώματος.

Πίνακας 30

	Υπεζωκότας		p	
ΥΠΟΤΥΠΟΙ	Ναι	Όχι	0.217	
Συμπαγής	16	4		
Μικτός	16	0		
Αδενικός	2	0		
Σωληνώδης	2	0		

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη σχέση των υπότυπων και της εγγύτερης προσέγγισης του όγκου στον υπεζωκότα, με τους συχνότερους ποσοστιαία υπότυπους να είναι ο συμπαγής και ο μικτός.

Πίνακας 31

Λεμφαδενικοί σταθμοί	p
N ^ο 2	1.0(ΜΣΣ)
N ^ο 4	0.644(ΜΣΣ)
N ^ο 5	0.579(ΜΣΣ)
N ^ο 6	1.0(ΜΣΣ)
N ^ο 7	1.0(ΜΣΣ)
N ^ο 10	0.440(ΜΣΣ)
N ^ο 11	0.405(ΜΣΣ)
N ^ο 12	0.571(ΜΣΣ)

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν προέκυψε από τη σχέση εγγύτερης προσέγγισης του όγκου στον υπεζωκότα (χωρίς να τον διασπά) και της λεμφαδενικής επίπτωσης.

Πίνακας 32

	Συμπαγής	Μικτός	Αδενικός σχηματισμός	Σωληνώδης	p
Αδενοκαρκίνωμα	6	16	2	2	<0.001
Πλακώδεις καρκίνωμα	14	0	0	0	

Στατιστικά σημαντική διαφορά του μικτού υπότυπου σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα και του πλακώδους καρκινώματος με το συμπαγή υπότυπο .

Πίνακας 33

Λεμφαδενικοί σταθμοί	p
N ^ο 2	<0.001
N ^ο 4	0.074(MΣΣ)
N ^ο 5	0.759(MΣΣ)
N ^ο 6	0.551(MΣΣ)
N ^ο 7	<0.001
N ^ο 10	0.182(MΣΣ)
N ^ο 11	0.217(MΣΣ)
N ^ο 12	0.421(MΣΣ)

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε στη σχέση συνολικά των υπότυπων με τη λεμφαδενική επίπτωση των λεμφαδενικών σταθμών N^ο2 και N^ο7.

Πίνακας 34

	Συμπαγής	Μικτός	Αδενικός	Σωληνώδης	p
LN N°2					<0.001
Ναι	0	0	2	0	
Όχι	20	16	0	2	

Στατιστικά σημαντική σχέση του αδενικού υπότυπου με το λεμφαδενικό σταθμό N°2.

Πίνακας 35

	Συμπαγές	Μικτό	Αδενικός	Σωληνώδης	p
LN N ^ο 7					<0.001
Ναι	0	0	2	0	
Όχι	20	16	0	2	

Στατιστικά σημαντική σχέση του αδενικού υπότυπου με το λεμφαδενικό σταθμό N^ο7.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά τη συσχέτιση του ιστολογικού τύπου του πρώιμου ΜΜΚΠ και της λεμφαδενικής επίπτωσης είναι πολύ περιορισμένα. Τα τελευταία χρόνια παγκοσμίως γίνεται μια προσπάθεια τόσο της χρήσης κοινής γλώσσας, όσον αφορά τη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα, όσο και της ακριβέστερης προσέγγισης του ιστολογικού υπότυπου του όγκου η οποία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη λεμφαδενική επίπτωση και από την οποία εξαρτάται πλήρως η ογκολογική ή όχι μετεγχειρητική θεραπεία, η περίοδος ελεύθερης νόσου και η συνολική επιβίωση.

Για την εργασία μας επιλέξαμε ασθενείς δύο διαφορετικών ετών προκειμένου να συμπεριλάβουμε περιστατικά τόσο διαφορετικών Θωρακοχειρουργών διαπιστώνοντας ότι ο ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν έχει διαφοροποιηθεί, όσο και διαφορετικών παθολογοανατόμων οι οποίοι εμβάθυναν περισσότερο στον ιστολογικό υπότυπο, δίνοντας μια πιο ολοκληρωμένη διάγνωση όσον αφορά τη διαφοροποίηση, τη μιτωτική δραστηριότητα, την κυτταρική ατυπία και την ανοσοϊστοχημεία του όγκου.

Με την παρούσα μελέτη επιβεβαιώσαμε σύμφωνα με την παγκόσμια βιβλιογραφία ότι: οι κύριοι ιστολογικοί τύποι του ΜΜΚΠ είναι πρώτο το αδenoκαρκίνωμα και δεύτερο το πλακώδες καρκίνωμα.⁵⁰ Οι περισσότεροι ασθενείς (51,5%) διεγνώσθησαν σταδίου T_{1c}, επιβεβαιώνοντας ότι είναι πολύ μικρό το ποσοστό του πρωτοδιαγνωσθέντος σταδίου T_{1a} > και T_{1b}.⁶⁷

Σε πολύ μικρό ποσοστό (οκτώ μόνο εκ των διακοσίων ασθενών μας) διαπιστώθηκε λεμφαδενική προσβολή, νευροενδοκρινικού όγκου και σε δύο μικροκυτταρικού οι οποίοι εξαιρέθηκαν.

Περισσότεροι ήταν οι άνδρες ασθενείς 68% με τις γυναίκες να ακολουθούν αλλά προοδευτικά μειώνοντας τη διαφορά.³⁴

Η ηλικία άνω των 65 ετών συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα αλλά και χειρότερης πρόγνωσης.⁶⁸ Είναι συχνότερη η προσβολή των άνω λοβών τόσο στο δεξιό όσο και στον αριστερό πνεύμονα.⁶⁸ Η λοβαία εντόπιση σχετίζεται με τη λεμφαδενική επίπτωση ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο.^{79,80}

Πίνακας 36

Lymph node metastasis (LNM) rate (%) and lymph node ratio (LNR) (%) to different zones according to the location of primary tumour

Tumour location/LN zoning	Upper zone		AP zone		Subcarinal zone		Lower zone		Hilar zone		Peripheral zone	
	LNM rate	LNR	LNM rate	LNR	LNM rate	LNR	LNM rate	LNR	LNM rate	LNR	LNM rate	LNR
Left upper lobe	9.4 (45/477)	24.5 (80/326)	24.7 (118/477)	23.5 (265/1126)	5.0 (24/477)	10.3 (55/532)	1.7 (8/477)	3.7 (21/468)	50.7 (242/477)	20.6 (709/3443)	2.1 (10/477)	18.5 (28/151)
Left lower lobe	3.0 (12/401)	32.5 (25/77)	10.5 (42/401)	16.2 (84/518)	14.7 (59/401)	22.7 (142/627)	9.2 (37/401)	11.7 (54/462)	55.6 (223/401)	25.3 (643/2543)	2.0 (8/401)	31.7 (26/82)
Right upper lobe	35.5 (188/529)	24.2 (429/1770)	2.5 (13/529)	39.6 (40/101)	7.0 (37/529)	9.2 (97/1060)	1.9 (10/529)	6.4 (16/250)	49.9 (264/529)	20.6 (698/3386)	2.8 (15/529)	25.3 (25/99)
Right middle lobe	26.7 (40/150)	32.4 (115/355)	1.3 (2/150)	100.0 (10/10)	20.7 (31/150)	21.1 (68/322)	1.3 (2/150)	12.1 (4/33)	48.7 (73/150)	29.2 (197/675)	4.7 (7/150)	37.5 (15/40)
Right lower lobe	16.8 (85/505)	22.7 (193/849)	1.0 (5/505)	34.2 (13/38)	27.3 (138/505)	20.7 (338/1630)	6.1 (31/505)	13.4 (41/307)	50.5 (255/505)	28.0 (803/2868)	3.4 (17/505)	25.0 (39/156)
Total	17.9 (370/2062)	24.9 (842/3377)	8.7 (180/2062)	23.0 (412/1793)	14.0 (289/2062)	16.8 (700/4171)	4.3 (88/2062)	9.0 (136/1520)	51.3 (1057/2062)	23.6 (3050/12915)	2.8 (57/2062)	25.2 (133/528)

Bold values indicate values greater than the 15% threshold value set.

Φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερη συμμετοχή των πυλαίων λεμφαδένων τόσο για τον αριστερό όσο και το δεξιό πνεύμονα και ακολούθως του δεξιού άνω λοβού με την ανώτερη μεσοθωρακική μοίρα και του αριστερού κάτω με την πυλαία ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο.^{79,80}

Στη συγκεκριμένη μελέτη δε διαχωρίζεται σαφώς η συμμετοχή των πρώιμων όγκων.

Η εντόπιση του πλακώδους καρκινώματος είναι κατά βάση κεντρική ενώ του αδενοκαρκινώματος περιφερική.^{50,79}

Σε παλαιότερες εργασίες, για τον πρώιμο ΜΜΚΠ δεν είχε αναδειχθεί διαφορά στη λεμφαδενική επίπτωση μεταξύ του αδενοκαρκινώματος και του πλακώδους καρκινώματος. Άρχισε πλέον να διαφαίνεται ότι το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα και το πλακώδες καρκίνωμα για όγκους μεγαλύτερους των δύο και μικρότερους των τριών εκατοστών, έχουν μεγαλύτερη λεμφαδενική επίπτωση.⁷⁹

Το μέγεθος του όγκου και συγκεκριμένα όγκων μεγαλύτερων από δύο εκατοστά σχετίζεται με μεγαλύτερη λεμφαδενική επίπτωση.⁶⁴

Μεγαλύτερη η N₁ από τη N₂ προσβολή σε όγκους μικρότερους των τριών εκατοστών.⁶⁷

Το αδενοκαρκίνωμα σχετίζεται περισσότερο με το μικτό υπότυπο ενώ το πλακώδες με το συμπαγή υπότυπο.⁶⁷

Ο συμπαγής και ο μικροθηλώδης υπότυπος του αδενοκαρκινώματος, σχετίζονται με μεγαλύτερη λεμφαδενική επίπτωση και χειρότερη πρόγνωση.

Ο λεπιδικός υπότυπος σχετίζεται με μικρότερη λεμφαδενική επίπτωση.

Ο δευτερέων μικροθηλώδης και δευτερέων συμπαγής υπότυπος σχετίζονται με μεγαλύτερη λεμφαδενική επίπτωση τόσο του αριθμού των λεμφαδενικών σταθμών όσο και του αριθμού των προσβεβλημένων λεμφαδένων και μικρότερη RFS και OS και χειρότερη πρόγνωση.⁶⁸ Ο λεπιδικός επικρατής ή δευτερέων υπότυπος σχετίζεται με μικρότερη λεμφαδενική επίπτωση.

Η ανομοιγένεια του υπότυπου, επιβάλλει την καλύτερη κατανόηση των δευτερευόντων στοιχείων του, τα οποία φαίνεται να έχουν την ίδια συμμετοχή στην πρόγνωση όσο και οι επικρατείς υπότυποι.⁶⁸

Προεγχειρητικά κανένας παθολογικά διηθημένος λεμφαδένας δεν ήταν κλινικά ύποπτος, αναδεικνύοντας το φαινόμενο των κρύφιων "occult" λεμφαδενικών μεταστάσεων διεγχειρητικά.⁶⁶

Το μεγαλύτερο ποσοστό των όγκων 48,71% και 41,53% ήταν μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση χαμηλής και μέσης διαφοροποίησης με την ενδοπαρεγχυματική λεμφαδενική επίπτωση.⁶⁸

Μόνο 4,34% των ασθενών διαγνώστηκε με όγκο καλής ή υψηλής διαφοροποίησης.

Δε συμπεριλάβαμε το λεμφαδενικό σταθμό N°4L, γιατί αφενός δεν εξαιρέθηκε χειρουργικά σε κανέναν ασθενή λόγω της γνωστής ανατομικής του δυσκολίας, αλλά επίσης γιατί από τη βάση των κλινικών μελετών ACOSOG Z0030 (ΗΠΑ) σε n=1,111 ασθενείς, δεν προέκυψε κανένα όφελος στη συνολική επιβίωση για 8.5 έτη.⁷⁷

Το CEA και η καπνιστική συνήθεια δε σχετίζονται μόνο με πτωχή πρόγνωση, αλλά και με μεγαλύτερο ποσοστό λεμφαδενικής επίπτωσης.⁷⁸ Στην εργασία μας δεν έγινε συσχέτιση, τόσο γιατί δεν υπήρχε αναφορά στις CEA τιμές στους περισσότερους ασθενείς, όσο και γιατί δε διευκρινίστηκε για τους περισσότερους μη καπνιστές, αν υπήρξαν πρώην ή ποτέ καπνιστές.

Ο κυριότερος τύπος του ΜΜΚΠ των ασθενών μας είναι το αδενοκαρκίνωμα με μικτό υπότυπο και ακολούθως το πλακώδες καρκίνωμα με συμπαγή υπότυπο, αλλά στη μελέτη μας το ποσοστό του συμπαγούς ήταν 43,47% έναντι του μικτού 34,78% υπότυπου πιθανά επειδή σε n=6 ασθενείς δεν υπήρχαν στοιχεία για τον υπότυπο και σε n=4 ασθενείς βρέθηκαν αδενικοί και σωληνώδεις σχηματισμοί.⁶⁷

Δεν υπέπεσε στην αντίληψή μας κάποια μελέτη που να αναφέρεται στον πρώιμο ΜΜΚΠ η οποία να συσχετίζει:

- 1) Την ηλικία άνω των 65 ετών με τη λεμφαδενική επίπτωση, συγκεκριμένα του σταθμού N°4 και τη μη λεμφαδενική επίπτωση της ίδιας ηλικιακής ομάδας του N°10.
- 2) Τους υπότυπους του πρώιμου ΜΜΚΠ και τον ιστολογικό τύπο αυτών με την εγγύτερη προσέγγιση στον τοιχωματικό υπεζωκότα.
- 3) Τον ιστολογικό τύπο με τη λεμφαδενική επίπτωση συγκεκριμένα των λεμφαδενικών σταθμών N°10,12.
- 4) Τον υπότυπο με τη λεμφαδενική επίπτωση συγκεκριμένα των λεμφαδενικών σταθμών N°2,7 (αδενικός τύπος).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Shields TW, Shields TW, LoCicero J, et al. General Thoracic Surgery 7th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009. pp: 71-85
- 2) Peter Goldstraw, Staging manual in thoracic oncology FRCS IASLC 2009
- 3) Χριστόφορος Φορούλης, Χρήστος Κ. Παπακωνσταντίνου, Θωρακοχειρουργική, University Studio Press, 2012, ISBN 978-960-12-2094-9
- 4) Συρίγος Κ, Γκιάζος Γ, Χαρπίδου Α., 'Ατλαντας Ογκολογίας Θώρακα, Αθήνα 2012, Εκδόσεις Παρισιάνας
- 5) Sobotta Atlas of Human Anatomy. 14th edition. [Vol. 2 - Trunk, Viscera, Lower Limb] - R. Putz, et. al., (Elsevier, 2006) pp :92-103
- 6) Jin Hwan Kim, M.D., Ph.D.,¹ Edwin JR van Beek, M.D., Ph.D.,² John T Murchison, M.D., Ph.D.,³ Aleksander Marin, M.D.,² and Saeed Mirsadraee, M.D., Ph.D.² The IASLC Lymph Node Map: A Radiologic Atlas and Review Tuberc Respir Dis (Seoul). 2015 Jul; 78(3): 180–189. Published online 2015 Jun 30. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.180, PMID: 26175770
- 7) Charloux, Elisabet Quoix Lung segmentectomy: does it offer a real functional benefit over lobectomy? *Annals of the European Respiratory Society* 2017 26:170079; DOI: 10.1183/16000617.0079-2017
- 8) Chen Qiu^{ad1} Guanghui Wang^{b1} Jun Xu^{ae} Lixuan Cui^a Wei Dong^b Yang Ni^c Xiao Qu^a Jiajun Du^{ab} Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly, <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.11.090> Get rights and content, Under an Elsevier user license
- 9) Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 19–28. [CrossRefPubMedGoogle Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111111/)
- 10) American Cancer Society's <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>, Key Statistics for Lung Cancer SEER* database
- 11) Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer Kentaro Inamura *Cancers (Basel)*. 2018 Mar; 10(3): 72. Published online 2018 Mar 14. doi: 10.3390/cancers10030072, PMID: 29538329
- 12) David J. Myers; Jason M. Wallen, *Cancer, Lung Adenocarcinoma* Last Update: January 11, 2019, Bookshelf ID: NBK519578 PMID: 30137862
- 13) World Health Organization. WHO Report on the global tobacco epidemic, 2008. From: World Health Organization. http://www.who.int/tobacco/mpower_report_full_2008.pdf From Accessed: Nov 2012.
- 14) National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Available online: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
- 15) Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S-313S. [PubMed Google Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711111/)
- 16) American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2015. Available online: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>
- 17) van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, et al. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997;54:817-24. 10.1136/oem.54.11.817 PMC free article [PubMed CrossRef Google Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111111/)
- 18) Spyrtos D, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Occupational exposure and lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5 Suppl 4:S440-5. PMC free article [PubMed Google Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711111/)
- 19) Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis* 2005;26:1846-55. 10.1093/carcin/bgi216 [PubMed CrossRef Google Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15111111/)

- 21) Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-41. 10.1001/jama.287.9.1132 PMC free article PubMed CrossRef Google Scholar
- 22) Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44:565-601. 10.1093/annhyg/44.8.565 PubMed CrossRef Google Scholar
- 23) Berman DW, Crump KS. A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol* 2008;38 Suppl 1:49-73. 10.1080/10408440802273156 PubMed CrossRef Google Scholar
- 24) Stayner L, Kuempel E, Gilbert S, et al. An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fibre dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. *Occup Environ Med* 2008;65:613-9. 10.1136/oem.2007.035584 PubMed CrossRef Google Scholar
- 25) United States Environmental Protection Agency. Health Risk of Radon. Available online: <https://www.epa.gov/radon/health-risk-radon>
- 26) Sellers T, Yang P. Familial and genetic influences on risk of lung cancer. In: King R, Rotter J, Motulsky A. editors. *The Genetic Basis of Common Diseases*. New York: NY, Oxford University, 2002:700-12. Google Scholar
- 27) Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452:638-42. 10.1038/nature06846 PMC free article PubMed CrossRef Google Scholar
- 28) Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 2008;40:616-22. 10.1038/ng.109 PMC free article PubMed CrossRef Google Scholar
- 29) Hwang SJ, Cheng LS, Lozano G, et al. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. *Hum Genet* 2003;113:238-43. 10.1007/s00439-003-0968-7 PubMed CrossRef Google Scholar
- 30) Syed H Jafri,¹ Faisal Ali,¹ Arash Mollaeian,¹ Syed Mojiz Hasan,^{1,2} Rahat Hussain,³ Bindu Akkanti,³ Jessica Williams,¹ Mahran Shoukier,⁴ and Hazem el-Osta^{1,5} Major Stressful Life Events and Risk of Developing Lung Cancer: A Case-Control Study, *Clin Med Insights Oncol*. 2019; 13: 1179554919835798. Published online 2019 May 1. doi: 10.1177/1179554919835798 PMID: 31068757
- 31) Ries LA. Influence of extent of disease, histology, and demographic factors on lung cancer survival in the SEER population based data. *Semin Surg Oncol*. 1994;10:21–30. PubMed Google Scholar
- 32) Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*. 2004;101:3–27. PubMed Google Scholar
- 33) Bo Jia,^{1,†} Qiwen Zheng,^{2,†} Xinmeng Qi,³ Jun Zhao,¹ Meina Wu,¹ Tongtong An,¹ Yuyan Wang,¹ Minglei Zhuo,¹ Jianjie Li,¹ Xinghui Zhao,¹ Xue Yang,¹ Jia Zhong,¹ Hanxiao Chen,¹ Zhi Dong,¹ Youwu Shi,⁴ Feng Du,⁴ Jingjing Wang,¹ Yujia Chi,¹ Xiaoyu Zhai,¹ and Ziping Wang^{✉1} Survival comparison of right and left side non - small cell lung cancer in stage I–IIIA patients: A Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) analysis *Thorac Cancer*. 2019 Mar; 10(3): 459–471. Published online 2019 Jan 9. doi: 10.1111/1759- 7714.12959 PMID: 30628193
- 34) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87
- 35) William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD[†], Andrew G. Nicholson, MD[‡], Yasushi Yatabe, MD[§], John H.M. Austin, MD[¶], Lucian R. Chirieac, MD[#], Sanja Dacic, MD^{||}, Edwina Duhig, MD^{††}, Douglas B. Flieder, MD^{††}, Kim Geisinger, MD^{§§}, Fred R. Hirsch, MD^{|||}, Yuichi Ishikawa, MD^{¶¶}, Keith M. Kerr, MD^{###}, Masayuki Noguchi, MD^{***}, Giuseppe Pelosi, MD^{†††}, Charles A. Powell, MD^{†††}, Ming Sound Tsao, M.B. Beasley MD^{§§§}, Ignacio Wistuba, MD^{||||} On PubMed Google Scholar, September 2015 Volume 10, Issue 9, Pages 1243–1260 The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification Behalf of the WHO Panel Open Archive PlumX MetricsDOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>

- 36) H.L. Kundel: Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology*. 1981 Apr;139(1):25-9
- 37) Geoffrey D Rubin, MD. Duke Clinical Research Institute, 2400 Pratt St, Durham, North Carolina 27705 Lung Nodule and Cancer Detection in CT Screening. *J Thorac Imaging*. 2015 March; 30(2): 130–138
- 38) Gould MK¹, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001 Feb 21;285(7):914-24.
- 39) Udaya B.S. Prakash Bronchoscopy, other bronchoscopic techniques. *ACCP Pulmonary board review 2007*, 570-571.
- 40) Yasufuku K, Pierre A, Darling G, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393–400 e1
- 41) Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Yoshino I, Keshavjee S. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):831-6. doi: 10.1016/j.athoracsur. 2010. 1.032.
- 42) De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:1-8
- 43) Motoi N¹, Szoke J, Riely VE GJ, Zeeshan Kris MG VW, Gerald WL, Travis WD Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jun;32 (6) : 810-27. doi: 10.1097 / PAS.0b013e31815cb162. Author information 1 Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA. travisw@mskcc.org
- 44) Russell PA¹, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA. J Thorac Oncol. 2011 Does lung subtype predict adenocarcinoma patient survival? A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *Sep*;6(9):1496-504. doi: 10.1097/JTO.0b013e318221f701. Author information 1 Department of Anatomical Pathology, St. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Victoria, Australia. prue.russell@svhm.org.au
- 45) Bishop JA, TeruyaFeldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhman N. p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;25:405–15.
- 46) Travis WD, Brambilla E, MullerHermelink HK, Harris CC, Hammar SP, Brambilla C, Pugatch B. editors *Pathology and genetics of the tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Squamous cell carcinoma*. In: Travis WD, Brambilla E, MullerHermelink HK, Harris CC, Lyon: IARC Press; 2004. p. 26–30. Google Scholar
- 47) Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, Maisonneuve P, Rossi G, Barbareschi M, et al. Δ Np63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. *J Thorac Oncol* 2011;7:281–90. Google Scholar
- 48) Wilkerson MD, Yin X, Hoadley KA, Liu Y, Hayward MC, Cabanski CR, et al. Lung squamous cell carcinoma mRNA expression subtypes are reproducible, clinically important, and correspond to normal cell types. *Clin Cancer Res* 2010;16:4864–75. Abstract/FREE Full Text Google Scholar
- 49) Sturm N, Lantuéjoul S, Laverrière MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, et al. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large - cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001;32:918–25. CrossRef PubMed Google Scholar
- 50) Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoebner P, Paramelle B, et al. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol* 1992;23:993–1003. Cross Ref Pub Med Google

- 51) Moro D, Brichon PY, Brambilla E, Veale D, Labat F, Brambilla C. Basaloid bronchial carcinoma. A histologic group with a poor prognosis. *Cancer* 1994;73:2734–9. [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
- 52) Chen T¹, Luo J², Gu H², Gu Y³, Huang Q², Wang Y², Zheng J², Yang Y¹, Chen H⁴ Impact of Solid Minor Histologic Subtype in Postsurgical Prognosis of Stage I Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jan;105(1):302-308. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.08.018. Epub 2017 Nov 20
- 53) Li M¹, Zhu W, Khan RSU, Saeed U, Shi S, Luo Z. Primary clear cell carcinoma of the trachea: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(31):e7709. doi: 10.1097/MD.00000000000007709.
- 54) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Accessed 17 Jan 2013; Non-Small Cell Lung Cancer. V. 2. 2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf.
- 55) Kun-Hsing Yu,^{1,2} Ce Zhang,³ Gerald J. Berry,⁴ Russ B. Altman,¹ Christopher Ré,³ Daniel L. Rubin,^{a,1,*} and Michael Snyder^{a,2,*} Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features *Nat Commun*. 2016; 7: 12474. Published online 2016 Aug 16. doi: 10.1038/ncomms12474 PMID: PMC4990706 PMID: 27527408
- 56) Ugo Testa,^{*} Germana Castelli, and Elvira Pelosi *Cancers (Basel)*. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells 2018 Aug; 10(8): 248. Published online 2018 Jul 27. doi: 10.3390/cancers10080248 PMID: PMC6116004 PMID: 30060526
- 57) Koike T¹, Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Toyabe S. Predictive risk factors for mediastinal lymph node metastasis in clinical stage IA non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2012 Aug;7(8): 1246-51. doi:10.1097/JTO.0b013e31825871de. PMID: 22659962 [PubMed-indexed for MEDLINE]
- 58) Park HK¹, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Kim H, Kwon OJ, Chung MP, Lee KS, Shim YM, Han J, Um SW. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology*. 2010 Nov;15(8):1179-84. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01793.x
- 59) Funai K, Sugimura H, Morita T, Shundo Y, Shimizu K, Shiiya N. Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage IA lung adenocarcinoma. *Ann Surg. Oncol*. 2011 Oct;18(10):2968-72. doi:10.1245/s10434-011-1729-9. Epub 2011 Apr 22
- 60) Zhu, C.Q., Ding, K., Strumpf, D. et al. Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4417–4424 View in Article | [Crossref](#) | [PubMed](#) | [Scopus \(282\)](#) | [Google Scholar](#)
- 61) Hung, J.J., Hsu, W.H., Hsieh, C.C. et al. Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence. *Thorax*. 2009; 64: 192–196 View in Article [Crossref](#) | [PubMed](#) | [Scopus \(87\)](#) | [Google Scholar](#)
- 62) Hung, J.J., Jeng, W.J., Hsu, W.H. et al. Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with distant metastasis. *Thorax*. 2010; 65: 241–245 View in Article [Crossref](#) | [PubMed](#) | [Scopus \(37\)](#) | [Google Scholar](#)
- 63) Lin Yang^{1#}, Yikun Yang^{2#}, Peiqing Ma¹, Bo Zheng¹, Wenchao Liu¹, Zhirong Zhang², Ningning Ding², Li Liu^{1,3}, Yousheng Mao², Ning Lv¹ Spread through air spaces predicts a worse survival in patients with stage I adenocarcinomas >2 cm after radical lobectomy Submitted Mar 09, 2018. Accepted for publication Jun 08, 2018. doi: 10.21037/jtd.2018.09.22 JTD
- 64) Jing Li, Wenjie, Difan, ZhengBei, YanXiao, MaYunjian, PanYang, ZhangYuan, LiXuxia, ShenXinghua, ChengYihua, SunHaiquan, Chen You A comprehensive evaluation of clinicopathologic characteristics, molecular features and prognosis in lung adenocarcinoma with solid component *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* April 2018, Volume 144, Issue 4, pp 725–734|
- 65) Luo J¹, Wang R¹, Han B², Zhang J³, Zhao H¹, Fang W¹, Luo Q⁴, Yang J¹, Yang Y¹, Zhu L³, Chen T¹, Cheng X⁵, Huang Q¹, Wang Y¹, Zheng J¹, Chen H^{1,5,6,7}. Solid predominant histologic subtype and early recurrence predict poor postrecurrence survival in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017 Jan 24;8(4):7050-7058. doi: 10.18632/oncotarget.12540
- 66) Zhao ZR¹, To KF², Mok TS³, Ng CS⁴. Is there significance in identification of non-predominant micropapillary or solid components in early-stage lung adenocarcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Jan;24(1):121-125. doi: 10.1093/icvts/iww283. Epub 2016 Sep 5

- 67) Yang Zhang, Jing Li, Rui Wang, Yuan Li, Yunjian Pan, Deng Cai, Haichuan Hu, Hang Li, Ting Ye, Xiaoyang Luo, Yiliang Zhang, Bin Li, Lei Shen, Yihua Sun & Haiquan Chen The prognostic and predictive value of solid subtype in invasive lung adenocarcinoma *Scientific Reports* volume4, Article number: 7163 (2014) Article | Open Access | Published: 24 November 2014
- 68) Zhao Y^{1,2}, Wang R^{1,2}, Shen X^{2,3}, Pan Y^{1,2}, Cheng C^{1,2}, Li Y^{2,3}, Shen L^{2,3}, Zhang Y^{1,2}, Li H^{1,2}, Zheng D^{1,2}, Ye T^{1,2}, Zheng S^{1,2}, Sun Y^{4,5}, Chen H^{6,7,8,9}. Minor Components of Micropapillary and Solid Subtypes in Lung Adenocarcinoma are Predictors of Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jun;23(6):2099-105. doi: 10.1245/s10434-015-5043-9. Epub 2016 Feb 2
- 69) Hye Jung Park, M.D., Ph.D.,¹ Yoon-Jin Cha, M.D., Ph.D.,² Seong Han Kim, M.D.,¹ Arum Kim, M.S.,¹ Eun Young Kim, M.D., Ph.D.,¹ and Yoon Soo Chang, M.D., Ph.D.¹ Keratinization of Lung SCC Is Associated with Poor Clinical Outcome *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Apr; 80(2): 179–186. Published online 2017 Mar 31. doi: 10.4046/trd.2017.80.2.179 PMID: 28416958
- 70) Vignaud JM¹ Squamous cell carcinoma, basaloid squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma in the lung *Ann Pathol* 2016 Jan;36(1):15-23. doi: 10.1016/j.annpat.2015.11.011. Epub 2015 Dec 30
- 71) Miguel Albino-González, MD,^{a,†} Haydee González-Hidalgo, MD,^b Modesto González Del Rosario, MD,^b Noel Totti-Veray, MD,^b Carmen M. Gurrea, MD,^b Juan Vilaro, MD,^b and Amy Lee González-Márquez, MD^c PRIMARY CLEAR CELL CARCINOMA OF THE LUNG WITH SALIVARY GLAND TYPE FEATURES *Bol Asoc Med P R*. Author manuscript; available in PMC 2018 Feb 23. Published in final edited form as: *Bol Asoc Med P R*. 2014; 106(2): 46–48. PMID: PMC5824097 NIHMSID: NIHMS894170 PMID: 25065052
- 72) Faraz Afridi, Bruna Pellini Ferreira, Edgar Geigel A Rare Case of Papillary Endobronchial Squamous Cell Carcinoma *Home>ATS Conferences>ATS 2017>C80-G. THORACIC ONCOLOGY CASE REPORTS I American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195:A6569
- 73) D. MoroSibilot, S. Lantuejoul, S. Diab, N. Moulai, A. Aubert, J.F. Timsit, C. Brambilla, P.Y. Brichon, E. Brambilla Lung carcinomas with a basaloid pattern: a study of 90 cases focusing on their poor prognosis *European Respiratory Journal* 2008 31: 854859; DOI: 10.1183/09031936.00058507
- 74) Kyuichi Kadota, M.D., Ph.D.,^{1,2,5} Jun-ichi Nitadori, M.D., Ph.D.,^{1,6} Kaitlin M. Woo, M.S.,³ Camelia S. Sima, M.D., M.S.,³ David J. Finley, M.D.,¹ Valerie W. Rusch, M.D.,¹ Prasad S. Adusumilli, M.D.,^{1,4} and William D. Travis, M.D.² Comprehensive Pathological Analyses in Lung Squamous Cell Carcinoma: Single Cell Invasion, Nuclear Diameter and Tumor Budding Are Independent Prognostic Factors for Worse Outcomes *J Thorac Oncol*. Author manuscript; available in PMC 2016 Mar 24. Published in final edited form as: *J Thorac Oncol*. 2014 Aug; 9(8): 1126–1139. doi: 10.1097/JTO.000000000000253 PMID: PMC4806792 NIHMSID: NIHMS742158 PMID: 24942260
- 75) Yeh YC, Kadota K, Nitadori JI, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification predicts occult lymph node metastasis in clinically mediastinal node-negative lung adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):e9–e15. doi: 10.1093/ejcts/ezv316. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 76) Federico Venuta, Daniele Diso, Ilaria Onorati, Marco Anile, Sara Mantovani, and Erino A. Rendina, Lung cancer in elderly patients *J Thorac Dis*. 2016 Nov; 8(Suppl 11): S908–S914. doi: 10.21037/jtd.2016.05.20 PMID: PMC5124601 PMID: 27942414
- 77) Wen-li Wang,¹ Yang Shen-tu,¹ and Zhi-qiang Wang² Prognostic Factors for Survival of Stage IB Upper Lobe Non-small Cell Lung Cancer Patients: A Retrospective Study in Shanghai, China *Chin J Cancer Res*. 2011 Dec; 23(4): 265–270. doi: 10.1007/s11670-011-0265-2 PMID: PMC3551303 PMID: 23359092
- 78) Wang Y, et al. J Clin Oncol. 4L lymph node dissection may improve lung cancer survival De Ruyscher DKM and Decaluwé H. J Clin Oncol. 2018; doi:10.1200/JCO.2018.79.3299. September 11, 2018

79) Yong-Kui Zhang, Zheng-da Chai, Lin-lin Tan, Zhao-yu Wang, Zhi-jun Chen, Han-Bo Le & Wang-Yu Zhu Association of lymph node involvement with the prognosis of pathological T1 invasive non-small cell lung cancer Published: 17 March 2017 World Journal of Surgical Oncology volume 15, Article number: 64

80) Y-x Wang, MD,^{1,2} B-sh Li, MD, PhD,² W Huang, PhD,² Y Yi, MS,² J Zhang, PhD,² Zh-t Wang, MS,² H-f Sun, MS,² H-sh Li, PhD,² and Y-m Wei, PhD² Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with non-small-cell lung cancer: a study of 2062 cases Br J Radiol. December 2015; 88(1056): 20140288. Published online 2015 Oct 21. doi: 10.1259/bjr.20140288 PMID: 26126020

ΣΥΝΟΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρκινογέννεση δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί.

Η πρώτη αναφορά στην προσπάθεια δημιουργίας μιας κοινής γλώσσας για τη σταδιοποίηση του καρκίνου, έγινε το 1929 και συγκεκριμένα για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Ο καθηγητής Dr. Pierre Denoix το 1953 παρουσιάζει την TNM σταδιοποίηση για το μαστό και το λάρυγγα. Το 1966, για πρώτη φορά, κυκλοφόρησε ένα εγχειρίδιο της TNM σταδιοποίησης με αναφορά εκτός των άλλων συστημάτων και στον καρκίνο του πνεύμονα.

Η σημερινή 8^η ανανεωμένη έκδοση της TNM σταδιοποίησης, σύμφωνα με τις συστάσεις του IASLC 2016, τέθηκε σε εφαρμογή από τον Ιανουάριο του 2019. Κάνοντας μια παγκόσμια ανασκόπηση των κλινικών μελετών και προτάσεων, προσπαθεί να δημιουργήσει μια κοινή γλώσσα διεθνώς.

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας το 27% όλων των θανάτων από καρκίνο.

Η Αμερικανική Καρκιнологική Εταιρεία για τον καρκίνο του πνεύμονα, στις ΗΠΑ, για το 2019, κάνει αναφορά για 142.670 θανάτους ετησίως, εκτιμώντας ότι πρόκειται για νόσο ηλικίας άνω των 65 ετών.

Πρόκειται για πολυπαραγοντική νόσο για την οποία κυρίως ευθύνεται το κάπνισμα, οι επαγγελματικές και πνευμονολογικές νόσοι, η βαριά βιομηχανία, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και η κληρονομική προδιάθεση.

Ο ιστολογικός τύπος, το μέγεθος και η επέκταση της νόσου καθορίζουν το στάδιο και την περαιτέρω αντιμετώπιση της νόσου.

Οι τρεις κύριοι καρκίνοι του πνεύμονα είναι, ο μη μικροκυτταρικός (85%), ο μικροκυτταρικός και οι καρκινοειδείς όγκοι.

Οι δύο συχνότεροι τύποι, σε ποσοστό έως 80-85% του ΜΜΚΠ, είναι το αδenoκαρκίνωμα σε ποσοστό (40%) και το πλακώδες καρκίνωμα (30%). Με τη σειρά τους χωρίζονται

σε υπότυπους όπως ο θηλώδης, ο κυψελιδικός, ο συμπαγής, ο βρογχοκυψελιδικός και ο μικροθηλώδης για το αδenoκαρκίνωμα και το για το πλακώδες καρκίνωμα ο διαυγοκυτταρικός, ο μικροκυτταρικός και ο θηλώδης, οι οποίοι αντικαταστάθηκαν με τους προαναφερόμενους υπότυπους γιατί απολειτουργούν σπάνια οντότητα.

Αναλόγως του βαθμού της ομοιογένειας του υπότυπου χωρίζονται σε επικρατείς και δευτερεύοντες, αποτελώντας αξιόπιστους δείκτες πρόγνωσης και θεραπείας.

Η λεμφική αποχέτευση του πνεύμονα, αποτελεί σημαντικό ρόλο για τη σταδιοποίηση, την περαιτέρω θεραπεία και πρόγνωση. Οι λεμφαδένες διακρίνονται σε ενδοπνευμονικούς (N^ο1-9) N₁ και N₂ (N^ο10-14) μεσοθωρακικούς. Οι ενδοπνευμονικοί διακρίνονται σε τμηματικούς, λοβαίους, πυλαίους και στους μεταξύ των λοβών λεμφαδένες (δεξαμενή Borrie). Όλοι οι πνευμονικοί λοβοί παροχετεύουν ομόπλευρα τη λέμφο πρώτα σε αυτή τη δεξαμενή, για το δεξιό πνεύμονα γύρω από το διάμεσο βρόγχο, ενώ για τον αριστερό στη γωνία μεταξύ της γλωσσίδας και του κάτω λοβαίου βρόγχου. Οι μεσοθωρακικοί διακρίνονται σε πρόσθιους, οπίσθιους, τραχειοβρογχικούς και παρατραχειακούς. Η λέμφος του δεξιού πνεύμονα μεταφέρεται κυρίως ετερόπλευρα και περιστασιακά αμφοτερόπλευρα. Η λέμφος του αριστερού άνω λοβού μεταφέρεται στους λεμφαδένες του αορτοπνευμονικού παραθύρου και στους παρααορτικούς, ενώ του αριστερού κάτω στους υποτροπιδικούς και έπειτα στη δεξιά παρατραχειακή άλυσο.

Απεικονιστική εξέταση εκλογής, εκτός των προαναφερθέντων, αποτελεί η PET-CT. Όταν όλες οι άλλες μέθοδοι επεμβατικές ή μη αποτύχουν να θέσουν διάγνωση, η VATS ή η ανοιχτή θωρακοτομή έχουν το λόγο.

Η ιστολογική διάγνωση καλείται να δώσει πληροφορίες για τον τύπο και το στάδιο του όγκου, προκειμένου για την πιθανή περαιτέρω ογκολογική αντιμετώπιση και πρόγνωση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για μία αναδρομική καταγραφή από το αρχείο του Θωρακοχειρουργικού τμήματος, του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, "Η Σωτηρία".

Επιλέξαμε n=200 ασθενείς με πρωτοπαθή πρώιμο ΜΜΚΠ, οι οποίοι χειρουργήθηκαν στο τμήμα μας τα έτη 2015 και 2019, από πέντε διαφορετικούς Θωρακοχειρουργούς, εκ των οποίων οι n=46 διεγνώσθησαν με λεμφαδενική επίπτωση N₁,N₂ ή N₁/N₂. Όλοι οι ασθενείς, όπως

προέκυψε από τον ιατρικό τους φάκελο, είχαν υποβληθεί προεγχειρητικά σε ακτινογραφία, PET - CT, σπιρομέτρηση καθώς και σε εργαστηριακές εξετάσεις. Σε βρογχοσκόπηση υποβλήθηκαν μόνο όσοι διεγνώσθησαν με όγκο κεντρικής εντόπισης. Όλοι οι όγκοι ήταν προεγχειρητικά αδιάγνωστοι και ύποπτοι, χωρίς μεσοθωρακική ή άλλη ύποπτη κλινικά λεμφαδενοπάθεια. Εξαιρέθηκαν όλοι οι υπάρχοντες και ανατομικά προσβάσιμοι λεμφαδενικοί σταθμοί ανεξάρτητα από το Θωρακοχειρουργό, τόσο στο δεξιό N°2-10 όσο και στο αριστερό ημιθωράκιο N°5,6,7,8,9,10 εκτός των Νο2-4L για τους προαναφερθέντες λόγους.

Οι LN σταθμοί N°11-14 εξαιρέθηκαν με το ιστολογικό παρασκεύασμα (ολόκληρος ο λοβός). Η εντόπιση της βλάβης προσδιορίστηκε στις τομές της CT, όσον αφορά το αν ήταν κεντρική, μέση ή περιφερική. Οι όγκοι και η λεμφαδενική χαρτογράφηση, ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την ανανεωμένη 8^η έκδοση της TNM σταδιοποίησης, σύμφωνα με τις συστάσεις του IASLC το 2016.

Τα ιστολογικά παρασκευάσματα διεγνώσθησαν από διαφορετικούς εξειδικευμένους στον καρκίνο του πνεύμονα παθολογοανατόμους, με πολυετή εμπειρία.

Συσχετίσαμε τη λεμφαδενική επίπτωση N₁/N₂,N₁,N₂, όγκων ΜΜΚΠ από 0,5 έως 3 εκατοστά, με τον ιστολογικό τύπο, την εντόπιση, τη μιτωτική δραστηριότητα, τη διαφοροποίηση, το φύλο, την ηλικία <65 και >65 ετών καθώς και τη λοβαία εντόπιση με την ηλικία <65 και >65 ετών.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τις συνεχείς μεταβλητές να παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Επίσης παρατίθενται και οι ακραίες τιμές (ελάχιστη – μέγιστη). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητα και ποσοστό επί τοις εκατό. Για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Chi-square test ή Fisher's exact test. Για τη σύγκριση μεταξύ των μέσων τιμών κανονικά κατανομημένων συνεχών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε το unpaired Student's T-test. Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των υπο-ομάδων, έγινε με τη χρήση one-way ANOVA και όπου παρατηρήθηκε διαφορά πραγματοποιήθηκε έλεγχος με post-hoc Bonferroni test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίστηκε P< 0.05. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με χρήση του SPSS, version 17.00 (SPSS Inc, Chicago, IL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς ήταν n=136 άνδρες και n=64 γυναίκες, μέσου όρου ηλικίας τα 65,65 έτη.

Η εντόπιση, όσον αφορά τους πνεύμονες, ήταν n=114 δεξιά και n=86 αριστερά. Αδενοκαρκίνωμα διεγνώσθη σε n=138, ενώ πλακώδες σε n=62. Η εντόπιση όσον αφορά το λοβό (εξαιρέθηκαν n=4 πνευμονεκτομές), ήταν στο ΔΑΛ n=60, στο ΜΛ n=14, στο ΔΚΛ n=38, στον ΑΑΛ n=54 και στον ΑΚΛ n=30. Με περιφερική εντόπιση του όγκου ανευρέθησαν n=112 ασθενείς, κεντρική n=74 και ενδιάμεση n=14. T₁a σταδίου διεγνώσθησαν n=20 ασθενείς ο μικρότερος εκ των οποίων 0,5 εκατοστά, T₁b σταδίου n=78 και T₁c σταδίου n=102.

Μεταστατική λεμφαδενική νόσο εμφάνισαν n=46 ασθενείς (εκ των οποίων σε ποσοστό 17,39% εντοπίστηκε "skip" μετάσταση), ενδοπαραεγχυματική n=25, μεσοθωρακίου n=11, μικτή n=10, εκ των οποίων n=26 διεγνώσθησαν με αδενοκαρκίνωμα και n=20 με πλακώδες καρκίνωμα. Η παράμετρος (M), ήταν εξ ορισμού αρνητική.

Οι όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης ήταν n=81, μέσης n=95 και n=19 μέσης - χαμηλής διαφοροποίησης (για n=5 δε γίνεται αναφορά).

Στατιστικά σημαντική υπεροχή 56,52% του αδενοκαρκινώματος έναντι του πλακώδους καρκινώματος, των ανδρών έναντι των γυναικών, των ασθενών (n=29) κατά τη διάγνωση σταδίου T₁c, του αδενοκαρκινώματος έναντι του πλακώδους καρκινώματος όσον αφορά τα όρια του όγκου εγγύτερα στο σπλαχνικό υπεζωκότα χωρίς να τον διηθούν.

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση χαμηλής και μέσης διαφοροποίησης του όγκου, με τη λεμφαδενική επίπτωση και συγκεκριμένα των λεμφαδενικών σταθμών του N^ο12 μεγαλύτερης από αυτής του N^ο11, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο.

Σημαντικά στατιστική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση, του ιστολογικού τύπου και συγκεκριμένα του αδενοκαρκινώματος, με τη μέτρια ή ικανή μιτωτική δραστηριότητα, του μεγέθους του όγκου T₁c με την ηλικία των ασθενών ≥65, της ηλικίας ≥65 έτη του πλακώδους καρκινώματος και της λεμφαδενικής επίπτωσης του λεμφαδενικού σταθμού N^ο4 (αντίθετα οι ασθενείς της ίδιας ηλικιακής ομάδας δεν εμφάνισαν λεμφαδενική επίπτωση του σταθμού N^ο10), της ηλικίας <65 έτη με το αδενοκαρκίνωμα, της εντόπισης του όγκου στο ΔΑΛ με την ηλικία ≥65 ετών, της εντόπισης του όγκου στον ΑΑΛ με την ηλικία <65 ετών, συνολικά των υπότυπων με τη λεμφαδενική επίπτωση των λεμφαδενικών σταθμών N^ο2 και N^ο7 και συγκεκριμένα του αδενικού υπότυπου.

Στατιστικά σημαντική διαφορά του μικτού υπότυπου σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα και του πλακώδους καρκινώματος με το συμπαγή υπότυπο.

Οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε από τη συσχέτιση της ηλικίας με τη μιτωτική δραστηριότητα.

Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική σχέση του ιστολογικού τύπου με την εγγύτερη προσέγγιση του όγκου στον υπεζωκότα.

Μη στατιστικά σημαντική σχέση του ιστολογικού τύπου και της επίπτωσης των λεμφαδενικών σταθμών, με μικρή όμως ποσοστιαία υπεροχή του αδενοκαρκινώματος για τους λεμφαδενικούς σταθμούς N^ο10-12 έναντι του πλακώδους καρκινώματος.

Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σχέση των υπότυπων και της εγγύτερης προσέγγισης του όγκου στον υπεζωκότα, με τους συχνότερους ποσοστιαία υπότυπους να είναι ο συμπαγής και ο μικτός.

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν προέκυψε στη σχέση εγγύτερης προσέγγισης του όγκου στον υπεζωκότα (χωρίς να τον διασπά) και της λεμφαδενικής επίπτωσης.

Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά από τη συσχέτιση ιστολογικού τύπου και λεμφαδενικής επίπτωσης, ποσοστιαία μεγαλύτερη του αριθμού των μεταστατικών λεμφαδένων όγκων κεντρικότερης εντόπισης έναντι αυτών με περιφερική.

Δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά από τη συσχέτιση κεντρικής, ενδιάμεσης ή περιφερικής εντόπισης του όγκου, με τη λεμφαδενική επίπτωση, αλλά προέκυψε ποσοστιαία υπεροχή του αριθμού των μεταστατικών λεμφαδένων των όγκων με κεντρικότερη εντόπιση.

Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά της συσχέτισης της λοβιαίας εντόπισης και λεμφαδενικής επίπτωσης.

Ποσοστιαία υπεροχή του πλακώδους καρκινώματος σταδίου T_{1c}, σχετικά με τη N₁ λεμφαδενική επίπτωση, του αδενοκαρκινώματος με τη N₂, της N₁ λεμφαδενοπάθειας έναντι της N₂ αλλά και της N₁ σε σχέση με τη N₁/N₂, όγκων ΜΜΚΠ έως τρία εκατοστά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία διαπιστώσαμε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης μας ήταν σύμφωνα. Το αδενοκαρκίνωμα και το πλακώδες καρκίνωμα αποτελούν

αδιαμφισβήτητα τους δύο κυριότερους υπότυπους του ΜΜΚΠ, με επικρατέστερο το αδενοκαρκίνωμα και το πλακώδες να έπεται, με αντιστροφή όμως του λόγου τους στις ανεπτυγμένες χώρες.

Μικρό είναι το ποσοστό των ασθενών που διαγιγνώσκεται ακόμα και σήμερα με καρκίνο του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο. Θετικό είναι ότι αυτό το ποσοστό έχει τα τελευταία χρόνια βελτιωθεί.

Ακόμα και σε όγκους μέχρι τρία εκατοστά ΜΜΚΠ, η "occult" και "skip" λεμφαδενική επίπτωση φθάνει σε ποσοστό 23% και 17,39% αντίστοιχα. Λόγω της όχι αμελητέας λεμφαδενικής συμμετοχής, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο (άδενο ή πλακώδες καρκίνωμα), τόσο η ριζική εκτομή αλλά και ο σχολαστικός λεμφαδενικός καθαρισμός, αποτελούν το χρυσό κανόνα για την επίτευξη της καθυστέρησης της εμφάνισης λεμφαδενικής υποτροπής και της προσέγγισης του ανώτερου ποσοστού της πενταετούς επιβίωσης.

Τα ποσοστά της πενταετούς επιβίωσης με βάση το στάδιο SEER ασθενών με πρωτοδιαγνωσθέντα ΜΜΚΠ 2008-2014 είναι για τον περιοχικό-localized καρκίνο 60%, τον επιχώριο-regional 33%, τον απομακρυσμένο-distant 6% και ο συνδυασμός τους 23%.

Ο όγκος έχει πλέον ταυτότητα και ως εκ τούτου η λεπτομερής ταυτοποίηση του ιστολογικού τύπου-υπότυπού του είναι επιβεβλημένη, επιτυγχάνοντας από κοινού με τη γενετική πληροφορία την πιο στοχευμένη διάγνωση και τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα μιας εξατομικευμένης θεραπείας.

Το συμπαγές πρότυπο του διηθητικού αδενοκαρκινώματος σταδίου T₁a,b,c, φαίνεται να είναι επιθετικότερο και σχετίζεται περισσότερο με απομακρυσμένες μεταστάσεις, αλλά δε σχετίζεται με μικρότερη επιβίωση, ούτε μικρότερο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και η επικουρική χημειοθεραπεία είναι αμφιλεγόμενη.

Τόσο ο δευτερεύων όσο και ο επικρατής, μικροθηλώδης και συμπαγής υπότυπος δεν παρουσιάζουν διαφορά στην ελεύθερης νόσου περίοδο, αλλά ούτε και στη συνολική επιβίωση. Αυτό σημαίνει ότι τόσο ο επικρατής όσο και ο δευτερεύων υπότυπος είναι της ίδιας σημαντικότητας, παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση και αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες πτωχής πρόγνωσης. Σε όγκους που παρατηρείται συμμετοχή του δευτερεύοντος συμπαγούς υπότυπου, διαπιστώνεται χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους

όγκους στους οποίους ο συμπαγής υπότυπος απουσιάζει. Έτσι οι όγκοι αυτοί καθίστανται αρκετά επιθετικοί και ικανοί λεμφαδενικής επίπτωσης.

Επιβάλλεται όλοι οι φορείς, σε συνεργασία, να στρέψουμε την προσοχή κυρίως στην πρόγνωση καθώς και στη θεραπεία. Ίσως η πρόταση για ετήσιο screening έστω της φθηνότερης απεικονιστικής εξέτασης (ακτινογραφία θώρακος), ατόμων ηλικίας άνω των 45 και κυρίως εκείνων που το επάγγελμά τους σχετίζεται με τη νόσο, αλλά και προστατευτικών μέτρων όπως ενισχυμένες μάσκες, να επιφέρουν καλύτερα αποτελέσματα.

Επικουρικά ο καπνιστικός νόμος που φαίνεται να αρχίζει να ισχύει πιο μεθοδευμένα στη χώρα μας και που ευελπιστούμε να διατηρηθεί ως θεσμός, καθώς και οι εναλλακτικές πηγές ενέργειας επί παντός επιστητού, ίσως καταφέρουν αρκετά να μειώσουν το ποσοστό των ετήσιων θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα.

Η έγκαιρη διάγνωση και η ριζική χειρουργική εκτομή με πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό, προκειμένου για την αποφυγή υπολειπόμενης νόσου, αποτελεί αδιαμφισβήτητα, επί του παρόντος, το χρυσό κανόνα για το ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου.