

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"  
ΔΙΕΘΥΝΤΗΣ-ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Κ. ΣΥΡΙΓΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ PET/CT ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΚΗΣ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ  
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟ (EBUS-TBNA ΚΑΙ  
EUS-FNA) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ  
ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

**ΣΕΡΑΦΕΙΜ ΧΡΥΣΙΚΟΣ**  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

*Στην αξιαγάπητη σύζυγό μου  
και στην οικογένεια μου που με  
στήριξαν στα όνειρά μου...*

## Ὅρκος του Ιπποκράτη

### Αρχαίο κείμενο

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὅρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἱητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξιν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποίεοντι, καὶ μὴ συγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιорκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## Απόδοση στα Νέα Ελληνικά

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών:

**Σφηκάκης Πέτρος**, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Λαϊκό Νοσοκομείο

Μέλη Τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

**Βασιλειάδης Ιωάννης**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Μ.Ε.Θ Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄(**Επιβλέπον μέλος**)

**Συρίγος Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Παθολογίας & Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄

**Κουλούρης Νικόλαος**, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄

Μέλη Επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

**Βασιλειάδης Ιωάννης**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Μ.Ε.Θ Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄

**Συρίγος Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Παθολογίας & Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄

**Κουλούρης Νικόλαος**, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄

**Κουτσούκου Αντωνία**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Μ.Ε.Θ Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄

**Κοτσίνης Αθανάσιος**, Επίκουρος Καθηγητής Ιστολογίας και Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Στεργίου Γεώργιος**, Καθηγητής Παθολογίας & Υπέρτασης Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική ΝΝΘΑ ΄΄Η Σωτηρία΄΄

**Δημοπούλου Ιωάννα-Μαρία**, Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ<<ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ>>

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης: 17/7/2015 (Αρ. Πρ.:1415023564)

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 02/9/2015

Ημερομηνία τροποποίησης τριμελούς επιτροπής: 30/5/2016

Ημερομηνία υποβολής θέματος: 09/12/2016

Ημερομηνία κατάθεσης 1<sup>ης</sup> προόδου: 11/10/2017

Ημερομηνία κατάθεσης 2<sup>ης</sup> προόδου: 08/10/2018

Ημερομηνία κατάθεσης 3<sup>ης</sup> προόδου: 23/10/2019

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής/αίτηση για ορισμό επταμελούς επιτροπής:  
02/10/2020

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 30/10/2020

Ημερομηνία ανάπτυξης διατριβής: 07/4/2021

**ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΑ**

## Ευχαριστίες

Η διδακτορική διατριβή με τίτλο *“Η κλινική σημασία της PET-CT ποζιτρονικής απεικόνισης του μεσοθωρακίου σε σχέση με τον συνδυασμένο ενδοσκοπικό υπέρηχο (EBUS-TBNA & EUS-FNA) σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα”* εκπονήθηκε στην Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική του ΝΝΘΑ “Η Σωτηρία”.

Η διατριβή πραγματοποιήθηκε με την επίβλεψη των μελών της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κ.κ Βασιλειάδη Ιωάννη, Συρίγο Κωνσταντίνο και Κουλούρη Νικόλαο. Από τη θέση αυτή θέλω να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου για τη συνεισφορά και τη βοήθεια τους.

Παράλληλα, ευχαριστώ θερμά τον πνευμονολόγο κ Γκιόζο Ιωάννη, επιστημονικό συνεργάτη της ογκολογικής κλινικής του ΝΝΘΑ για την επίβλεψη της συγγραφικής πορείας της διατριβής μου, για τη αμέριστη στήριξη, συνεισφορά, συμπαράσταση και ενθάρρυνση του όλα αυτά τα έτη, καθώς επίσης να ευχαριστήσω και την Συντονίστρια Διευθύντρια μου στην 5<sup>η</sup> πνευμονολογική του ΝΝΘΑ “Η Σωτηρία” κ Δημάκου Αικατερίνη η οποία με στήριξε και με ενθάρρυνε όλα αυτά τα χρόνια στην ερευνητική μου προσπάθεια.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον δάσκαλο και μέντορά μου πάνω στην ενδοβρογχική υπερηχογραφία EBUS-TBNA κ Ζέρβα Ελευθέριο, Διευθυντή στην 7<sup>η</sup> Πνευμονολογική και υπεύθυνο του κεντρικού βρογχολογικού εργαστηρίου “Χρίστος Γκάγκας” ΝΝΘΑ “Η Σωτηρία”

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους μου στην 5<sup>η</sup> Πνευμονολογική Κλινική και ιδιαιτέρως τον ειδικευόμενο μου κ Καραμπιτσάκο Θεόδωρο για την πολύτιμη βοήθεια του, καθώς και όλο το νοσηλευτικό προσωπικό στο κεντρικό βρογχολογικό εργαστήριο “Χρίστος Γκάγκας” για την άριστη συνεργασία.

# Βιογραφικό Σημείωμα

Ονοματεπώνυμο: Σεραφείμ Χρυσικός

Ημερομηνία γέννησης: 16/6/1976

Διεύθυνση: Κύθνου 9<sup>A</sup>- Αγία Παρασκευή

Τηλέφωνο: 6946711019

e-mail: [makischr@hotmail.com](mailto:makischr@hotmail.com)

## **I. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ – ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ**

- Από 01/12/2020 κατέχω θέση ειδικευμένου ιατρού ειδικότητας Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στον εισαγωγικό βαθμό Επιμελητή Β΄, του ΓΝΝΘΑ<<ΣΩΤΗΡΙΑ>>, θέση κλάδου ιατρών ΕΣΥ επί θητεία.
- Από 01/9/2016 έως 01/12/2020 κατείχα θέση Επικ. Επιμελητή Β΄ με εμπειρία στις νεότερες επεμβατικές τεχνικές (EBUS-TBNA/B) στην 5<sup>η</sup> πνευμονολογική κλινική του ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» (Σ. Δ/ντρια Κα Δημάκου Κατερίνα)
- Από 12/10/2018 έως 09/11/2018 Μετεκπαίδευση/Fellow στην Επεμβατική Πνευμονολογία στο Thoraxklinik-University of Heidelberg, Germany (Υπεύθυνος προγράμματος Prof. Dr. F. Herth)
- Από 17/5/2018 έως 13/6/2018 Μετεκπαίδευση/Fellow στην Επεμβατική Πνευμονολογία στο Ospedale S.Maria degli Angeli Pordenone, Italy (Υπεύθυνος προγράμματος Francesco Mazza MD, FACCIP)
- Από 15/01/2015 έως 01/9/2016 κατείχα θέση ως παρατασιακός ειδικεύομενος με τίτλο ειδικότητας στην 5<sup>η</sup> Πνευμονολογική κλινική του ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» . (Σ. Δ/ντρια Κα Δημάκου Κατερίνα)
- 15/01/2015 : Λήψη τίτλου ιατρικής ειδικότητας Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στην Αθήνα.
- Από 01/01/2015 έως και σήμερα υπεύθυνος του Ιατρείου Άσθματος της 5<sup>ης</sup> Πνευμονολογικής κλινικής του ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ».
- Από 01/01/2015 έως και σήμερα υπεύθυνος για τις Χημειοθεραπείες των ογκολογικών ασθενών της 5<sup>ης</sup> Πνευμονολογικής κλινικής του ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ».
- Από 20/6/2014 έως 20/9/2014: 3-μηνη εκπαίδευση στο Επεμβατικό βρογχολογικό τμήμα της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής. (Υπεύθυνος βρογχ/κου εργαστηρίου: Επικ. Καθ. κος Στρατάκος Γρηγόρης)



- Από 11/4/2013 έως 10/4/2014: 12-μηνη εκπαίδευση στη Παθολογία στην κρατική Παθολογική κλινική ΝΝΘΑ . (Σ.Δ-ντής κος Πεφάνης Αγγελος)
- Από 11/10/2012 έως 10/4/2013 : 6-μηνη εκπαίδευση στην Μ.Ε.Θ Κ.Α.Α ( Σ.Δ-ντής κος Βελδέκης Δημήτριος)
- Από 11/01/2012 έως 10/10/2014: Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος στην 5<sup>η</sup> Πνευμονολογική κλινική του ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» .(Σ. Δ/ντρια κα Γεωργάτου Νίκη & κα Δημάκου Κατερίνα)
- Από 05/8/2009 έως 31/12/2011: Εργάστηκα κατέχοντας έμμισθη θέση σε ιδιωτική κλινική του Ν. Χανίων ( Iassis Γενική Κλινική Γαβριλάκη) με απασχόληση στα εξωτερικά ιατρεία, ΤΕΠ, σε όλα τα τμήματα, ειδικές μονάδες και εργαστήρια αυτής καθώς και στην κάλυψη των εφημεριών της κλινικής.
- Από 25/4/2007 έως 4/8/2009: Ειδικευόμενος Πνευμονολόγος στην Πνευμονολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων (Σ-Δ-ντης κος Νταουκάκης Εμ.)
- Από 29/11/2005 έως 27/2/2007: Αγροτικός Ιατρός Π.Ι Λάκκων του Κ.Υ Κανδάνου Χανίων
- Από 29/8/2005-28/11/2005: 3-μηνη εκπαίδευση στο Τ.Ε.Π του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων
- 22/02/2005: Αναγνώριση του τίτλου σπουδών Diploma Magister Ιατρικής έπειτα από συμπληρωματικές εξετάσεις (ΔΟΑΤΑΠ) στα μαθήματα Χειρουργικής και Παθολογίας με βαθμολογική αντιστοιχία 7.36 « Λίαν Καλώς».
- Από 01/10/1997 έως 14/11/2003: Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή Σόφιας, Βουλγαρία.
- 6/1994: Αποφοίτηση από το 43<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Αθηνών.

## **II. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- **Διδάκτωρ Ε.Κ.Π.Α (Αρ.Πρ:1415023564/70715).** Τίτλος διδακτορικής διατριβής: «*Η κλινική σημασία της PET/CT ποζιτρονικής απεικόνισης του μεσοθωρακίου σε σχέση με τον συνδυασμένο ενδοσκοπικό υπέρηχο ( EBUS-TBNA και EUS-b FNA) σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα*» η οποία εκπονήθηκε στην Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του ΝΝΘΑ. *Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:* 1.Επ.Καθ.Παθολογίας-Εντατικολογίας κος Βασιλειάδης Ιωάννης, 2. Καθ. Παθολογίας-Ογκολογίας κος Συρίγος Κωνσταντίνος, 3. Καθ. Πνευμονολογίας κος Κουλούρης Νικόλαος.
- **Κάτοχος Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης Ε.Κ.Π.Α** στην «**Ογκολογία Θώρακος: Σύγχρονη Κλινικοεργαστηριακή Προσέγγιση και**

**Έρευνα» :** Τίτλος διπλωματικής εργασίας «Αναδρομική και Προοπτική καταγραφή ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και μοριακό έλεγχο για μετάλλαξη στον EGFR», Αθήνα 2017

➤ **Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια (Ελεύθερες και Αναρτημένες)**

- 1) **Serafeim Chrysikos**, Ioannis Gkiozos, Katerina Dimakou, Eleftherios Zervas, Theodoros Karampitsakos, Maria Anyfanti, Argyrios Tzouvelekis, Nikolaos Koulouris, Ioannis Vasileiadis, Konstantinos Syrigos. *“Comparative diagnostic accuracy of thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) and integrated PET-CT in mediastinal staging of potentially operable patients with NSCLC”*. ERS International Congress Virtual, 04-07 September 2020
- 2) **Serafeim Chrysikos**, Theodoros Karampitsakos, Maria Anyfanti, Ourania Papaioannou, Georgios Hillas, Katerina Dimakou. *“Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b). A single center retrospective analysis”*. ERS International Congress Virtual, 04-07 September 2020
- 3) T.Karampitsakos, E.Bouros, O. Papaioannou, S.Tsipilis, C.Antoniou, M.Ntassiou, **S.Chrysikos**, A.Anagnostopoulos, K.Cholidou, E.Koukaki, M.Katsaras, V.Tzilas, K.Dimakou, D.Bouros, A.Tzouvelekis. *“Increased monocyte count and red cell distribution width represent negative prognostic markers in patients with Hypersensitivity Pneumonitis”*. ERS International Virtual, 04-07 September 2020
- 4) Theodoros Karampitsakos, Katerina Dimakou, Ourania Papaioannou, **Serafeim Chrysikos**, Demosthenes Bouros, Argyrios Tzouvelekis, Georgios Hillas. *“Increased red cell distribution width values is a negative prognosticator in patients with COPD”*. ERS International Congress in Madrid Spain, 29 September 02 October 2019
- 5) Theodoros Karampitsakos, Georgia Gomatou, Vasilios Tzilas, Evangelos Bouros, Evangelos Markozannes, Efrossyni Manali, Ioannis Tomos, Katerina Antoniou, Athina Trachalaki, Lykourgos Kolilekas, Ioanna Korbila, Periklis Tomos, **Serafeim Chrysikos**, Katerina Dimakou, Konstantinos Loverdos, Asimina Gaga, Zoe Daniil, Fotini Bardaka, Ilias Papanikolaou, Despoina Papakosta, Katerina Markopoulou, Rodoula Tringidou, Spyridon Papiris, Demosthenes Bouros, Argyrios Tzouvelekis *“Lung cancer in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A retrospective multicenter study”*. ERS International Congress in Madrid Spain, 29 September 02 October 2019
- 6) M. Gaga, **S. Chrysikos**, C. Bostantzoglou, C. Kontogianni, M. Iliopoulou, P. Ntontsi, K. Samitas, E. Zervas *“Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration/Biopsy (EBUS-TBNA/B): 5-Year Experience of a Referral Center in Greece.”* ATS 18-23 May 2019, San Diego, California.

- 7) Argyris Tzouvelekis, Theodoros Karampitsakos, Georgia Gomatou, Lykourgos Kolilekas, Efrosini Manali, Ioannis Tomos, Ioanna Korbila, Periklis Tomos, Evangelos Bouros, Vasilios Tzilas, Evangelos Markozannes, Katerina Antoniou, Athina Trachalaki, **Serafeim Chrysikos**, Konstantinos Loverdos, Asimina Gaga, Zoe Daniil, Fotini Bardaka, Katerina Markopoulou, Nikolaos Koulouris, Spyridon Papiris, Rodoula Tringidou, Demosthenes Bouros. *"Prevalence of cancer in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A retrospective multicenter study"* ERS International Congress in Paris France, 15-19 September 2018
- 8) Dimakou Katerina, Kaponi Maria, Kyriaki Tsikritsaki, Gousiou Anna, **Serafeim Chrysikos**, Hillas George, Xristina Triantafyllidou, Theodoros Karampitsakos, Loukas Thanos ,Toumbis Michail. *"Investigation of Bronchiectasis in COPD patients and its contribution to the severity of the disease"*. ERS International Congress in Paris France, 15-19 September 2018
- 9) **S.Chrysikos**, A.Charpidou, E.Zervas, G.Krommydas, E.Kokkotou, M.Anyfanti, G.Drivas, M.Kaponi, R.Triggidou, K.Dimakou,K.Syrgios *"NSCLC and EGFR activating mutations (EGFRm+). Experience from a reference center in Greece"*. ERS International Congress in Milan 09-13 September 2017
- 10) Dimakou K, Kaponi M, Karampitsakos T, Tzouvelekis A. ,**Chrysikos S**. Melachroinidou M ,Gousiou A , Bouros D ,Triantafillidou C. *"Eradication treatment in Non CF bronchiectasis: The effect of inhaled antibiotics (tobramycin and colistin) on patients with pseudomonas aeruginosa"* ERS International Congress in Milan 09-13 September 2017
- 11) Dimakou K, Liapikou A, Triantafillidou C, **Chrysikos S**, Kaponi M, Melachroinidou M , Gousiou A, Toumbis M. *"Non CF bronchiectasis: The effect of inhaled antibiotics (tobramycin and colistin) in patients with pseudomonas aeruginosa in sputum"* ATS annual conference 2017, 19-24 May 2017 Washington
- 12) Dimakou K, Melachroinidou M, Hillas G, Kaponi M, **Chrysikos S**, Gousiou A, Mizi E, Macrodimitri S, Triantafillidou C. *"Unawareness, chronicity and misdiagnosis of Bronchiectasis. Association with disease severity"* 2<sup>nd</sup> World Bronchiectasis conference, 6-8 July 2017 in Milan
- 13) Kaponi M, **Chrysikos S**, Drivas G, Melachroinidou M, Deskata K, Dimakou K. *"Hypohydrotic ectodermal dysplasia syndrome: A rare cause of bronchiectasis"* 2<sup>nd</sup> World Bronchiectasis conference, 6-8 July 2017 in Milan
- 14) M Kaponi , K Dimakou , **S Chrysikos**, G Drivas , K Deskata , and K Marosis *"Hyper IgE Syndrome : a rare cause of bronchiectasis"* 1<sup>st</sup>

World Bronchiectasis Conference 7-9 July 2016 in Hannover Germany

- 15) K.Dimakou, A.Liapikou, M.Toumbis, A.Gkousiou, **S.Chrysikos**, K. Tsikritsaki, L.Thanos and C. Triantafyllidou. *"Bronchiectasis is common in severe asthma"* ERS International Congress in London 06-10 September 2016

➤ **Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Αξιολογημένα Περιοδικά**

- 1) *"Bronchiectasis and Emphysema"* K.Dimakou, **S.Chrysikos**, M.Melachroinou, C.Triantafyllidou. *Pneumon* 2016, 29(4):1-28. (Review)
- 2) *"Cystic Bronchiectasis in a 38 year old female"* T.Karampitsakos, Melachroinou M, Kaponi M, **Chrysikos S**, A.Tzouvelekis,D.Bouros,K.Dimakou "PNEUMON" Number 3,vol.30 , JULY-SEPTEMBER 2017
- 3) *"Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Time to get personal"* Theodoros Karampitsakos, **Serafeim Chrysikos**, Vassilios Tzilas, Katerina Dimakou, Demosthenes Bouros, Argyris Tzouvelekis. *Pneumon* 2018, 31(2):71-80 (Review)

➤ **Δημοσιεύσεις σε Ξένα Αξιολογημένα Περιοδικά (PubMed indexed)**

- 1) *"Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma"* K. Dimakou, A. Gousiou, M. Toumbis, M. Kaponi, **S. Chrysikos**, L. Thanos, C. Triantafyllidou. [Clin Respir J](#). 2017 May 24. doi: 10.1111/crj.12653 (Original Article)
- 2) *"Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis "Pragmatic Challenges in Clinical Practice"* Vasilios Tzilas, Argyris Tzouvelekis, **Serafim Chrysikos**, Spyridon Papiris and Demosthenes Bouros. [Front Med \(Lausanne\)](#). 2017 Sep 20;4:151. doi: 10.3389/fmed.2017.00151 (Review)
- 3) *"Longitudinal "real-world" outcomes of pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Greece"* Argyrios Tzouvelekis, Theodoros Karampitsakos, Paschalis Ntoliou, Vasilios Tzilas, Evangelos Bouros, Paschalis Steiropoulos, Katerina Dimakou, **Serafeim Chrysikos**, Nikolaos Koulouris, Demosthenes Bouros. [Front Med \(Lausanne\)](#). 2017 Nov 29;4:213. doi: 10.3389/fmed.2017.00213 (Original Article)
- 4) *"Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases"* Ourania Papaioannou, Theodoros Karampitsakos, Ilianna Barbayianni, **Serafeim Chrysikos**, Nikos Xylourgidis, Vasilis Tzilas, Demosthenes Bouros, Vasilis Aidinis and Argyrios Tzouvelekis [Front Med \(Lausanne\)](#). 2018 Jan 18;4:246. doi: 10.3389/fmed.2017.00246 (Review)

- 5) "A rare case of primary intrapulmonary neurilemmoma diagnosed in a 43-year old asymptomatic man with a well-defined intrapulmonary mass" **Serafeim Chrysikos**, Maria Kaponi, Christina Triantafillidou, Theodoros Karampitsakos, Argyrios Tzouvelekis, Maria Anyfanti, Konstantinos Marossis, Marios Konstantinou, Rodoula Tringidou, Demosthenes Bouros and Katerina Dimakou. [Front Oncol](#). 2018 Jan 30;8:11. doi: 10.3389/fonc.2018.00011. eCollection 2018 (Case Report Article)
- 6) "Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A real-life observational study." Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Kontou M, Granitsas A, Malliou I, Anagnostopoulos A, Ntoliou P, Tzilas V, Bouros E, Steiropoulos P, **Chrysikos S**, Dimakou K, Koulouris N, Bouros D. [Pulm Pharmacol Ther](#). 2018 Jan 20. pii: S1094-5539(17)30243-2. doi: 10.1016/j.pupt.2018.01.006 (Original Article)
- 7) "Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease". Karampitsakos T, Tzouvelekis A, **Chrysikos S**, Bouros D, Tsangaris I, Fares WH. [Pulm Pharmacol Ther](#). 2018 Mar 29. pii: S1094-5539(17)30242-0. doi: 10.1016/j.pupt.2018.03.002. (Review)
- 8) "Coexistence of Tracheobronchopathia Osteochondroplastica and Sarcoidosis: Accidental Finding or Something More?" **Chrysikos S**, Karampitsakos T, Tzouvelekis A, Dimakou K. [J Bronchology Interv Pulmonol](#). 2019 Jan;26(1):e7-e8. doi: 10.1097/LBR.0000000000000521. (Case Report Article)
- 9) "Endobronchial metastasis from renal cell carcinoma as a reason for recurrent pulmonary infections". **Chrysikos S**, Karampitsakos T, Tzouvelekis A, Dimakou K. [Adv Respir Med](#). 2018;86(5):245-248. doi: 10.5603/ARM.2018.0039. (Case Report Article)
- 10) "The role of increased red cell distribution width as a negative prognostic marker in patients with COPD." Karampitsakos T, Dimakou K, Papaioannou O, **Chrysikos S**, Kaponi M, Bouros D, Tzouvelekis A, Hillas G. [Pulm Pharmacol Ther](#). 2019 Dec 13;60:101877. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101877 (Original Article)
- 11) "Lung cancer in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A retrospective multicenter study in Greece." Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Gomatou G, Bouros E, Tzilas V, Manali E, Tomos I, Trachalaki A, Kolilekas L, Korbila I, Tomos P, **Chrysikos S**, Gaga M, Daniil Z, Bardaka F, Papanikolaou IC, Euthymiou C, Papakosta D, Steiropoulos P, Ntoliou P, Tringidou R, Papiris S, Antoniou K, Bouros D. [Pulm Pharmacol Ther](#). 2019 Dec 21:101880. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101880 (Original Article)
- 12) "Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in the diagnosis of different intrathoracic diseases: A 4-year experience at a single-center in Greece." **Chrysikos S**, Karampitsakos T, Zervas E, Anyfanti

M, Papaioannou O, Tzouvelekis A, Hillas G, Dimakou K. *Int J Clin Pract.* 2020 Aug 19:e13684. doi: 10.1111/ijcp.13684. Online ahead of print. PMID: 32813909 (Original Article)

- 13) "A 52-year-old man presented with cough, chest pain, and a mass in the right lung." **Chrysikos S**, Papaioannou O, Anyfanti M, Karampitsakos T, Vamvakaris I, Tzouvelekis A, Dimakou K. *Chest.* 2020 Nov;158(5):e241-e244. doi:10.1016/j.chest.2020.06.030. PMID: 33160545
- 14) "Clinical utility of thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in mediastinal staging of patients with NSCLC: Comparison with integrated PET/CT. A real-life prospective study in Greece." **Chrysikos S**, Gkiozos I, Dimakou K, Zervas E, Karampitsakos T, Anyfanti M, Tzouvelekis A, Samitas K, Gaga M, Koulouris N, Vasileiadis I, Syrigos K. *J Thorac Dis.* 2020 Oct;12(10):5657-5666. doi: 10.21037/jtd-20-1735. PMID: 33209398

➤ **Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια (Ελεύθερες και Αναρτημένες)**

- 1) **Χρυσικός Σεραφείμ**, Γκιόζος Ιωάννης, Δημάκου Αικατερίνη, Ζέρβας Ελευθέριος, Σάμιτας Κωνσταντίνος, Καραμπιτσάκος Θεόδωρος, Ανυφαντή Μαρία, Τζουβελέκης Αργύρης, Γκάγκα Μίνα, Κουλούρης Νικόλαος, Βασιλειάδης Ιωάννης, Συρίγος Κωνσταντίνος. "Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΕΝΔΟΒΡΟΓΧΙΚΟΥ/ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ (EBUS-TBNA & EUS-b FNA) ΣΤΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ (ΜΣΘ) ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΙΜΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ) ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ PET-CT ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ." 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα
- 2) **Χρυσικός Σεραφείμ**, Παπαϊωάννου Ουρανία, Κοσμίδου Αναστασία, Αμπελιώτη Σεβαστή, Τουφεκσιάν Λεβόν, Ψυχογιού Ελένη, Βαμβακάρης Ιωάννης, Πασπαλλή Αγγελική, Δημάκου Αικατερίνη. "ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΟΥΣ ΒΛΑΒΗΣ ΠΟΥ ΜΙΜΕΙΤΑΙ ΒΡΟΓΧΟΓΕΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ." 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα
- 3) **Χρυσικός Σεραφείμ**, Διγαλάκη Αντωνία, Καραμπιτσάκος Θεόδωρος, Παπαϊωάννου Ουρανία, Φραγκιά Κωνσταντίνα, Χειλάς Γεώργιος, Μαρώσης Κωνσταντίνος, Στόκα Μαρία, Δημάκου Αικατερίνη. "ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΑΡΚΩΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΤΗ ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ (EBUS-TBNA/B)." 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα
- 4) Τζουβελέκης Αργύριος, Καραμπιτσάκος Θεόδωρος, Γομάτου Γεωργία, Μπούρος Ευάγγελος, Τζίλας Βασίλειος, Μάναλη Ευφροσύνη, Τόμος Ιωάννης, Τραχαλάκη Αθηνά, Κολιλέκας Λυκούργος, Κορμπίλα

Ιωάννα, Τόμος Περικλής, **Χρυσικός Σεραφεΐμ**, Γκάγκα Μίνα, Δανιήλ Ζωή, Μπαρδάκα Φωτεινή, Παπανικολάου Ηλίας, Ευθυμίου Χριστόφορος, Παπακώστα Δέσποινα, Στειρόπουλος Πασχάλης, Ντόλιος Πασχάλης, Τριγγίδου Ροδούλα, Παπίρης Σπυρίδων, Αντωνίου Κατερίνα, Μπούρος Δημοσθένης. “*Καρκίνος πνεύμονα σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση. Μία αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη.*” 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα

- 5) Ανυφαντή Μαρία, Κοπιτοπούλου Αλεξάνδρα, **Χρυσικός Σεραφεΐμ**, Βάσσος Δημήτριος, Δημάκου Αικατερίνη, Γκάγκα Μίνα, Κοτανίδου Αναστασία, Συρίγος Κωνσταντίνος. “*ΚΥΡΙΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ.*” 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα
- 6) Καραμπιτσάκος Θεόδωρος, Δημάκου Κατερίνα, Παπαϊωάννου Ουρανία, **Χρυσικός Σεραφεΐμ**, Καπώνη Μαρία, Μπούρος Δημοσθένης, Τζουβελέκης Αργύριος, Χειλάς Γεώργιος. “*Ο ρόλος του αυξημένου εύρους κατανομής ερυθρών (RDW) ως αρνητικός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια*”. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα
- 7) Παπαϊωάννου Ουρανία, Καραμπιτσάκος Θεόδωρος, Χειλάς Γεώργιος, Κουκίδου Σοφία, Διγαλάκη Αντωνία, Δρίβας Γεώργιος, Καπώνη Μαρία, Αμπελιώτη Σεβαστή, Κοσμίδου Αναστασία, **Χρυσικός Σεραφεΐμ**, Στόκα Μαρία, Πασπαλλή Αγγελική, Μαρώσης Κωνσταντίνος, Δημάκου Αικατερίνη. “*Πραγματικά δεδομένα καταγραφής θεραπείας ασθενών με ΧΑΠ.*” 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα
- 8) **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Γεώργιος Δρίβας, Ουρανία Παπαϊωάννου, Σοφία Κουκίδου, Λεβόν Τουφεκτζιάν, Ιωάννης Βαμβακάρης, Κωνσταντίνος Μαρώσης, Κατερίνα Δημάκου. “*MALT (MUCOSA ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE) ΛΕΜΦΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΟΖΩΔΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ.*” 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 13-16/12/2018, Αθήνα
- 9) **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Αναστασία Κοσμίδου, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Αντωνία Διγαλάκη, Λουκία Παππά, Αγγελική Πασπαλλή, Μαρία Στόκα, Κατερίνα Δημάκου. “*ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΟΠΙΣΘΙΟ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ ΜΕ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ (EBUS/EUS-b).*” 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 13-16/12/2018 Αθήνα
- 10) Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Γεωργία Γομάτου, Ευάγγελος Μπούρος, Βασίλειος Τζίλας, Ευάγγελος Μαρκοζάννης, **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Κολιλέκας Λυκούργος, Ευφροσύνη Μάναλη, Ιωάννης Τόμος, Ιωάννα Κορμπίλα, Περικλής Τόμος, Κατερίνα Αντωνίου, Αθηνά Τραχαλάκη, Νικόλαος Τζανάκης, Κωνσταντίνος Λοβέρδος, Ασημίνα Γκάγκα, Κατερίνα Δημάκου, Ζωή Δανιήλ, Φωτεινή Μπαρδάκα, Κατερίνα

Μαρκοπούλου , Ηλίας Παπανικολάου , Σπυρίδων Παπίρης , Ροδούλα Τριγγίδου , Δημοσθένης Μπούρος , Αργύρης Τζουβελέκης.  
“ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΊΝΩΣΗ. ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ .” 27ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 13-16/12/2018, Αθήνα

- 11) **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Κωνσταντίνος Σάμιτας, Κλημεντίνη Μποσταντζόγλου, Ζαφείρης Σαρδελής, Χρύσα Κοντογιάννη , Μαριάνθη Ηλιοπούλου, Γιώτα Κοντογιάννη, Φωτεινή Καλούτσα , Κατερίνα Αγγελή, Μίνα Γκάγκα, Ελευθέριος Ζέρβας. «Η 5ΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ 7ης ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΕΝΔΟΒΡΟΓΧΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟ (EBUS): ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 12) **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Ιωάννης Καραγιάννης, Μαρία Ανυφαντή, Ελένη Καρέτση, Μυρσίνη Μελαχροινίδου, Σοφία Κουκίδου, Ελευθέριος Ζέρβας, Ζωή Δανιήλ, Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Κατερίνα Δημάκου. «ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΤΡΑΧΕΙΟΒΡΟΓΧΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 13) **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Ανδριανή Χαρπίδου , Ελευθέριος Ζέρβας, Μαρία Ανυφαντή , Γεώργιος Δρίβας , Μαρία Καπώνη, Ροδούλα Τριγγίδου, Αικατερίνη Δημάκου, Κωνσταντίνος Συρίγος. «ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ) ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟΝ EGFR (EGFRm+)» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 14) Άννα Κυριακούδη, Ευτυχία Χαλούλου, Μαρία Κανακάκη, **Χρυσικός Σεραφεΐμ**, Κωνσταντίνος Παπαμιχαήλ , Βλάσιος Βίτσας , Νικόλαος Κουλούρης. «ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΚΠΛΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΘΩΡΑΚΑ» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 15) Κλημεντίνη Μποσταντζόγλου , Κωνσταντίνος Σάμιτας , **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Ζαφείρης Σαρδελής , Γιώτα Κοντογιάννη , Φωτεινή Καλούτσα , Κατερίνα Αγγελή , Μίνα Γκάγκα, Ελευθέριος Ζέρβας. “Η 5ΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ 7ης ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΕΝΔΟΒΡΟΓΧΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟ (EBUS): ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ” 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 16) Αργύριος Τζουβελέκης, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Βασίλειος Τζίλας, Ευάγγελος Μπούρος, Μαρία Κοντού , Κατερίνα Δημάκου , **Σεραφεΐμ Χρυσικός** , Ευάγγελος Μαρκοζάννης , Νικόλαος Κουλούρης , Μπούρος Δημοσθένης. «ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΝΙΝΤΕΔΑΝΙΒ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΊΝΩΣΗ» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 17) Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Αργύριος Τζουβελέκης, Βασίλειος Τζίλας, Ευάγγελος Μπούρος, Χρυσούλα Αντώνου, Κατερίνα Δημάκου , **Σεραφεΐμ Χρυσικός**, Ευάγγελος Μαρκοζάννης, Νικόλαος Κουλούρης



, Δημοσθένης Μπούρος. «ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα

- 18) Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, **Σεραφείμ Χρυσικός**, Θεοφάνης Καράγεωργας, Αντωνία Διγαλάκη, Σεβαστή Αμπελιώτη, Ιωάννης Καραγιάννης, Λουκία Παππά, Αγγελική Πασπαλλή, Αργύριος Τζουβελέκης, Κωνσταντίνος Μαρώσης, Δημοσθένης Μπούρος, Κατερίνα Δημάκου. «P-ANCA (+) ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ ΕΚΔΗΛΟΥΜΕΝΕΣ ΩΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΜΦΥΣΗΜΑΤΟΣ (CPFE)» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 19) Βασίλειος Τζίλας, Αργύριος Τζουβελέκης, Λυκούργος Κολιλέκας, Ευάγγελος Μπούρος, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Κατερίνα Δημάκου, **Σεραφείμ Χρυσικός**, Ευάγγελος Μαρκοζάννης, Ασημίνα Γκάγκα, Νικόλαος Κουλούρης, Δημοσθένης Μπούρος. «ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ. ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ, ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 20) Κατερίνα Δημάκου, Μυρσίνη Μελαχροινίδου, Γιώργος Χειλάς, Μαρία Καπώνη, Άννα Γκούσιου, **Σεραφείμ Χρυσικός**, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Αμαλία Θερμογιάννη, Ελευθερία Μίζη, Σωτηρία Μακροδημήτρη, Χριστίνα Τριανταφυλλίδου. «ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΛΑΝΘΑΣΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΙΕΚΤΑΣΙΩΝ. ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ». 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 21) Μαρία Καπώνη, **Σεραφείμ Χρυσικός**, Γεώργιος Δρίβας, Κωνσταντίνα Δεσκάτα, Βασιλική Πετροπούλου, Αλεξάνδρα Τζιάννου, Μαρία Στόκα, Κατερίνα Δημάκου. «ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΟΪΔΡΩΤΙΚΗΣ ΕΞΩΔΕΡΜΙΚΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ (HED): ΕΝΑ ΣΠΑΝΙΟ ΑΙΤΙΟ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΩΝ» 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 22) **Χρυσικός Σεραφείμ**, Αμπελιώτη Σεβαστή, Τσίπας Παντελής, Ανυφαντή Μαρία, Καπώνη Μαρία, Μαρώσης Κωνσταντίνος, Πασπαλλή Αγγελική και Δημάκου Κατερίνα. «ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΥΠΟ ΜΟΡΦΗ ΜΟΝΗΡΟΥΣ ΟΖΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ» 25ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 23-26/6/2016, Αθήνα
- 23) Δεσκάτα Κωνσταντίνα, Καπώνη Μαρία, Αμπελιώτη Σεβαστή, Δρίβας Γεώργιος, Σάμιτας Κωνσταντίνος, **Χρυσικός Σεραφείμ**, Κοσμίδου Αναστασία, Παππά Λουκία, Στόκα Μαρία, Δημάκου Κατερίνα «ΑΙΜΟΠΤΥΣΗ: ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ 105 ΑΣΘΕΝΩΝ» 25ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 23-26/6/2016, Αθήνα
- 24) Καπώνη Μαρία, Δρίβας Γεώργιος, **Χρυσικός Σεραφείμ**, Καραγιάννης Ιωάννης, Κοσμίδου Αναστασία, Διγαλάκη Αντωνία, Δημάκου Κατερίνα

- «Σύνδρομο υπερ-IgE: μία σπάνια αιτία βρογχεκτασιών» 25ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 23-26/6/2016, Αθήνα
- 25) Δημάκου Κατερίνα, Καπώνη Μαρία, Λιαπίκου Αδαμαντία, Δεσκάτα Κων/να, Γκούσιου Άννα, **Χρυσικός Σεραφείμ**, Τουμπής Μιχαήλ, Τριανταφυλλίδου. «*ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΙΣ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ: Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ (ΤΟΜΠΡΑΜΥΚΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗΣ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΕΥΔΟΜΟΝΑΔΑ ΣΤΑ ΠΤΥΕΛΑ*» 25ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 23-26/6/2016, Αθήνα
- 26) **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΠΑΠΑΠΕΤΡΟΥ Δ, ΣΤΟΚΑ Μ, ΠΑΣΠΑΛΛΗ Α, ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ Α, ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ Ι, ΑΝΥΦΑΝΤΗ Μ, ΚΑΝΙΑΡΗΣ Ε, ΔΗΜΑΚΟΥ Κ. «*Δεδομένα καταγραφής & διάγνωσης νέων περιπτώσεων καρκίνου πνεύμονα σε πνευμονολογική κλινική*» 24ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 26-29/11/2015 Αθήνα
- 27) ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ Χ, ΤΟΥΜΠΗΣ Μ, ΛΙΑΠΙΚΟΥ Α, ΚΑΠΩΝΗ Μ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΔΗΜΑΚΟΥ Κ. «*Διερεύνηση Βρογχεκτασιών σε σοβαρό άσθμα*» 24ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 26-29/11/2015 Αθήνα.
- 28) ΔΡΙΒΑΣ Γ, ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ Α, ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ Σ, ΠΕΧΛΙΒΑΝΙΔΟΥ Ρ, ΜΠΕΡΩΤΑΣ Δ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ Ι, ΔΕΣΚΑΤΑ Κ, ΔΗΜΑΚΟΥ Κ «*Νεκρωτική Πνευμονία από Άτυπο Μυκοβακτηρίδιο και Gram – βακτήρια σε ασθενή με παλαιά TBC*» 24ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα 26-29/11/2015
- 29) Efstathiadou Chrisea, Papadopoulou Eirini, Metaxa-Mariatou Vassiliki, Tsirigoti Angeliki, Tsoulos Nikolaos, Nasioulas Giorgos, Zarogoulidis Konstantinos, Zarogoulidis Pavlos, Veldekis Dimitrios, Kotantoula Georgia, Vlastos Fotios, Kostara Ioanna, Gaga Mina, Zervas Eleftherios, Rapti Aggeliki, Antzel Iakovos, Aggelidou Maria, **Chrisikos Serafim**, Chandrinou Vasileios, Kastanakis Emmanouil, Lampaki Sofia, Tsaroucha Emilia, Spyrtos Dionisis, Zias Nikolaos, Toumpis Michail, Theophanopoulou Aggeliki, Triggidou Rodoula, Chorti Maria «*EGFR, KRAS AND ALK MUTATIONAL STATUS IN GREEK NSCLC PATIENTS*» 24ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Αθήνα 26-29/11/2015
- 30) ΠΑΠΑΠΕΤΡΟΥ Δ, ΛΟΥΚΕΡΗ Α, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΠΟΛΥΧΡΟΝΙΔΟΥ Β, ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ Ν. «*Αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή ως πρώτη εκδήλωση σε ασθενή με αιματολογική κακοήθεια*» 22ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 05-07/12/2013 Αθήνα.
- 31) ΠΑΠΑΠΕΤΡΟΥ Δ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΧΑΜΑΛΑΚΗΣ Γ, ΜΑΡΩΣΗΣ Κ, ΓΕΩΡΓΑΤΟΥ Ν, ΛΟΥΚΕΡΗ Α. «*Σπάνια περίπτωση σβαννώματος με ακτινολογική εικόνα όγκου κορυφής πνεύμονα*» 22ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 05-07/12/2013 Αθήνα.
- 32) **ΧΡΥΣΙΚΟΣ**, ΜΙΧΕΛΑΚΗ, ΣΤΡΙΜΠΟΥΛΗ, ΣΤΑΥΡΕΛΗΣ, ΔΑΣΚΑΛΑΚΗ, ΖΟΥΡΙΔΑΚΗ, ΓΑΒΡΙΛΑΚΗΣ, ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ. «*Σοβαρή υπονατριαιμία ως εκδήλωση επινεφριδικής ανεπάρκειας. Παρουσίαση δυο ασθενών*» 15ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 29-31/10/2010
- 33) ΣΤΡΙΜΠΟΥΛΗ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ**, ΜΙΧΕΛΑΚΗ, ΣΤΑΥΡΕΛΗΣ, ΔΑΣΚΑΛΑΚΗ, ΖΟΥΡΙΔΑΚΗ, ΓΑΒΡΙΛΑΚΗΣ, ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ. «*Ραβδομύλυση-Μυοπάθεια*

Λόγω στατινών έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία» 15ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο 29-31/10/2010

- 34) ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ Α, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΜΕΛΛΙΟΣ Α, ΚΑΚΛΑΜΑΝΗ Σ, ΤΖΙΚΑ Μ, ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Κ, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ. «Κατευθυνόμενη βιοψία υπό αξονικό τομογράφο στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα (ΚΠ)» Καρκίνος Πνεύμονα, Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Κέρκυρας 10-13/6/2010
- 35) **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ Α, ΚΑΚΛΑΜΑΝΗ Σ, ΚΡΙΕΤΣΕΠΗ Β, ΠΕΤΡΑΚΗ Χ, ΒΛΑΧΟΣ Μ, ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Κ, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ Ε. «Επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα στο νομό Χανίων» Συνέδριο : Καρκίνος Πνεύμονα, Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Κέρκυρας 10-13/6/2010
- 36) **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ, ΠΕΤΡΑΚΗ, ΒΛΑΧΟΣ, ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, ΚΑΣΑΠΑΚΗ, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ. «Επιδημιολογική μελέτη του καρκίνου του πνεύμονα στο νομό Χανίων» 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος , Θεσσαλονίκη 26-29/11/2009
- 37) **ΧΡΥΣΙΚΟΣ**, ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ, ΚΡΟΜΥΔΑΚΗ, ΒΛΑΧΟΣ, ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΙΔΗ, ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ. «Αιτία & ευρήματα βρογχοσκόπησης σε ένα δευτεροβάθμιο Νοσοκομείο» 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος , Θεσσαλονίκη 26-29/9/2009
- 38) ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ**, ΜΕΛΛΙΟΣ, ΚΑΚΛΑΜΑΝΗ, ΤΖΙΚΑ, ΚΡΟΜΥΔΑΚΗ, ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΙΔΗ, ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ «Τρόπος διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα στο νοσοκομείο Χανίων» 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος , Θεσσαλονίκη 26-29/9/2009
- 39) ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ, ΠΕΤΡΑΚΗ, ΒΛΑΧΟΣ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ**, ΚΡΟΜΥΔΑΚΗ, ΚΟΡΑΚΑΣ, ΜΟΥΖΟΥΡΑΚΗ, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ. «Ακτινομυκητίαση πνεύμονα από τον Α. Meyeri» 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος , Θεσσαλονίκη 26-29/11/2009
- 40) ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ, ΠΕΤΡΑΚΗ, ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΙΔΗ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ**, ΚΑΣΑΠΑΚΗ, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ. «Φυματιώδης Πλευρίτις (ΦΠ) : Ασυνήθης κλινική παρουσίαση» 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος , Θεσσαλονίκη 26-29/11/ 2009
- 41) ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ, ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΙΔΗ, ΚΡΙΕΤΣΕΠΗ, ΠΕΤΡΑΚΗ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ Σ**, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ «Εγκυμοσύνη και φυματίωση (ΤΒ)» 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος , Θεσσαλονίκη 26-29/11/2009
- 42) ΔΑΜΙΑΝΑΚΗ, ΠΕΤΡΑΚΗ, ΚΑΚΛΑΜΑΝΗ, ΖΑΧΑΡΙΟΥΔΑΚΗ, ΜΟΣΧΟΝΑΣ, ΚΡΙΕΤΣΕΠΗ, **ΧΡΥΣΙΚΟΣ**, ΝΤΑΟΥΚΑΚΗΣ. «Λανθάνουσα φυματίωση (ΛΦ) στους οικονομικούς μετανάστες» 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 26-29/11/2009

➤ **Συμμετοχή σε Ερευνητικές Κλινικές Μελέτες**

- 1) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (DYNAGITO) με τίτλο : *Μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων με σκοπό να αξιολογηθεί η επίδραση της χορήγησης από του στόματος, μιας φοράς ημερησίως για 52 εβδομάδες, εισπνεόμενου σταθερού συνδυασμού Τιοτρόπιου-Ολονδατερόλης σε σύγκριση με Τιοτρόπιο στην παρόξυνση ΧΑΠ.* (Κύρια ερευνήτρια: Δημάκου Κατερίνα Σ. Δ/ντρια 5<sup>ης</sup> κλινικής ΝΝΘΑ.)
- 2) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (GLOW 6) με τίτλο : *Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη , διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας τριάντα δύο εβδομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας της συγχορήγησης NVA237 (Βρωμίδιο γλυκοπυρρονίου) και ινδακατερόλη άπαξ ημερησίως έναντι ινδακατερόλης άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ.* (Κύριος ερευνητής: Μαρώσης Κωνσταντίνος Δ/ντης 5<sup>ης</sup> κλινικής ΝΝΘΑ)
- 3) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (AMGEN Brodalumab Asthma 20120141) με τίτλο: *Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Brodalumab σε άτομα με δύσκολα ελεγχόμενο Άσθμα και υψηλή ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή.* (Κύρια ερευνήτρια: Μπιτσάκου Χάρις τ. Δ/ντρια 5<sup>ης</sup> κλινικής ΝΝΘΑ )
- 4) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (IRIDIUM study QVM149B2302) με τίτλο: *Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, 52 εβδομάδων, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του QVM149 με QMF149 σε ασθενείς με άσθμα* (Κύρια ερευνήτρια: Δημάκου Κατερίνα Σ. Δ/ντρια 5<sup>ης</sup> κλινικής ΝΝΘΑ.)
- 5) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (CRITICAL STEPS) με τίτλο: *Μη παρεμβατική, πολυκεντρική, μελέτη παρατήρησης κρίσιμων λαθών κατά το χειρισμό εισπνευστικών συσκευών ξηράς σκόνης (DPIs), που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη σωστή εισπνοή και την μεταφορά-απορρόφηση του φαρμάκου, σε ασθενείς με άσθμα και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).* (Κύριος ερευνητής: Μαρώσης Κωνσταντίνος Δ/ντης 5ης κλινικής ΝΝΘΑ).
- 6) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (AEOLOS) με τίτλο: *Evaluation of clinical Effectiveness Of RoLenium administered with Elpenhaler in COPD patients in daily clinical practice, in Greece.* Πολυκεντρική, ανοικτή, μη παρεμβατική, μη

συγκριτική, προοπτική, κλινική μελέτη παρατήρησης στη θεραπεία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. (Κύριος ερευνητής: Μαρώσης Κωνσταντίνος Δ/ντης 5ης κλινικής ΝΝΘΑ).

- 7) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (BECRO/RESP/BREATH-PD) με τίτλο: A phase III, randomized, multicenter, parallel-group clinical trial for examining the therapeutic equivalence between Fluticasone propionate 100mcg and salmeterol xinafoate 50mcg inhalation powder/Respirent Pharmaceuticals vs. ADVAIR DISKUS 100/50mcg inhalation powder/GSK in patients with asthma. (Κύρια ερευνήτρια: Δημάκου Κατερίνα Σ. Δ/ντρια 5<sup>ης</sup> κλινικής ΝΝΘΑ)
- 8) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε πρωτόκολλο κλινικής μελέτης (DaNiCO) με τίτλο: Ημερήσια και Νυχτερινά συμπτώματα σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν αγωγή συνδυασμού σταθερής δόσης με βρωμιούχο ακλιδίνιο και φορμοτερόλη δύο φορές την ημέρα σύμφωνα με την κλινική πρακτική. Μια μη-παρεμβατική κλινική μελέτη παρατήρησης σε συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) οι οποίοι ξεκίνησαν πρόσφατα θεραπεία διπλής βρογχοδιαστολής στην Ελλάδα (Κύρια ερευνήτρια: Δημάκου Κατερίνα Σ. Δ/ντρια 5<sup>ης</sup> κλινικής ΝΝΘΑ)

➤ **Ελληνικό Ερευνητικό Έργο**

- 1) Κύριος ερευνητής σε ερευνητικό πρωτόκολλο με τίτλο: “Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα και ενεργοποιημένες μεταλλάξεις στον EGFR. Εμπειρία από ένα κέντρο αναφοράς στην Ελλάδα.” (Η μελέτη αυτή εκπονήθηκε σε συνεργασία της 5<sup>ης</sup> πνευμονολογικής κλινικής ΝΝΘΑ και του ογκολογικού τμήματος της Γ΄ΠΠ ΝΝΘΑ).
- 2) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε ερευνητική μελέτη με τίτλο: “Καταγραφή και διερεύνηση βρογχιεκτασιών στον Ελλαδικό χώρο” (Κύρια ερευνήτρια: κα Δημάκου Κατερίνα Σ. Δ/ντρια 5<sup>ης</sup> κλινικής ΝΝΘΑ.)
- 3) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε Ευρωπαϊκή μελέτη καταγραφής βρογχιεκτασιών (EMBARC). (Υπεύθυνη μελέτης για την Ελλάδα κα Δημάκου Κατερίνα Σ-Δ/ντρια 5ης Πνευμονολογικής ΝΝΘΑ).
- 4) Κύριος ερευνητής σε μελέτη της 5<sup>ης</sup> πνευμονολογικής με τίτλο: “Προοπτική Καταγραφή & Παρακολούθηση ασθενών με Καρκίνο Πνεύμονα.”
- 5) Συμμετοχή ως συνερευνητής σε ερευνητική μελέτη σε συνεργασία με τη GENEKOR με τίτλο: “Ανίχνευση γενετικών αλλοιώσεων του όγκου σε υγρή βιοψία (ελεύθερο καρκινικό DNA)”.

➤ **Συμμετοχή ως ομιλητής/εκπαιδευτής σε επιστημονικές εκδηλώσεις**

- 1) 11<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Up to date καρκίνος πνεύμονα 21-22/Νοεμβρίου/2020: Ανοσοθεραπεία καρκίνου πνεύμονα II. Εκτίμηση μοριακών δεικτών στον καρκίνο του πνεύμονα
- 2) Σεμινάριο Επεμβατικής Πνευμονολογίας: “Καρκίνος του πνεύμονα Διάγνωση και Σταδιοποίηση”, 01-02/7/2019, Αθήνα
- 3) “Προεγχειρητική διερεύνηση μεσοθωρακίου”, 15<sup>η</sup> Συνεδρίαση Ομάδας εργασίας Χειρουργικής Θώρακος, 16/2/2019
- 4) “Παρουσίαση 2<sup>ου</sup> περιστατικού”, 7<sup>η</sup> Εκπαιδευτική Αγγειολογική Ημερίδα, 19/1/2019 Αθήνα
- 5) “ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ: Συζήτηση περιστατικών Πνευμονολογικών Κλινικών της χώρας”. Ημέρες Πνευμονολογίας 2018 12-15/4/2018, Λάρισα
- 6) “Το arixaban στη ΦΘΕΝ <<Το μέλλον της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου στο σήμερα>>” Αθήνα 13 Ιανουαρίου 2018(Σχολιασμός)
- 7) “Επεμβατική Βρογχοσκόπηση: EBUS. Παρουσίαση ασθενών”. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα Πανεπ. Πνευμονολογικής κλινικής Λάρισας. 21/9/2017
- 8) “ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ: Συζήτηση περιστατικών Πνευμονολογικών Κλινικών της χώρας.” Ημέρες Πνευμονολογίας 2017 20-23/4/2017, Βόλος
- 9) “Επιδημιολογία Καρκίνου Πνεύμονα: Αναδρομική και προοπτική καταγραφή ασθενών με Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνεύμονα και μοριακό έλεγχο για μετάλλαξη στον EGFR.” 10<sup>ο</sup> Συνέδριο Ογκολογίας 16-17/2016 , Αθήνα
- 10) “Συστάσεις αντιμετώπισης ΦΘΕΝ σε μη χειρουργικούς ασθενείς. «Μύθοι και Αλήθειες στην Αντιμετώπιση της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής νόσου (Φ.Θ.Ε.Ν) στον 21<sup>ο</sup> Αιώνα»” 19/11/2016, Αθήνα(Σχολιασμός)
- 11) Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού με θέμα «Ασθενής με εμπύρετο, αιμόφυρτα και μάζα Δε πνεύμονα». Εκπαιδευτικό πρόγραμμα Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, 11 Φεβρουαρίου 2014
- 12) “Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού με θέμα: «Ασθενής με αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο. Άσθμα; ΧΑΠ; ACOS (σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης)”. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής , Απρίλιος 2013

➤ **Έπαινοι-Βραβεία**

- 1) **Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης:** Κατερίνα Δημάκου, Μυρσίνη Μελαχροινίδου, Γιώργος Χειλάς, Μαρία Καπώνη, Άννα Γκούσιου, **Σεραφείμ Χρυσικός**, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος , Αμαλία Θερμογιάννη, Ελευθερία Μίζη, Σωτηρία Μακροδημήτρη , Χριστίνα Τριανταφυλλίδου. «**ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΛΑΝΘΑΣΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΙΕΚΤΑΣΙΩΝ. ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΟΝΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**». 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 9-12/11/2017, Αθήνα
- 2) **Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης :** Τριανταφυλλίδου Χ, Τουμπής Μ, Λιαπίκου Α, Καπώνη Μ, **Χρυσικός Σ**, Δημάκου Κ “**Διερεύνηση Βρογχιεκτασιών σε σοβαρό άσθμα**” 24ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο Αθήνα 26-29 Νοεμβρίου 2015.
- 3) **Έπαινος καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης στην ομάδα εργασίας των λοιμώξεων αναπνευστικού:** Δημάκου Κ, Καπώνη Μ, Λιαπίκου Α, Δεσκάτα Κ, Γκούσιου Α, **Χρυσικός Σ**, Τουμπής Μ, Τριανταφυλλίδου Χ “**Νεότερες θεραπείες στις βρογχεκτασίες: Η δράση των εισπνεόμενων αντιβιοτικών (Τομπραμυκίνης και Κολιστίνης) σε ασθενείς με Ψευδομονάδα στα πτύελα**” 25° Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο Αθήνα 23-26 Ιουνίου 2016
- 4) Απονομή από το Διοικητικό Συμβούλιο Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού Τμήματος Χανίων **επαίνου** για την συμμετοχή μου στην εκπαίδευση του Σώματος Εθελοντών Σαμαρειτών, Διασωστών και Ναυαγοσωστών του Τμήματος Χανίων. Χανιά 23 Φεβρουαρίου 2012, αρ.Πρωτ.45

**III. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- **Κάτοχος Ευρωπαϊκού Διπλώματος Πνευμονολογίας (European Diploma in Adult Respiratory Medicine- HERMES).** Examination date 26/9/2015, Amsterdam ERS annual Congress (51 CME Credits).
- **Μετεκπαίδευση στην Επεμβατική Πνευμονολογία** στο Ospedale S.Maria degli Angeli Pordenone, Italy από 17/5/2018 έως 13/6/2018 (Υπεύθυνος προγράμματος Francesco Mazza MD, FACCP)
- **Μετεκπαίδευση-Fellow στην Επεμβατική Πνευμονολογία** στο Thoraxklinik-University of Heidelberg , Germany από 12/10/2018 έως 09/11/2018 (Υπεύθυνος προγράμματος Prof. Dr. F. Herth)
- **Πιστοποίηση στον Ενδοβρογχικό Υπέρηχο (EBUS-TBNA, EUS-b FNA) από την E.R.S** μετά από επιτυχή ολοκλήρωση του **ERS EBUS Training programme (Part 1-2-3)** από 26/5/2016 - 17/7/2017. 1) ERS EBUS Training Programme Part 1, 26-27/5/2016 Copenhagen, Denmark, 2) ERS EBUS Training Programme Part 2, 14-15 November 2016 Heidelberg, Germany και

του 3) ERS EBUS Training Programme Part 3 στην Αθήνα από 01/12/2016 έως και 31/5/2017 στο κεντρικό βρογχολογικό του ΝΝΘΑ με επιστημονικά υπεύθυνο(Mentor) τον Κο Ζέρβα Ελευθέριο Επιμ.Α΄.

- **Μετεκπαίδευση στον διαθωρακικό υπέρηχο(LUS)** μετά από συμμετοχή και επιτυχή ολοκλήρωση του **ERS Skills course on Thoracic ultrasound**, in Odense Denmark ,18-19 May 2017 και του **ERS Skills course - Practical Pleural Skills** in Oxford United Kingdom, 4-6 July 2018 με λήψη σχετικής πιστοποίησης.
- **Συμμετοχή σε μεγάλα Διεθνή και Εθνικά Συνέδρια Νο=38**
- **Συμμετοχή σε διεθνή και ελληνικά μετεκπαιδευτικά σεμινάρια-Φροντιστήρια Νο=44**

#### **IV. Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών**

1. Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
2. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
3. European Respiratory Society (ERS member) - Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία
4. European Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (EABIP)

#### **V. Ξένες Γλώσσες**

1. Αγγλικά - Ικανοποιητικό επίπεδο (Proficiency - ECPE)
2. Βουλγαρικά - Επαρκές επίπεδο



# Πίνακας περιεχομένων

## Περίληψη

Ελληνική περίληψη.....	27
Abstract.....	29

## A) Γενικό Μέρος .....31

### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

1. Επιδημιολογία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).....	32
2. Ιστολογική ταξινόμηση του ΜΜΚΠ.....	40
3. Η κλινική εικόνα του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα...	48
4. Διάγνωση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.....	52
5. Αρχές σταδιοποίησης μεσοθωρακίου.....	62
6. Θεραπευτική αντιμετώπιση ΜΜΚΠ.....	78

## B) Ειδικό Μέρος

1. Εισαγωγή.....	83
2. Σκοπός.....	84
3. Υλικό-Μέθοδοι.....	87
3.1 Σχεδιασμός της μελέτης/ Επιλογή ασθενών.....	
3.2 Τεχνική ανάλυση της EBUS-TBNA & EUS-b FNA εξέτασης.....	
3.3 Θεραπεία.....	
3.4 Στατιστική ανάλυση.....	
4. Αποτελέσματα.....	92
4.1 Βασικά χαρακτηριστικά και σχεδιασμός της μελέτης.....	
4.2 EBUS-TBNA/ EUS-b FNA τεχνικά χαρακτηριστικά.....	

4.3 Συσχέτιση του SUVmax από την PET/CT απεικόνιση με τη διάγνωση από την EBUS/EUS-b εξέταση.....

4.4 Συσχέτιση του μεγέθους (βραχύς άξονας) των λεμφαδένων από τη CT Θώρακος και EBUS/EUS-b εξέταση με τη διάγνωση από την EBUS/EUS-b εξέταση.....

4.5 Συμφωνία κλινικής σταδιοποίησης (από PET/CT απεικόνιση και EBUS/EUS-b εξέταση) έναντι τελικής παθολογοανατομικής σταδιοποίησης..

4.6 Συγκριτική διαγνωστική ακρίβεια του συνδυασμένου EBUS/EUS-b και της PET/CT απεικόνισης στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου.....

**5. Συζήτηση.....96**

**6. Συμπεράσματα.....99**

**Γ) Βιβλιογραφία.....116**

**Δ) Δημοσιεύσεις αποτελεσμάτων διατριβής.....127**

1. Πλήρης ξενόγλωσση δημοσίευση(Pubmed indexed).....
2. Ανακοίνωση σε διεθνές συνέδριο.....
3. Ανακοίνωση σε Πανελλήνιο συνέδριο.....

## Ελληνική Περίληψη

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η ακριβής σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου (ΜΣΘ) σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) είναι ζωτικής σημασίας για τον καθορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

**ΣΚΟΠΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Σκοπός αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογήσει τη διαγνωστική αξία του συνδυασμένου ενδοβρογχικού /ενδοσκοπικού υπερήχου (EBUS/EUS-b) συγκριτικά με την PET-CT ποζιτρονική απεικόνιση στη σταδιοποίηση του ΜΣΘ 140 ασθενών με γνωστό ή απεικονιστικά ύποπτο δυνητικά χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν αρχικά σε PET-CT και εν συνεχεία σε EBUS/EUS-b. Λεμφαδένες με  $SUV_{max} \geq 2,5$  θεωρήθηκαν ύποπτοι για κακοήθεια. Επιπλέον, με τη βοήθεια της ROC ανάλυσης προσδιορίσαμε το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της  $SUV_{max}$  τιμής με την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων μετά από διενέργεια EBUS/EUS-b.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** 130 ασθενείς (97 άνδρες, μέση ηλικία 67,6 έτη) αναλύθηκαν περαιτέρω. Δειγματοληψία έγινε από 300 λεμφαδένες (272 μέσω EBUS-TBNA και 28 μέσω EUS-b FNA). Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (PPV) και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) του EBUS/EUS-b στην ανίχνευση κακοήθων μεσοθωρακικών λεμφαδένων ήταν 93,8%, 100%, 100% και 93,4% αντίστοιχα, ενώ της PET-CT ήταν 92,2%, 43,9%, 64,8% και 83,3%. Η NPV στο αδενοκαρκίνωμα (n=76) με EBUS/EUS-b και PET-CT ήταν 85,1% και 90% αντίστοιχα, ενώ για το πλακώδες καρκίνωμα (n=46) η NPV ήταν 100% με EBUS/EUS-b και 90,9% με PET-CT. Το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ κλινικού σταδίου με EBUS/EUS-b και τελικού

σταδίου ήταν εξαιρετικό (97,5%, Tau 0,94,  $p < 0,001$ ). Αντίστοιχα στην PET-CT απεικόνιση το ποσοστό συμφωνίας ήταν μέτριο (71,9%, Tau 0,52  $p < 0,001$ ). Με τη βοήθεια της ROC ανάλυσης προσδιορίσαμε το βέλτιστο διαχωριστικό όριο SUVmax 4,95 με ευαισθησία 68,4%, ειδικότητα 87,4%, PPV 81,3%, NPV 77,7% και ακρίβεια 79% (AUC 0,69, 95% ΔΕ: 0,73-0,84,  $p < 0,001$ ).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Ο συνδυασμένος ενδοβρογχικός/ενδοσκοπικός υπέρηχος EBUS/EUS-b είναι μία πολύτιμη, ελάχιστα επεμβατική και ασφαλής μέθοδος σταδιοποίησης του ΜΣΘ. Η χρησιμότητα της PET-CT απεικόνισης είναι απαραίτητη πριν οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση, κυρίως στην ανάδειξη εξωθωρακικών μεταστάσεων. Τέλος, παρόλο που τεκμηριώσαμε μέσα από τη μελέτη μας ότι η τιμή SUVmax 4,95 θεωρείται το βέλτιστο διαχωριστικό όριο με την υψηλότερη ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια, η τιμή SUVmax  $\geq 2,5$  παραμένει έως και σήμερα ένα ασφαλέστερο και πιο πρακτικό διαχωριστικό όριο στην καθημερινή κλινική πρακτική, ώστε να μην οδηγηθεί κάποιος ασθενής σε μια αχρείαστη θωρακοτομή.

**Λέξεις κλειδιά:** lung cancer, EBUS/EUS-b, PET/CT, SUVmax cut-off value, diagnostic accuracy

## Abstract

**Background:** Accurate mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) is crucial for the determination of optimal treatment management.

**Methods:** This was a real-life prospective study enrolling 140 patients between December 2016 and August 2018. We aimed to determine the clinical utility of EBUS/EUS-b in mediastinal staging of patients with NSCLC in comparison with integrated PET/CT. Furthermore, SUVmax cut-off value with the highest specificity/accuracy was evaluated. Subgroup analysis according to histological type was performed.

**Results:** 130 patients were eligible for analysis (mean age  $\pm$  SD: 67,6  $\pm$  7,6, males 97). 300 different lymph node stations were sampled (272 through EBUS-TBNA and 28 through EUS-b FNA). Mean SUVmax of all malignant lymph nodes was 7,46 (SD=5,54). Sensitivity, specificity, PPV and NPV of EBUS/EUS-b for the identification of mediastinal malignant lymph nodes was 93,8%, 100%, 100%, and 93,4%, respectively. Accordingly, PET/CT yielded 92,2% sensitivity, 43,9% specificity, 64,8% PPV and 83,3% NPV. For adenocarcinoma (n=76) NPV were 86,2% with EBUS/EUS-b and 75% with PET/CT. NPV for squamous cell (n=46) was 100% with EBUS/EUS-b and 90,9% with PET/CT. EBUS/EUS-b staging yielded excellent agreement with final staging (97,5%, Tau 0,94,  $p < 0,001$ ). ROC curve analysis identified the value 4,95 as the optimal SUV max cut-off value with the best specificity (87,4%) and accuracy (79%) (AUC 0,69, 95% CI: 0,73-0,84,  $p < 0,001$ ).

**Conclusions:** Thoracic endosonography is an excellent, minimally invasive tool yielding high sensitivity and diagnostic accuracy in mediastinal staging of patients with NSCLC. Implementation of both EBUS/EUS-b and PET/CT is necessary before any surgical intervention.

**Key words:** lung cancer, EBUS/EUS-b, PET/CT, SUVmax cut-off value, diagnostic accuracy

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

## 1. Επιδημιολογία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)

Ο καρκίνος του πνεύμονα (ΚΠ) είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου στους άνδρες και τις γυναίκες, αντιπροσωπεύοντας το 12% έως 13% των νέων περιπτώσεων καρκίνου (1,2). Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι καρκίνου του πνεύμονα, ο μικροκυτταρικός και ο μη-μικροκυτταρικός. Ογδόντα πέντε τοις εκατό των καρκίνων του πνεύμονα αφορούν ΜΜΚΠ. Αν και ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη είναι πιο συχνοί (Εικόνα 1), ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο θανατηφόρος (2).

Το 2020 στην Αμερική, ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν υπεύθυνος για το 23% των θανάτων από καρκίνο (2). Η επίπτωση και η θνησιμότητα του ΚΠ μειώνονται χάρη στις προσπάθειες ελέγχου του καπνίσματος, με τα ποσοστά μείωσης να διαφέρουν ανάλογα με το φύλο και τη φυλή /εθνικότητα (3). Παρά τις προόδους στη θεραπεία, τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης έχουν βελτιωθεί μόνο κατά 6 ποσοστιαίες μονάδες τις τελευταίες τρεις δεκαετίες [1]. Πενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών διαγιγνώσκονται αρχικά με μεταστατική νόσο. Γι' αυτούς, τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης κυμαίνονται στο 5,8% (Εικόνα 2) (4).

Το κάπνισμα ευθύνεται για το 80% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα (2). Ο επιπολασμός του καπνίσματος των ενηλίκων στις Η.Π.Α μειώθηκε μεταξύ 2005 και 2012 από 20,9% σε 18,1%, ενώ ο μέσος ημερήσιος αριθμός τσιγάρων μειώθηκε από 16,7 έως 14,6 (5).



Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το παθητικό κάπνισμα, το ραδόνιο και ο αμίαντος αποτελούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (2,6,7). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η έκθεση στο ραδόνιο είναι η κύρια αιτία καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των μη-καπνιστών. Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα είτε από ένα σύζυγο καπνιστή ή στο χώρο εργασίας συνδέεται με μια αύξηση κατά 20-30% του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (8). Έχει παρατηρηθεί ότι ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές με έκθεση στον αμίαντο είναι μεγαλύτερος από το άθροισμα του κάθε παράγοντα κινδύνου από μόνο του (9).

Επιπλέον, ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής νόσου, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα. Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια συνδέεται στενά με τον καρκίνο του πνεύμονα, με την καπνιστική συνήθεια να εξηγεί το μεγαλύτερο μέρος αυτής της συσχέτισης (10). Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση συνδέεται επίσης με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα, όπως επίσης το εμφύσημα, η πνευμονία και η φυματίωση μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα τόσο για τους καπνιστές όσο και για τους μη-καπνιστές (10–12).

Οι τρεις κύριοι ιστολογικοί υπότυποι του ΜΜΚΠ είναι το αδενοκαρκίνωμα (47,9%), το πλακώδες καρκίνωμα (25,1%), το μεγαλοκυτταρικό (3%) και το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα (24%) (Εικόνα 3). Κατά την τελευταία δεκαετία, η μοριακή ταξινόμηση του ΜΜΚΠ ιδιαίτερα στα αδενοκαρκινώματα, έχει γίνει όλο και πιο σημαντική, καθώς στοχεύουσες θεραπείες έχουν αναπτυχθεί για συγκεκριμένες <<οδηγές>> μεταλλάξεις (Εικόνα 4).

Εκτιμήσεις για την επίπτωση μετάλλαξης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) κυμαίνονται ευρέως ανάλογα με την εθνικότητα του πληθυσμού της μελέτης. Αυτή η μετάλλαξη παρατηρείται περίπου στο 10% έως 21% του πληθυσμού των Η.Π.Α. Ανάμεσα στους ασθενείς της Ανατολικής Ασίας, ο επιπολασμός έχει αναφερθεί να κυμαίνεται μεταξύ 26% και 50% (13,14). Η μετάλλαξη του EGFR είναι πιο συχνή στις γυναίκες και στους μη-καπνιστές (15,16). Από ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων για μεταλλάξεις του EGFR σε Καυκάσιους ασθενείς [μελέτη REASON (NCT00997230)] φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις του EGFR είναι πιο διαδεδομένες στις γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ, με μια επίπτωση περίπου 10% στον πληθυσμό των ασθενών με ΜΜΚΠ.

Αναδιατάξεις στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) βρέθηκαν στο 3% έως 8% των αδενοκαρκινωμάτων, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς μη/ή ελαφριά καπνιστές (13,17,18). Τα κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος και η εθνικότητα, δεν είναι ευαίσθητο ή αρκετά ειδικό κριτήριο για την επιλογή ή αποκλεισμό ατόμων για περαιτέρω μοριακούς ελέγχους (19). Έλεγχος για EGFR και ALK μεταλλάξεις συνιστάται για όλους τους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα (19).



Οι μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο KRAS αναγνωρίζονται στο 25% περίπου των αδενοκαρκινωμάτων (13,19). Αποτελούν τις πιο συχνές μεταλλάξεις, ιδιαίτερα μεταξύ των καπνιστών (20).

Οι ROS1 και RET μεταλλάξεις βρίσκονται η καθεμία στο 1% έως 2% του πληθυσμού και συνδέονται με νεαρότερη ηλικία και μη καπνιστική εξάρτηση (21–23).



Διαφορές στην ευαισθησία ανάπτυξης ΚΠ μεταξύ ανδρών και γυναικών έχουν αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης, δεδομένου των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν σε μελέτες κοόρτης και σε μελέτες περίπτωσης-ελέγχου (24,25). Για τους άνδρες, η επικράτηση του καπνίσματος κορυφώθηκε τη δεκαετία του 1940 και του 1950, ενώ η συχνότητα εμφάνισης ΚΠ άρχισε να μειώνεται στα μέσα της δεκαετίας του 1980 (2,26,27). Μεταξύ των γυναικών η καπνιστική εξάρτηση κορυφώθηκε στη δεκαετία του 1960 και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα άρχισε να μειώνεται στα τέλη της δεκαετίας 1990(26). Το κάπνισμα δεν υπήρξε ποτέ τόσο σύνηθες μεταξύ των γυναικών, όσο ήταν μεταξύ των ανδρών - η σημερινή επίπτωση είναι 15,8% και 20,5%, για τις γυναίκες και τους άνδρες αντίστοιχα- αλλά ο επιπολασμός του καπνίσματος έχει μειωθεί περισσότερο βαθμιαία μεταξύ των γυναικών (5). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, η θνησιμότητα είναι σταθερή για τους άνδρες καπνιστές, αλλά έχει διπλασιαστεί σε γυναίκες καπνίστριες, οδηγώντας σε σύγκλιση του κινδύνου θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 24.97 και 25.66, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές) (28).

**Εικόνα 1:** Ο καρκίνος του πνεύμονα (ΚΠ) είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου στους άνδρες και τις γυναίκες, αντιπροσωπεύοντας το 12% έως 13% των νέων περιπτώσεων καρκίνου. Αν και ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη είναι πιο συχνοί, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο θανατηφόρος από κοινού και για τα δύο φύλα. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7–30

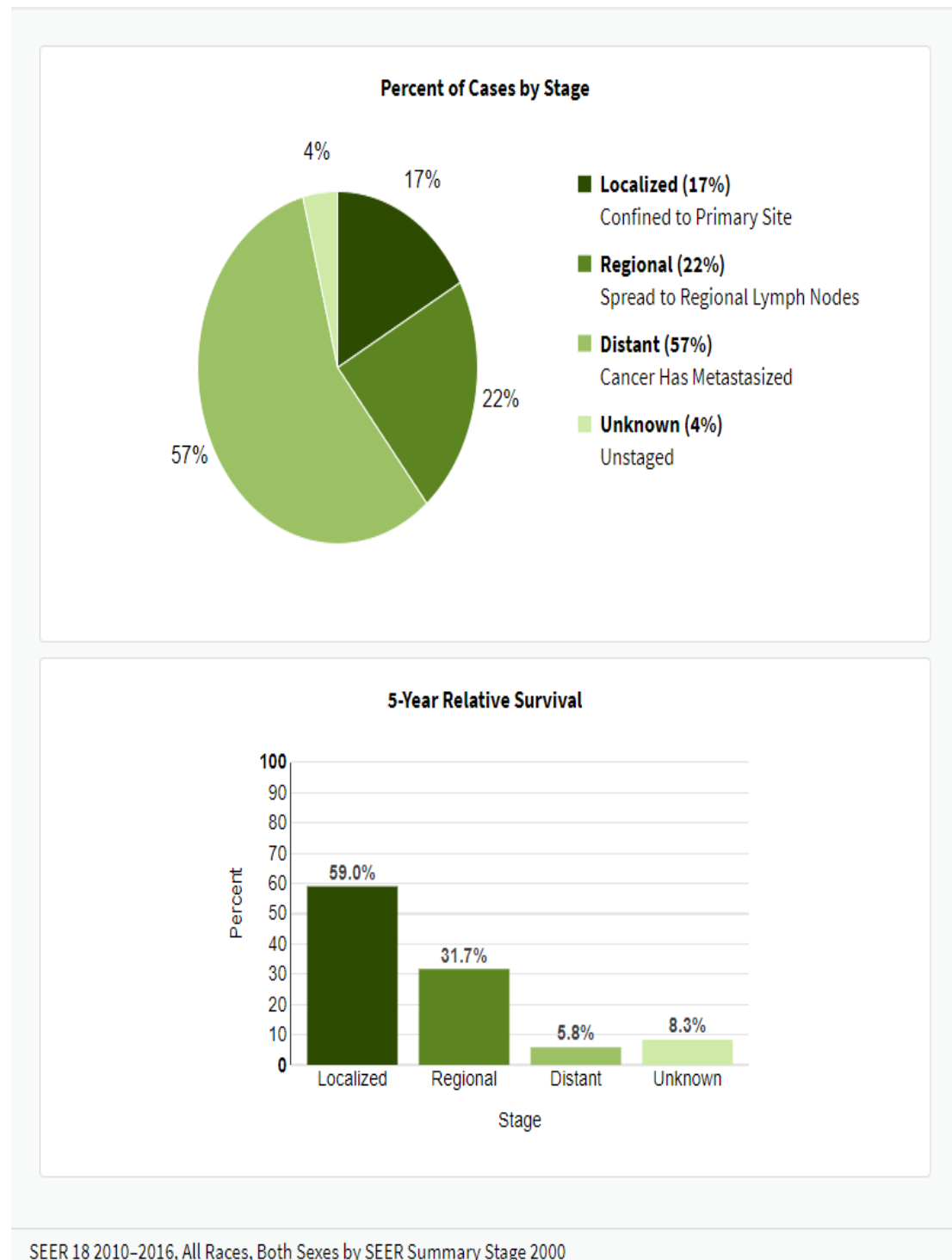
#### Estimated New Cases

				Males	Females				
Prostate	191,930	21%			Breast	276,480	30%		
Lung & bronchus	116,300	13%			Lung & bronchus	112,520	12%		
Colon & rectum	78,300	9%			Colon & rectum	69,650	8%		
Urinary bladder	62,100	7%			Uterine corpus	65,620	7%		
Melanoma of the skin	60,190	7%			Thyroid	40,170	4%		
Kidney & renal pelvis	45,520	5%			Melanoma of the skin	40,160	4%		
Non-Hodgkin lymphoma	42,380	5%			Non-Hodgkin lymphoma	34,860	4%		
Oral cavity & pharynx	38,380	4%			Kidney & renal pelvis	28,230	3%		
Leukemia	35,470	4%			Pancreas	27,200	3%		
Pancreas	30,400	3%			Leukemia	25,060	3%		
<b>All Sites</b>	<b>893,660</b>	<b>100%</b>			<b>All Sites</b>	<b>912,930</b>	<b>100%</b>		

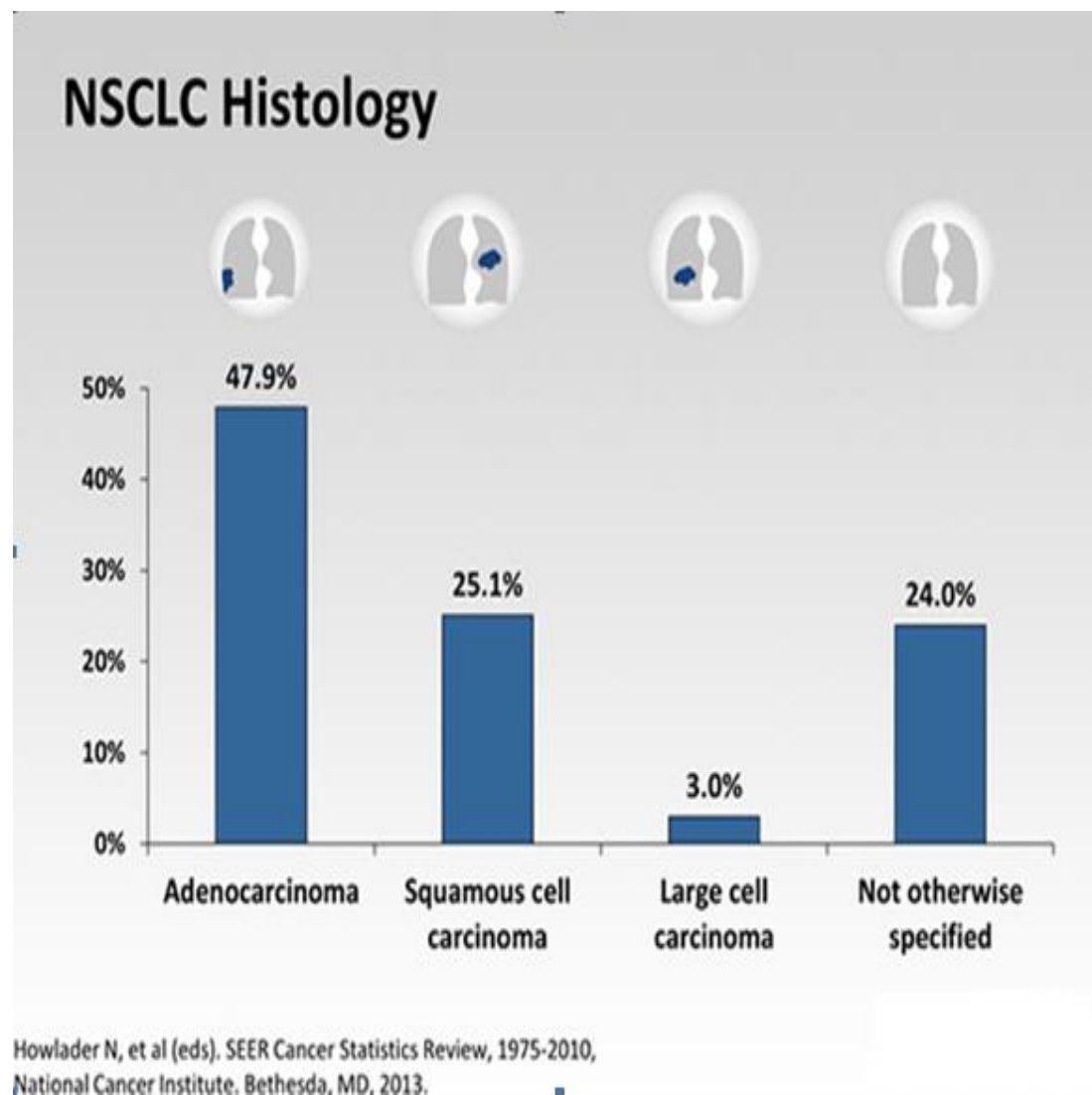
#### Estimated Deaths

				Males	Females				
Lung & bronchus	72,500	23%			Lung & bronchus	63,220	22%		
Prostate	33,330	10%			Breast	42,170	15%		
Colon & rectum	28,630	9%			Colon & rectum	24,570	9%		
Pancreas	24,640	8%			Pancreas	22,410	8%		
Liver & intrahepatic bile duct	20,020	6%			Ovary	13,940	5%		
Leukemia	13,420	4%			Uterine corpus	12,590	4%		
Esophagus	13,100	4%			Liver & intrahepatic bile duct	10,140	4%		
Urinary bladder	13,050	4%			Leukemia	9,680	3%		
Non-Hodgkin lymphoma	11,460	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,480	3%		
Brain & other nervous system	10,190	3%			Brain & other nervous system	7,830	3%		
<b>All Sites</b>	<b>321,160</b>	<b>100%</b>			<b>All Sites</b>	<b>285,360</b>	<b>100%</b>		

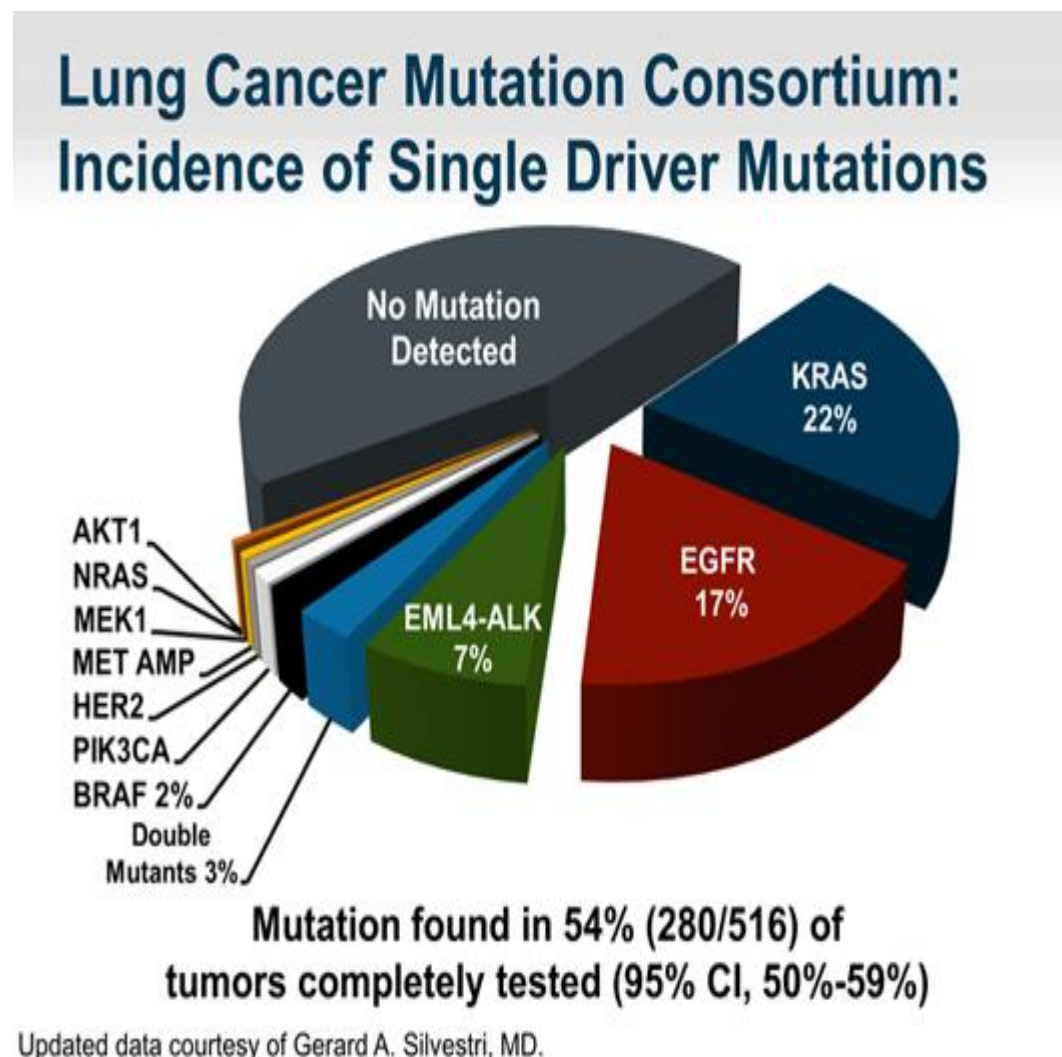
**Εικόνα 2:** Ποσοστό των περιπτώσεων και 5-ετής επιβίωση ανά στάδιο κατά τη διάγνωση ΚΠ.



**Εικόνα 3:** Ιστολογική ταξινόμηση ΜΜΚΠ



**Εικόνα 4:** Φάσμα <<οδηγών>> μεταλλάξεων στο αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα



## **2. Ιστολογική ταξινόμηση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα**

Στο όχι και τόσο μακρινό παρελθόν ήταν επαρκές για έναν παθολογοανατόμο η διάκριση μεταξύ ΜΜΚΠ και μικροκυτταρικού ΚΠ. Ωστόσο, η έρευνα τόσο σε βασικό όσο και σε κλινικό επίπεδο αποκάλυψε ότι στην πραγματικότητα ο ΜΜΚΠ είναι μια ετερογενής νόσος με πολλές υποκατηγορίες με βάση τα ιστοπαθολογοανατομικά και μοριακά χαρακτηριστικά. Περαιτέρω ακριβής ταυτοποίηση του ιστολογικού και μοριακού υπότυπου ενός όγκου έχει επίδραση στην επιλογή της θεραπείας. Έτσι ο παθολογοανατόμος διαδραματίζει ολοένα και σημαντικότερο ρόλο στην διεπιστημονική ομάδα διαχείρισης ασθενών με ΜΜΚΠ (29) .

Το 2011, οι κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά την ιστολογική ταξινόμηση των δειγμάτων ιστού καρκίνου του πνεύμονα αναβαθμίστηκαν από μια διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από εμπειρογνώμονες της IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), της ATS (American Thoracic Society) και της ERS (European Respiratory Society) (30). (Πίνακας 1Α και 1Β) Με βάση αυτές τις οδηγίες κρίνεται αναγκαίο όλα τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα να αξιολογούνται και να διακρίνονται σε αδеноκαρκινώματα, πλακώδη καρκινώματα ή άλλο υπότυπο λόγω της επικείμενης επίπτωσης του ιστολογικού τύπου στην επιλογή της θεραπείας. Για παράδειγμα, η διπλέτα πεμετρεξίδη (Pemetrexed) με σισπλατίνη (cisplatin) έχει επιδείξει πλεονέκτημα στη συνολική επιβίωση ασθενών με αδеноκαρκίνωμα ή μεγαλοκυτταρικού τύπου καρκίνωμα συγκριτικά με τη διπλέτα γεμισιταμπίνης (Gemcitabine) και cisplatin που παρουσιάζει



μεγαλύτερο όφελος στα πλακώδη καρκινώματα (31). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο, βρίσκονται σε κίνδυνο για απειλητική για τη ζωή τους αιμορραγία λαμβάνοντας τον αντιαγγειογεννητικό (anti-VEGF) παράγοντα μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) (32).

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται η ιστολογική ταξινόμηση του ΜΜΚΠ με βάση την τελευταία αναθεώρηση που έκανε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 2015 (33). Ο όρος βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα (BAC) καταργείται και πλέον υποκατηγοριοποιείται σε :

- 1) Αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS)
- 2) Ελάχιστα διηθητικό αδενοκαρκίνωμα
- 3) Αδενοκαρκίνωμα με κυρίαρχο λεπιοειδές πρότυπο (μη βλεννώδες)
- 4) Αδενοκαρκίνωμα κυρίως διηθητικό με μερικό μη βλεννώδες λεπιοειδές στοιχείο (πρώην μη βλεννώδες BAC)
- 5) Διηθητικό βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα (πρώην βλεννώδες BAC)

Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στην αλματώδη ανάπτυξη της ανοσοϊστοχημείας που έχει βοηθήσει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθών και μεταστατικών αδενοκαρκινωμάτων στον πνεύμονα (33). Τυπικά, τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα αδενικού τύπου εμφανίζουν θετική την κερατίνη 7 (CK 7), ενώ η κερατίνη 20 (CK 20) μπορεί να είναι θετική ή αρνητική. Αυτό μας βοηθάει να τα ξεχωρίσουμε από τα μεταστατικά νεοπλάσματα του κατώτερου πεπτικού, στα οποία και παρατηρείται αντίθετη χρώση των αντισωμάτων με θετική την CK 20 και αρνητική την CK 7. Την μεγαλύτερη όμως ειδικότητα για τα αδενοκαρκινώματα πνεύμονα έχει ο θυρεοειδικός μεταγραφικός παράγοντας 1 (TTF-1) που είναι θετικός στο 75-80% των περιπτώσεων και

ουσιαστικά καθορίζει με ακρίβεια την πρωτοπαθή προέλευση του όγκου. Σχετικά με τα πλακώδη καρκινώματα συνήθως δεν απαιτείται διενέργεια ανοσοϊστοχημείας αλλά φαίνεται τυπικά να είναι αρνητική για την CK 7 και την CK 20, θετική για την CK 5/6, αρνητική για τον TTF-1 και θετική για την πρωτεΐνη P63/P40 (33)(Πίνακας 3).

Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, όλοι οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα, μεγαλοκυτταρικό και χαμηλής διαφοροποίησης ΚΠ (NSCLC-NOS) θα πρέπει να ελέγχονται για μετάλλαξη του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), αναδιάταξη της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), καθώς και της ROS-1 και BRAF μετάλλαξης ανεξάρτητα από τα κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η καπνιστική εξάρτηση (19). Όταν μόνο μικρά ιστολογικά δείγματα και/ή κυτταρολογικό υλικό είναι διαθέσιμα και το αδενοκαρκίνωμα δεν μπορεί να αποκλειστεί, τα κλινικά χαρακτηριστικά μπορεί να είναι χρήσιμα για την επιλογή ασθενών για περαιτέρω μοριακό έλεγχο. Τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου θα πρέπει να είναι διαθέσιμα εντός 2 εβδομάδων από την παραλαβή του δείγματος στο εργαστήριο. Όταν το αντιπροσωπευτικό δείγμα δεν επαρκεί, η μοριακή ανάλυση του EGFR παίρνει πρώτη προτεραιότητα, ακολουθούμενη από την ALK ανάλυση (19).

Η προτιμώμενη μέθοδος για την εκτίμηση της κατάστασης του EGFR σε ΜΜΚΠ είναι η ανάλυση μεταλλάξεων του DNA στις συχνότερες μεταλλαγμένες περιοχές του γονιδίου δηλ. στα εξώνια 18-21. Στις 06/01/2016 ο FDA ενέκρινε το cobas EGFR Mutation Test v2 χρησιμοποιώντας δείγματα πλάσματος (παρά το ήδη εγκεκριμένο με δείγματα ιστών εγκλεισμένων σε

παραφίνη και σταθεροποιημένα με φορμόλη) ως ένα ακόμα διαγνωστικό τεστ για την ανίχνευση απαλοιφών του εξωνίου 19 ή σημειακών μεταλλάξεων του εξωνίου 21 (L858R) του γονιδίου του EGFR ,για τον εντοπισμό ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ που είναι επιλέξιμοι για θεραπεία με erlotinib.

Η πρόοδος στη διάγνωση και τη θεραπεία του ΜΜΚΠ όχι μόνο επιτρέπουν αλλά και απαιτούν περισσότερες πληροφορίες από κάθε αντιπροσωπευτικό δείγμα για την ιστολογική ταυτοποίηση του όγκου και των μοριακών του χαρακτηριστικών (29). Θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια από τους επεμβατικούς πνευμονολόγους ή ακτινοδιαγνώστες έτσι ώστε να λαμβάνεται όσο δυνατόν περισσότερος ιστός κατά τη διάρκεια της αρχικής διαδικασίας συλλογής. Οι παθολογοανατόμοι από τη σκοπιά τους θα πρέπει να φροντίσουν να χρησιμοποιούν το λιγότερο αριθμό χρώσεων που απαιτούνται για την ταυτοποίηση του πλακώδους έναντι του μη πλακώδους ιστολογικού τύπου έτσι ώστε να διατηρήσουν δείγματα για πρόσθετες μοριακές μελέτες.

## Πίνακας 1Α: Νεότερη ιστολογική ταξινόμηση αδеноκαρκινώματος πνεύμονα σε χειρουργικά δείγματα

### IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens

---

Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ ( $\leq 3$ cm formerly BAC)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Minimally invasive adenocarcinoma ( $\leq 3$ cm lepidic predominant tumor with $\leq 5$ mm invasion)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with $>5$ mm invasion)
Acinar predominant
Papillary predominant
Micropapillary predominant
Solid predominant with mucin production
Variants of invasive adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
Colloid
Fetal (low and high grade)
Enteric

---

BAC, bronchioloalveolar carcinoma; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society.

**Πίνακας 1B:** Νεότερη ιστολογική ταξινόμηση αδеноκαρκινώματος πνεύμονα σε μικρές βιοψίες και κυτταρολογικά υλικά

Proposed IASLC/ATS/ERS Classification for Small Biopsies/Cytology

2004 WHO Classification	SMALL BIOPSY/CYTOLOGY: IASLC/ATS/ERS
ADENOCARCINOMA Mixed subtype Acinar Papillary Solid	<i>Morphologic adenocarcinoma patterns clearly present:</i> Adenocarcinoma, describe identifiable patterns present (including micropapillary pattern not included in 2004 WHO classification) Comment: If pure lepidic growth - mention an invasive component cannot be excluded in this small specimen
Bronchioloalveolar carcinoma (nonmucinous)	Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, add note: an invasive component cannot be excluded)
Bronchioloalveolar carcinoma (mucinous)	Mucinous adenocarcinoma (describe patterns present)
Fetal	Adenocarcinoma with fetal pattern
Mucinous (colloid)	Adenocarcinoma with colloid pattern
Signet ring	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and signet ring features
Clear cell	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and clear cell features
No 2004 WHO counterpart - most will be solid adenocarcinomas	<i>Morphologic adenocarcinoma patterns not present (supported by special stains):</i> Non-small cell carcinoma, favor adenocarcinoma
SQUAMOUS CELL CARCINOMA Papillary Clear cell Small cell Basaloid	<i>Morphologic squamous cell patterns clearly present:</i> Squamous cell carcinoma
No 2004 WHO counterpart	<i>Morphologic squamous cell patterns not present (supported by stains):</i> Non-small cell carcinoma, favor squamous cell carcinoma
SMALL CELL CARCINOMA	Small cell carcinoma
LARGE CELL CARCINOMA	Non-small cell carcinoma, not otherwise specified (NOS)
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)	Non-small cell carcinoma with neuroendocrine (NE) morphology (positive NE markers), possible LCNEC
Large cell carcinoma with NE morphology (LCNEM)	Non-small cell carcinoma with NE morphology (negative NE markers) - see comment Comment: This is a non-small cell carcinoma where LCNEC is suspected, but stains failed to demonstrate NE differentiation.
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	<i>Morphologic squamous cell and adenocarcinoma patterns present:</i> Non-small cell carcinoma, with squamous cell and adenocarcinoma patterns Comment: this could represent adenosquamous carcinoma.
No counterpart in 2004 WHO classification	<i>Morphologic squamous cell or adenocarcinoma patterns not present but immunostains favor separate glandular and adenocarcinoma components</i> Non-small cell carcinoma, NOS, (specify the results of the immunohistochemical stains and the interpretation) Comment: this could represent adenosquamous carcinoma.
Sarcomatoid carcinoma	Poorly differentiated NSCLC with spindle and/or giant cell carcinoma (mention if adenocarcinoma or squamous carcinoma are present)

IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society; WHO, World Health Organization; NSCLC, non-small cell lung cancer; IHC, immunohistochemistry; TTF, thyroid transcription factor.

**Πίνακας 2:** Ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα με βάση την τελευταία αναθεώρηση που έκανε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 2015.

Adenocarcinoma	Large cell carcinoma
Lepidic adenocarcinoma	Adenosquamous carcinoma
Acinar adenocarcinoma	Pleomorphic carcinoma
Papillary adenocarcinoma	Spindle cell carcinoma
Micropapillary adenocarcinoma	Giant cell carcinoma
Solid adenocarcinoma	Carcinosarcoma
Variants of adenocarcinoma	Pulmonary blastoma
Invasive mucinous adenocarcinoma	Other and unclassified carcinomas
Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	Lymphoepithelioma-like carcinoma
Colloid adenocarcinoma	
Fetal adenocarcinoma	NUT carcinoma
Enteric adenocarcinoma	Salivary gland-type tumors
Minimally invasive adenocarcinoma	Mucoepidermoid carcinoma
Non-mucinous	Adenoid cystic carcinoma
Mucinous	Epithelial–myoepithelial carcinoma
Preinvasive lesions	Pleomorphic adenoma
Atypical adenomatous hyperplasia	Papillomas
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Squamous cell papilloma
Non-mucinous	Exophytic
Mucinous	Inverted
Squamous cell carcinoma (SqCC)	Glandular papilloma
Keratinizing SqCC	Mixed squamous cell and glandular papilloma
Non-keratinizing SqCC	Adenomas
Basaloid SqCC	Sclerosing pneumocytoma
Preinvasive lesion	Alveolar adenoma
SqCC <i>in situ</i>	Papillary adenoma
Neuroendocrine tumors	Mucinous cystadenoma
Small cell carcinoma	Mucous gland adenoma
Combined small cell carcinoma	
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)	
Combined LCNEC	
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid	
Atypical carcinoid	
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell	
Hyperplasia	

**Πίνακας 3:** Ο ρόλος της ανοσοϊστοχημείας στην ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα.

	Marker	Localization	Subtype	Sensitivity	Specificity
<div> <div>Commonly Used</div> <div>Either</div> <div>Recently Developed</div> </div>	TTF-1	nuclear	ADC	54–75%	97–100%
	Napsin A	cytoplasmic	ADC	58–85%	~ 100%
	CK7	cytoplasmic	ADC	> 90%	57–94%
	Mucin stains	cytoplasmic	ADC	variable	variable
	p63 (4A4)	nuclear	SqCC	75–100%	70–100%?
	CK5/6	cytoplasmic	SqCC	75–100%	79–92%
	34bE12 (CK903)	cytoplasmic	SqCC	88–100%	40–92%
	p40	nuclear	SqCC	100%?	100%?
	Desmocollin-3	membrane	SqCC	73%	100%
	SOX2	nuclear	SqCC	80%	96%
	S100A7	Cytoplasmic/ nuclear	SqCC	71%	87%
	Thrombomodulin	membrane	SqCC	79%	80%

Terry J, et al. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1805-1811; Tsuta K, et al. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1190-1199;

### **3. Η κλινική εικόνα του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα**

Ο καρκίνος του πνεύμονα δεν εμφανίζει ειδικά πρώιμα συμπτώματα και όταν αυτά εκδηλωθούν αφορούν κυρίως τοπικά εκτεταμένα, μη εξαιρεσιμη ή μεταστατική νόσο. Τα κλινικά συμπτώματα μπορούν να αφορούν το αναπνευστικό σύστημα και να σχετίζονται με τοπική επέκταση του όγκου είτε λόγω ενδοπνευμονικής ανάπτυξης του όγκου (βήχας, απόχρεμψη, αιμόπτυση, δύσπνοια), είτε λόγω ενδοθωρακικής επέκτασης του όγκου (θωρακικό άλγος, δυσφαγία, καρδιοαγγειακές και νευρολογικές εκδηλώσεις). Επιπλέον, μπορεί να έχουμε εκδηλώσεις και από άλλα συστήματα είτε λόγω μεταστατικής διήθησης οργάνων ή και στα πλαίσια παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων. Μη ειδικά συμπτώματα όπως η απώλεια σωματικού βάρους, αδυναμία, ανορεξία και η δεκατική πυρετική κίνηση συνοδεύουν πολλές κακοήθεις παθήσεις (34,35).

Ο βήχας αποτελεί το συχνότερο αν και μη ειδικό σύμπτωμα καθώς συνοδεύει τις περισσότερες παθήσεις του αναπνευστικού. Εμφανίζεται στο 75% των ασθενών με ΚΠ και συχνότερα σε αυτούς με πλακώδες και μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην αλλαγή της ποιότητας του βήχα ενός καπνιστή. Ένας βήχας από παραγωγικός σε ξηρός μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ατελεκτασίας από κεντρική απόφραξη αεραγωγού και από ξηρός σε παραγωγικός λόγω επιμόλυνσης της περιοχής περιφερικότερα της βρογχικής απόφραξης. Η αιμόπτυση είναι επίσης συχνή. Εμφανίζεται στο 35-50% των ασθενών με ΚΠ κατά την πορεία της νόσου. Συνήθως η αποβολή



ζωηρού, ερυθρού αίματος με το βήχα είναι μικρής ή μέτριας ποσότητας και σπανιότερα εκδηλώνεται ως μαζική αιμόπτυση.

*Δύσπνοια* μπορεί να εμφανίζεται είτε ως πρωτοπαθές σύμπτωμα είτε ως επιδείνωση προϋπάρχουσας από άλλη νόσο. Συνήθως είναι απότοκη ατελεκτασίας από απόφραξη κεντρικού αεραγωγού, μεγάλης πλευριτικής συλλογής, πνευμοθώρακα, πνευμονικής εμβολής, πάρεσης ημιδιαφράγματος, λεμφαγγειακής καρκινωμάτωσης και καρδιακού επιπωματισμού συνέπεια περικαρδιακής συλλογής.

Το *θωρακικό άλγος* μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε ενδοθωρακικής επέκτασης του όγκου με προσβολή του υπεζωκότα, του θωρακικού τοιχώματος ή του μεσοθωρακίου, είτε αποτέλεσμα πνευμονικής εμβολής ή μετάστασης σε πλευρές.

Η *δυσφαγία* οφείλεται είτε σε πίεση εκ των έξω/διήθηση του οισοφάγου από τον πρωτοπαθή όγκο ή τους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, είτε σε προσβολή του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου που είναι υπεύθυνο για τη νεύρωση του κρικοειδή μυός και του εγγύς οισοφάγου.

Νευρολογικές εκδηλώσεις στα πλαίσια ενδοθωρακικής επέκτασης του όγκου αφορούν το *βράγχος φωνής* λόγω διήθησης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και το *σύνδρομο Horner* που αποτελεί μια ιδιαίτερη κλινική οντότητα. Χαρακτηρίζεται από διήθηση της συμπαθητικής αλύσου και του δορυφόρου γαγγλίου από όγκο κορυφής πνεύμονα (Pancoast tumor) και εκδηλώνεται κλινικά με ετερόπλευρη βλεφαρόπτωση, μύση, ενόφθαλμο και ετερόπλευρη ανιδρωσία του προσώπου.

Το *σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας* χαρακτηρίζεται από απόφραξη/στένωση του αγγείου λόγω πίεσεως εκ των έξω από διογκωμένους λεμφαδένες ή από τον ίδιο τον όγκο, είτε απευθείας διήθησης αυτού. Κλινικά εκδηλώνεται με πληθωρικό προσωπείο λόγω οιδήματος στο πρόσωπο και τον τράχηλο, διάτασης τραχηλικών φλεβών και των φλεβών των άνω άκρων και παρουσία επίφλεβου στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα.

Μεταστατική διασπορά της νόσου με αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις παρατηρείται στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε ποσοστό 10-20%, στο σκελετό στο 25%, στο ήπαρ έως 35% και στα επινεφρίδια έως 25%.

Ως *παρaneoπλασματικές εκδηλώσεις* χαρακτηρίζονται οι κλινικές εκδηλώσεις που δεν είναι αποτέλεσμα τοπικής επέκτασης του όγκου ή μεταστατικής διασποράς, αλλά απελευθέρωσης από τα καρκινικά κύτταρα ορμονών, πεπτιδίων, αντισωμάτων, ανοσοσυμπλεγμάτων, προσταγλανδινών και κυτοκινών. Στον πίνακα 4 περιγράφονται τα συχνότερα παρaneoπλασματικά σύνδρομα που συνοδεύουν τον ΚΠ.

**Πίνακας 4:** Παρανεοπλασματικά σύνδρομα που συνοδεύουν τον καρκίνο του πνεύμονα

<b>A</b>	<b>Ενδοκρινολογικά:</b> Σύνδρομο Cushing, Υπερασβεσταιμία (μη μεταστατικής αιτιολογίας), Σύνδρομο απρόσφορης εκκρίσεως ADH, Γυνακομαστία, Υπερκαλσιοναιμία, Αύξηση FSH ή LH, Υπογλυκαιμία, Υπερθυρεοειδισμός, Καρκινοειδές σύνδρομο.
<b>B</b>	<b>Νευρολογικά:</b> Υποξεία αισθητική νευροπάθεια, Πολλαπλή μονονευρίτις, Ψευδοσπόραξη εντέρου, Σύνδρομο Lambert Eaton, Εγκεφαλομυελίτης, Νεκρωτική εκφύλιση ινών μυελίνης, Αμφιβληστροειδοπάθεια συνοδεύουσα τον καρκίνο.
<b>Γ</b>	<b>Μεταβολικά:</b> (σπάνια) Γαλακτική οξέωση, Υπερουριχαιμία, Υπεραμυλασαιμία
<b>Δ</b>	<b>Οστικά:</b> Πληκτροδακτυλία, Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια
<b>E</b>	<b>Νεφρικά:</b> Σπειραματονεφρίτις, Νεφρωσικό σύνδρομο
<b>ΣΤ</b>	<b>Δερματικά:</b> Υπεριτρίχωση, Ερύθημα, Ακροκεράτωση, Ερυθροδερμία, Νεγρική ακάνθωση, Παλμιαία κερατοδερμία, Σύνδρομο Sweets, Ουρτικάρια.
<b>Z</b>	<b>Αιματολογικά:</b> Αναιμία, Λευκοκυττάρωση, Ηωσινοφιλία, Λευχαιμοειδείς αντιδράσεις, Θρομβοκύττωση, Θρομβοκυττοπενική πορφύρα.
<b>H</b>	<b>Διαταραχές πήκτικότητας:</b> Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, Φλεβοθρόμβωση, Θρομβοφλεβίτις, Θρομβωτική μη βακτηριακή ενδοκαρδίτις.
<b>Θ</b>	<b>Συστηματικά:</b> Πυρετός, Ανόρεξια, Καχεξία, Ορθοστατική υπόταση(σπάνια), Υπέρταση(σπάνια).
<b>I</b>	<b>Κολλαγονικά-Αγγειακά:</b> Δερματομυοσίτις-Πολυμυοσίτις, Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

## **4. Διάγνωση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα**

Η βρογχοσκόπηση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση και σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ. Μας επιτρέπει να καθορίσουμε τη θέση και την έκταση του νεοπλασματος και να λάβουμε υλικό: α) για κυτταρολογική εξέταση μέσω του βρογχικού εκπλύματος (washing) και των βρογχικών ξεσμάτων (brushing) και β) ιστολογικό υλικό μέσω της ενδοβρογχικής βιοψίας. Η ευαισθησία της απλής βρογχοσκόπησης για τη διάγνωση του ΚΠ από κεντρική βλάβη εφόσον συνδυάσουμε όλες τις μεθόδους (washing, brushing, και ενδοβρογχική βιοψία) είναι περίπου 88% (36). Για περιφερικές βλάβες εφόσον συνδυάσουμε όλες τις μεθόδους (διαβρογχική βιοψία, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, brushing, διαβρογχική αναρρόφηση με βελόνη) η ευαισθησία αυτή μειώνεται στο 78% (36,37).

Με την απλή βρογχοσκόπηση πολλά στοιχεία που θα βοηθούσαν στη διάγνωση και τη σταδιοποίηση δεν μπορούν να εκτιμηθούν σωστά. Βοήθεια στο σημείο αυτό ήρθε να δώσει η ενδοβρογχική υπερηχογραφία EBUS (endobronchial ultrasound) (38–40). Πρόκειται για μια διαγνωστική τεχνική που συνδυάζει τα χαρακτηριστικά του υπερήχου και της ενδοσκόπησης. Διακρίνουμε δύο διαφορετικά συστήματα EBUS:

- 1) το radial EBUS, όπου μέσω ενός κοινού βρογχοσκοπίου με κανάλι εργασίας τουλάχιστον 2,6mm προωθούμε έναν ενδοβρογχικό υπερηχογραφικό καθετήρα (miniprobe) όπου στο άκρο του φέρει έναν μετατροπέα με δυνατότητα περιστροφής 360° και λαμβάνουμε εικόνα εγκάρσιας τομής του βρογχικού τοιχώματος και των παρακείμενων

δομών. Ο καθετήρας προωθείται στους τμηματικούς/υποτμηματικούς βρόγχους έως ότου λάβουμε την χαρακτηριστική υπερηχογραφική εικόνα. Στη συνέχεια ανασύρεται από το κανάλι εργασίας και λαμβάνονται δείγματα μέσω λαβίδας βιοψίας υπό ακτινοσκόπηση. Το Radial EBUS έχει μια ευαισθησία στη διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα περίπου 70%. Το τελευταίο εξαρτάται από το μέγεθος της βλάβης και δυνητικά από τη θέση του miniprobe σε σχέση με τη βλάβη (εντός ή έκκεντρα). Συχνότερη επιπλοκή ο πνευμοθώρακας σε ποσοστό περίπου 1,5%, κατά πολύ λιγότερο από την διαθωρακική αναρρόφηση με βελόνη υπό CT καθοδήγηση.

- 2) Την θωρακική υπερηχοβρογχοσκόπηση EBUS-TBNA, όπου έχει φέρει μια πραγματική επανάσταση στη διαγνωστική βρογχοσκόπηση, όχι μόνο στη διάγνωση και σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ που αποτελεί την κύρια ένδειξη, αλλά και στη διερεύνηση μεμονωμένης λεμφαδενοπάθειας του μεσοθωρακίου που αφορά τη σαρκοείδωση, τη φυματίωση, τα λεμφουπερπλαστικά νοσήματα, τη διήθηση από εξωθωρακικά νεοπλάσματα καθώς επίσης και στη διερεύνηση μαζών στο μεσοθωράκιο.

Το υπερηχοβρογχοσκόπιο EBUS-TBNA (Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration) έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιεί σε πραγματικό χρόνο (real-time) διαβρογχικές αναρροφήσεις ή βιοψίες. Η εξωτερική διάμετρος αυτού του οργάνου είναι 6,9mm με κανάλι εργασίας 2mm. Στο άκρο του φέρει κυρτό μετατροπέα 11mm σε μήκος και 6,9mm σε διάμετρο που εκπέμπει συχνότητα 7,5 MHz σε κάθετη κατεύθυνση προς τη φορά του βρογχοσκοπίου και με βάθος διείσδυσης 2-5cm (Εικόνα 5). Η εικόνα

επιτυγχάνεται με την άμεση επαφή της κεφαλής με το τοίχωμα ή ακόμα και με την τοποθέτηση ενός μπαλονιού και γεμίσματός του για καλύτερο ακουστικό παράθυρο. Η υπερηχογραφική εικόνα παράγεται μέσω ενός εξιδεικευμένου ανιχνευτή υπερήχων, ενώ δίδεται η δυνατότητα παράλληλης συμβατικής ενδοσκοπικής εικόνας (picture in picture). Με τη δυνατότητα χρήσης έγχρωμου Doppler δίνεται η δυνατότητα να γίνεται εύκολα ο διαχωρισμός των συμπαγών βλαβών από τις αγγειακές βλάβες (41,42).

Η EBUS-TBNA συνήθως πραγματοποιείται με τον ασθενή σε ύπτια θέση υπό συνειδητή καταστολή ή γενική αναισθησία. Συνήθως προτιμάται η είσοδος του βρογχοσκοπίου δια της στοματικής οδού (με ή χωρίς ενδοτραχειακό σωλήνα). Μετά την προώθηση του EBUS βρογχοσκοπίου στην τραχεία ακολουθούμε 6 ανατομικά ορόσημα (Εικόνα 6) (43). Μεσοθωρακικοί ή λοβαίοι λεμφαδένες με διάμετρο >5mm θεωρούνται διογκωμένοι. Λεμφαδένες αντίστοιχα με τη βλάβη πρέπει να παρακεντούνται πρώτοι (N3 λεμφαδενική ομάδα), ακολούθως οι λεμφαδένες της N2 λεμφαδενικής ομάδας και στο τέλος οι σύστοιχοι λοβαίοι λεμφαδένες (N1 ομάδα) (Εικόνα 7) (44). Μετά την αναγνώριση των λεμφαδένων και των γύρω ανατομικών δομών, μια ειδική EBUS-TBNA βελόνη 21-22 gauge προωθείτε στο κανάλι εργασίας με το βρογχοσκόπιο πάντα σε ουδέτερη θέση και ασφαρίζεται. Μετά την έξοδο της θήκης της βελόνης, η τελευταία προωθείτε στη βλάβη, αφαιρείτε ο εσωτερικός οδηγός και εφαρμόζεται αναρροφητική πίεση με μια σύριγγα 20ml. Η βελόνη μετακινείται μπρος και πίσω περίπου 10-15 φορές (Εικόνα 8). Στη συνέχεια καταργούμε την αναρρόφηση, αφαιρούμε τη βελόνη και εμφυσάμε το υλικό πάνω σε αντικειμενοφόρες πλάκες και τους πυρήνες ιστών σε διάλυμα φορμόλης 10%.

Η EUS-b FNA (Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration) εξέταση πραγματοποιείται εισάγοντας το EBUS βρογχοσκόπιο μέσω του στόματος στον οισοφάγο. Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα ευρήματα αποτελούν τους κύριους λόγους για την εκτέλεση της τεχνικής EUS-b FNA: 1) λεμφαδένες μη προσβάσιμοι ή τεχνικά δύσκολο να προσπελαστούν μέσω της EBUS-TBNA, όπως ο αριστερός κατώτερος παρατραχειακός (4L), ο παραοισοφαγικός (8) και οι λεμφαδένες του πνευμονικού συνδέσμου (9), 2) ασθενείς ακατάλληλοι για βρογχοσκόπηση, 3) ασθενείς που η EBUS-TBNA δεν ήταν εφικτή λόγω υποξαιμίας, υπερβολικού βήχα ή αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (45,46).

Στην εικόνα 9 περιγράφονται οι λεμφαδενικοί σταθμοί που είναι προσπελάσιμοι είτε μέσω της EBUS-TBNA τεχνικής, είτε μέσω του EUS-b FNA, είτε μέσω του συνδυασμένου EBUS/EUS-b. Οι λεμφαδενικοί σταθμοί 2R/2L και 4R/4L (ανώτεροι/κατώτεροι παρατραχειακοί Δε/Αρ), ο 7 (υποτροπιδικός) και οι 10R/11R και 10L/11L (πυλαίοι) είναι προσπελάσιμοι μέσω EBUS-TBNA, οι λεμφαδενικοί σταθμοί 4L, 7, 8 (παραοισοφαγικοί) και 9 (του πνευμονικού συνδέσμου) είναι προσπελάσιμοι μέσω EUS-b FNA, ενώ οι λεμφαδενικοί σταθμοί 4L, 7 είναι προσπελάσιμοι από κοινού και για τις δύο τεχνικές (39,40,44).

Νεότερες τεχνικές στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα με περιφερική εντόπιση αποτελεί η ηλεκτρομαγνητική καθοδήγηση (Electromagnetic Navigation Bronchoscopy) και η καθοδήγηση υπό CT (Virtual Bronchoscopy). Πρόκειται για τεχνικές με ευαισθησία περίπου 70% και με επιπλοκές παρόμοιες με αυτές της συμβατικής βρογχοσκόπησης. Μειονέκτημα το αυξημένο κόστος (47–49).

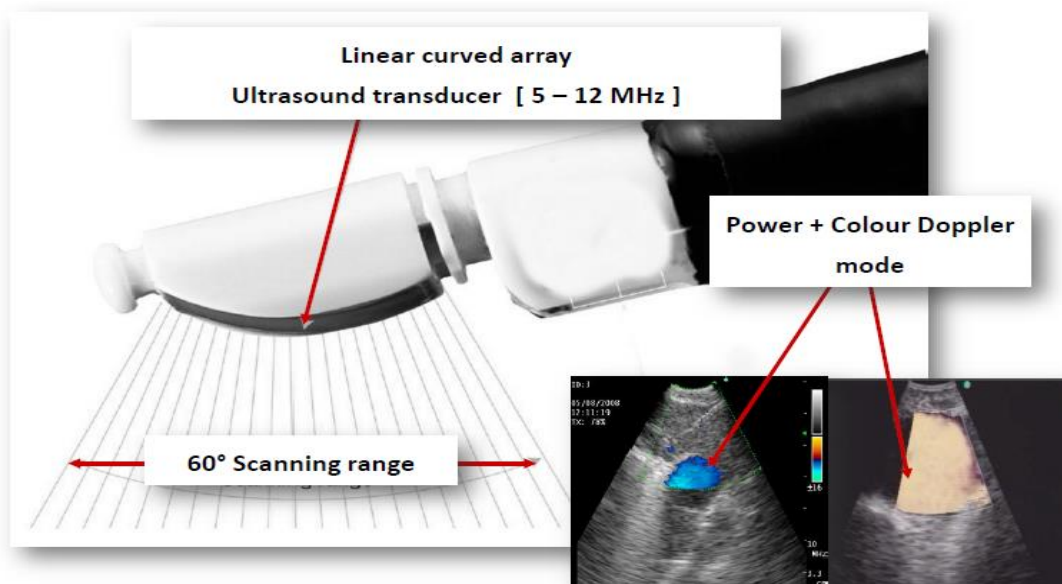
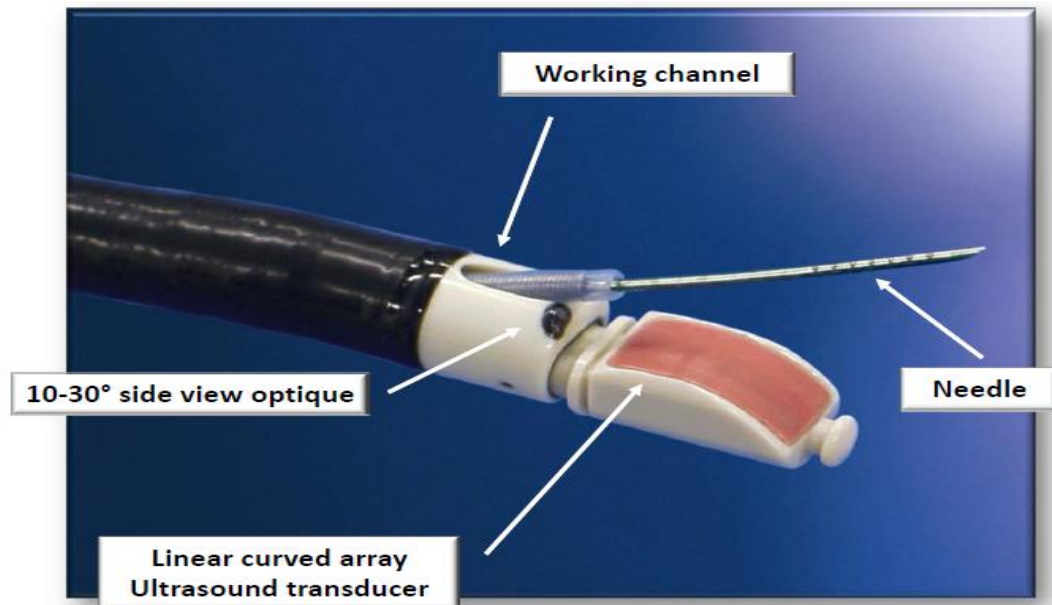
Η διαθωρακική αναρρόφηση με βελόνη υπό CT-καθοδήγηση, TTNA (Transthoracic needle aspiration) είναι μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδος, ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διερεύνηση μονήρους πνευμονικής βλάβης με περιφερική εντόπιση. Η διαγνωστική αξία της μεθόδου είναι περίπου 90%, με τον πνευμοθώρακα να είναι η συχνότερη επιπλοκή σε ένα ποσοστό περίπου 15% (50,51).

Όσον αφορά τις χειρουργικές τεχνικές στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, η μεσοθωρακοσκόπηση αποτελεί το gold standard. Απαιτεί γενική αναισθησία, ενώ το ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας κυμαίνεται στο 2% και 0,008%, αντίστοιχα. Συνήθως οι ανώτεροι και κατώτεροι παρατραχειακοί και ο υποτροπιδικός λεμφαδένας είναι εύκολα προσβάσιμοι με τη μεσοθωρακοσκόπηση, ενώ δεν προσεγγίζονται με την εν λόγω τεχνική οι λεμφαδένες της αορτοπνευμονικής και κατώτερης ζώνης, καθώς επίσης και οι οπίσθιοι υποτροπιδικοί λεμφαδένες (52,53).

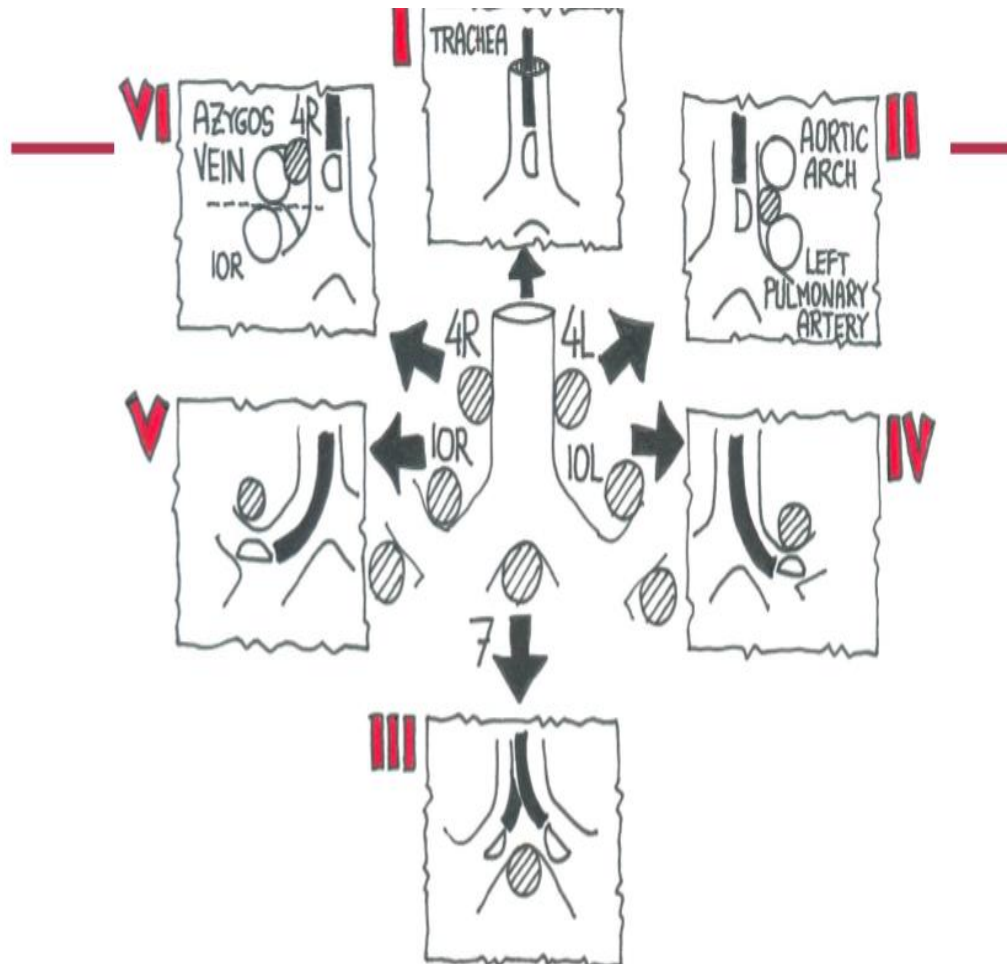
Η video-υποβοηθούμενη θωρακοσκόπηση (Video-assisted thoracic surgery) παρέχει πρόσβαση στους περισσότερους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, ενώ δείγματα ιστού μπορούν να ληφθούν από τον υπεζωκότα, σε διήθηση του θωρακικού τοιχώματος και από περιφερικές βλάβες στον πνεύμονα. Το συνολικό ποσοστό είναι <5% (54,55).



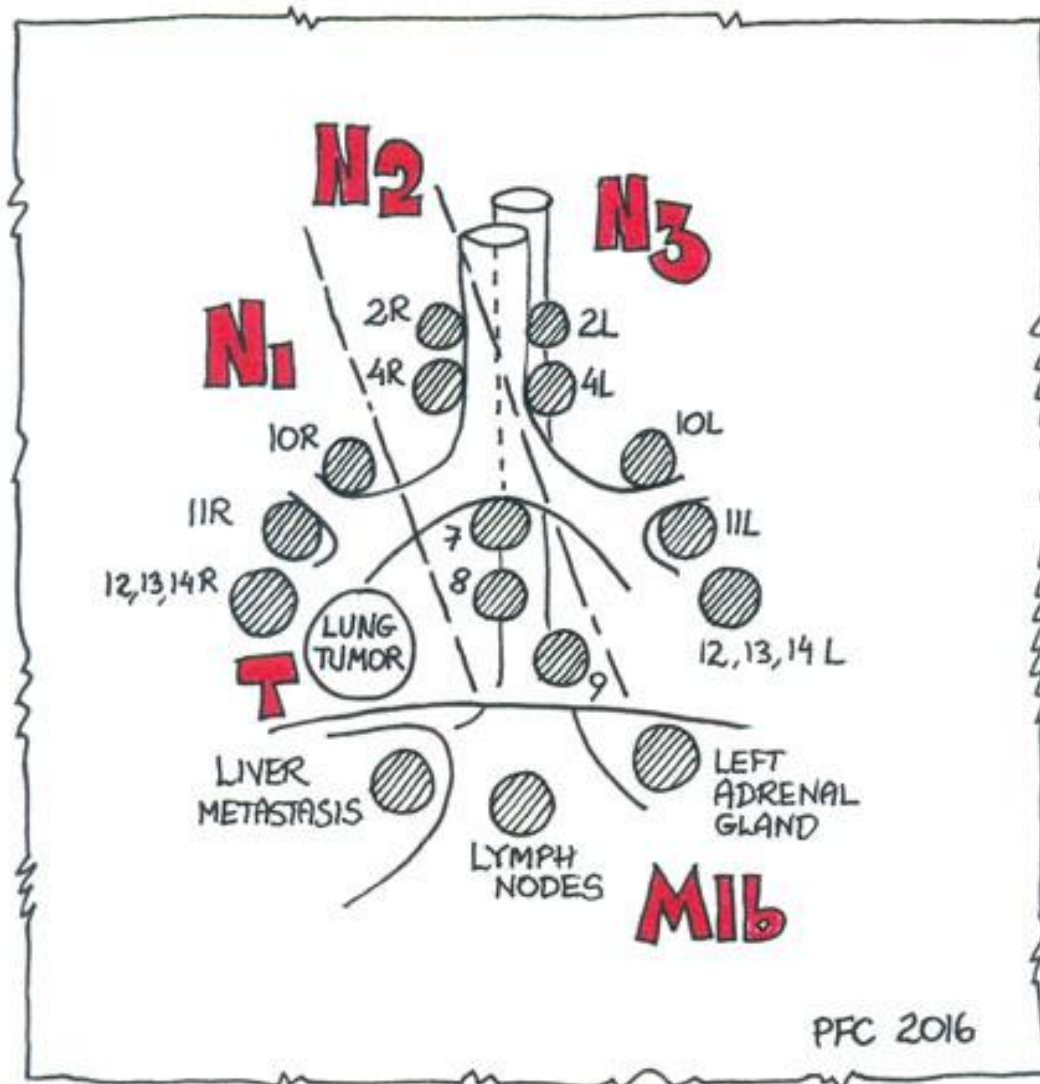
**Εικόνα 5:** Βασικά χαρακτηριστικά του υπερηχοβορρογχοσκοπίου EBUS-TBNA



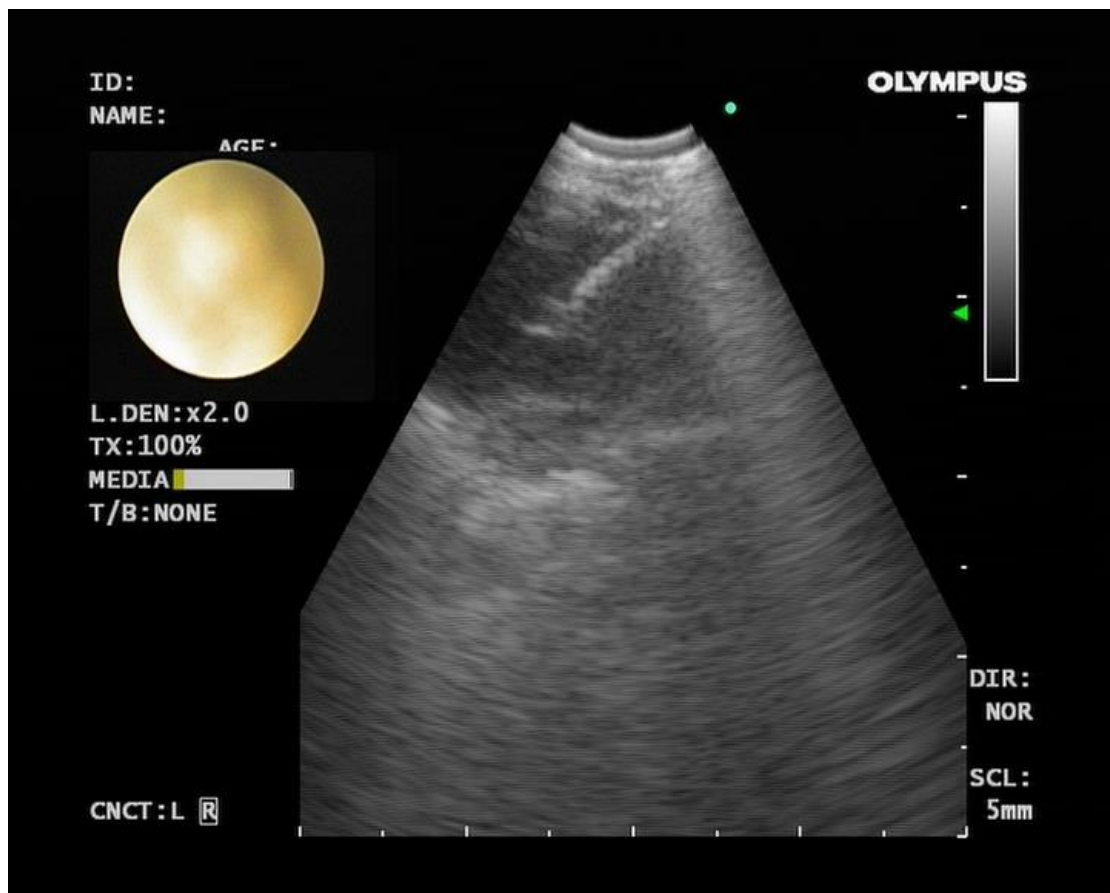
**Εικόνα 6:** Μετά την προώθηση του EBUS βρογχοσκοπίου στην τραχεία ακολουθούμε 6 ανατομικά ορόσημα



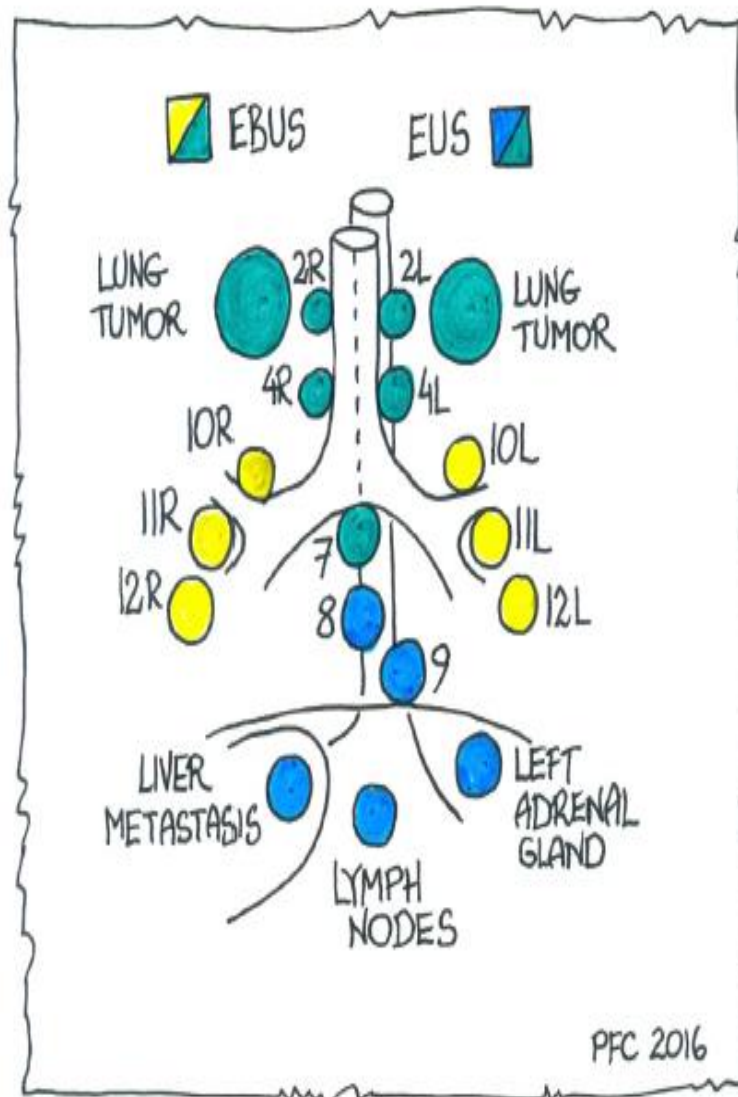
**Εικόνα 7:** Λεμφαδένες αντίστοιχα με τη βλάβη πρέπει να παρακεντούνται πρώτοι (N3 λεμφαδενική ομάδα), ακολούθως οι λεμφαδένες της N2 λεμφαδενικής ομάδας και τέλος οι σύστοιχοι λοβαίοι λεμφαδένες (N1 ομάδα)



**Εικόνα 8:** Μετά την έξοδο της θήκης της βελόνης, η τελευταία προωθείται στη βλάβη, αφαιρείτε ο εσωτερικός οδηγός και εφαρμόζεται αναρροφητική πίεση με μια σύριγγα 20ml. Η βελόνη μετακινείται μπρος και πίσω περίπου 10-15 φορές



**Εικόνα 9:** Περιγράφονται οι λεμφαδενικοί σταθμοί που είναι προσπελάσιμοι μέσω της EBUS-TBNA τεχνικής, μέσω του EUS-b FNA και μέσω του συνδυασμένου EBUS/EUS-b.



## 5. Αρχές σταδιοποίησης μεσοθωρακίου

Το μεσοθωράκιο είναι ο ανατομικός χώρος ανάμεσα στους δύο πνεύμονες , ο οποίος βρίσκεται στενά συνδεδεμένος με αυτούς μέσω αγγείων και λεμφαγγείων που χρησιμεύουν για την αιμάτωση και παροχέτευση υγρών από αυτούς. Ο καθορισμός της παρουσίας ή απουσίας κακοήθειας στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (ΜΘΛ) ονομάζεται **<<σταδιοποίηση μεσοθωρακίου>>** και είναι ζωτικής σημασίας για τον χειρισμό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, καθώς η καταλληλότητα για χειρουργείο σε αυτούς εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από την απουσία νόσου σε αυτήν την περιοχή (36,56).

Η σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ βασίζεται στο σύστημα TNM το οποίο στοχεύει στην εκτίμηση του πρωτοπαθούς όγκου στον πνεύμονα (ενδείκτης T), στην ανίχνευση ή αποκλεισμό της παρουσίας κακοήθων κυττάρων στους επιχώριους λεμφαδένες (ενδείκτης N) και τα απομακρυσμένα όργανα (ενδείκτης M). Στους πίνακες 5 και 6 παρουσιάζεται η 8<sup>η</sup> αναθεωρημένη TNM ταξινόμηση που προτάθηκε από την IASLC και έγινε αποδεκτή παγκοσμίως από την AJCC (American Joint Committee on Cancer) στις αρχές του 2016 (37).

Η IASLC είδη από το 2007 έχει σχεδιάσει ένα νέο ανατομικό χάρτη των επιχώριων λεμφαδένων των πνευμόνων χρησιμοποιώντας ως οδηγά σημεία τα μεγάλα ενδοθωρακικά αγγεία (57). Ο χάρτης αυτός ήρθε να αντικαταστήσει τους παλαιότερους χάρτες (Mountain-Dressler και Naruke) οι οποίοι πρωτίστως είχαν σχεδιαστεί έτσι ώστε να επιτευχθεί ένας καλύτερος τρόπος συνεννόησης μεταξύ των θωρακοχειρουργών κατά τη διενέργεια του λεμφαδενικού καθαρισμού χρησιμοποιώντας διεγχειρητικά οδηγά σημεία (58).

Στον χάρτη της IASLC οι επιχώριοι λεμφαδένες του πνεύμονα ταξινομούνται σε 14 σταθμούς και 7 ζώνες (Εικόνα 10) . Η περιφερική (σταθμοί 12-14) και η πυλαία/μεσολόβιος ζώνη (σταθμοί 10-11) απαρτίζουν την κατηγορία N1 στο TNM σύστημα ταξινόμησης. Η ανώτερη ζώνη (σταθμοί 2-4), η αορτοπνευμονική (σταθμοί 5-6) , η υποτροπιδική (σταθμός 7) και η κατώτερη ζώνη (σταθμοί 8-9) συγκροτούν την κατηγορία N2/N3 αν πρόκειται για σταθμούς ομόπλευρους (N2) ή ετερόπλευρους (N3) με τον πρωτοπαθή όγκο (T-tumor). Τέλος η υπερκλειδία ζώνη (κατώτεροι τραχηλικοί, υπερκλείδιοι, λεμφαδένες της υπερκλειδικής εντομής) απαρτίζουν την κατηγορία N3 σύμφωνα με το σύστημα TNM ταξινόμησης. Καινοτομία του παρόντος λεμφαδενικού χάρτη σε σχέση με τους παλαιότερους είναι ότι η διαχωριστική γραμμή μεταξύ της δεξιάς και αριστερής ανώτερης ζώνης μετατοπίστηκε από τη μέση γραμμή στο αριστερό πλάγιο όριο της τραχείας συμπεριλαμβάνοντας τον πρόσθιο τροπιδικό λεμφαδένα ως 4R λεμφαδένα (57).



**Πίνακας 5:** Ενδείκτες στην 8<sup>η</sup> έκδοση της TNM ταξινόμησης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

T – Primary Tumour		
<b>Tx</b>		Primary tumour cannot be assessed
<b>T0</b>		No evidence of primary tumour
<b>T1</b>		Tumour 3 cm or less in greatest diameter surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of main bronchus
	<b>T1a(mi)</b>	Minimally invasive adenocarcinoma
	<b>T1a</b>	Tumour 1 cm or less in greatest diameter
	<b>T1b</b>	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm
	<b>T1c</b>	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm
<b>T2</b>		Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features: Involves main bronchus (without involving the carina), invades visceral pleura, associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region
	<b>T2a</b>	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm
	<b>T2b</b>	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm
<b>T3</b>		Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall, phrenic nerve, parietal pericardium, or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
<b>T4</b>		Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

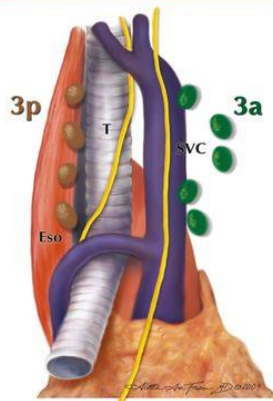
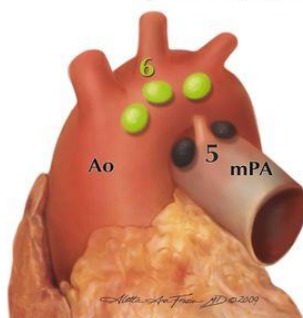
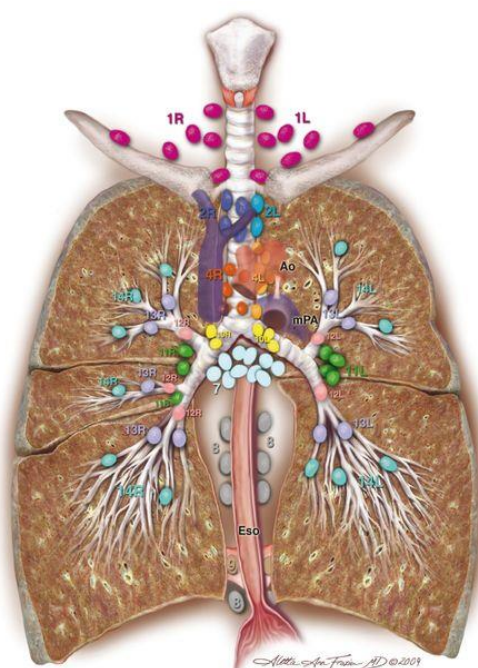
*International Association for the Study of Lung Cancer, 2015*



**Πίνακας 6:** Στάδια στην 8<sup>η</sup> έκδοση της TNM ταξινόμησης του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>T1</b>	IA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2a</b>	IB	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<b>M1a</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
<b>M1b</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
<b>M1c</b>	IVB	IVB	IVB	IVB

**Εικόνα 10:** Ο προτεινόμενος από την IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) χάρτης των επιχώριων λεμφαδένων των πνευμόνων



Supraclavicular zone  
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

#### SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

Upper zone  
 2R Upper Paratracheal (right)  
 2L Upper Paratracheal (left)  
 3a Prevascular  
 3p Retrotracheal  
 4R Lower Paratracheal (right)  
 4L Lower Paratracheal (left)

#### AORTIC NODES

AP zone  
 5 Subaortic  
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

#### INFERIOR MEDIASTINAL NODES

Subcarinal zone  
 7 Subcarinal  
 Lower zone  
 8 Paraesophageal (below carina)  
 9 Pulmonary ligament

#### N1 NODES

Hilar/interlobar zone  
 10 Hilar  
 11 Interlobar  
 Peripheral zone  
 12 Lobar  
 13 Segmental  
 14 Subsegmental

## *Μέθοδοι σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου*

Διακρίνουμε τρεις βασικές μεθόδους σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου:

1) *τις μη επεμβατικές (απεικονιστικές) μεθόδους* που περιλαμβάνουν την αξονική τομογραφία θώρακος (Computed Tomography, CT), την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) και την συνδυασμένη PET/CT εξέταση,

2) *τις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές*, που περιλαμβάνουν την διαβρογχική αναρρόφηση με βελόνη (transbronchial needle aspiration, TBNA), την υπερηχοβρογχοσκόπηση (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA), την αναρρόφηση με βελόνη υπό ενδοσκόπηση (endoscopic ultrasound fine-needle aspiration, EUS-b FNA), τον συνδυασμένο ενδοβρογχικό/ενδοσκοπικό υπέρηχο (EBUS/EUS-b) και τέλος την διαθωρακική αναρρόφηση με βελόνη (transthoracic needle aspiration, TTNA),

3) *τις χειρουργικές τεχνικές*, που περιλαμβάνουν τη μεσοθωρακοσκόπηση (mediastinoscopy), τη διευρυσμένη μεσοθωρακοσκόπηση (extended cervical mediastinoscopy), την Video-υποβοηθούμενη θωρακοσκόπηση (Video-assisted thoracoscopy), αριστερή πρόσθια μεσοθωρακοτομή (επέμβαση Chamberlain).

Στον πίνακα 7 περιγράφεται η ταξινόμηση του επιπέδου σχολαστικότητας της σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου ανάλογα με την αντίστοιχη μέθοδο (59).

**Πίνακας 7:** Ταξινόμηση του επιπέδου σχολαστικότητας της σταδιοποίησης του μεσοθωρακίου

Approach	Thoroughness	Definition
<b>Radiologic</b>		
Chest CT	A. Complete assessment	• IV contrast - $\leq 5$ mm slice – size of the largest node for each mediastinal and hilar N1 lymph node station is provided
	B. Systematic assessment	• Clear statement for each mediastinal and N1 node station whether nodes are enlarged* - $\leq 8$ mm slice - $\pm$ contrast
	C. Selective assessment	• Mediastinal nodes $\geq 1$ cm stated in report but not by node station - $\pm$ contrast
	D. Poor	• Unclear statement of abnormal nodes and/or location of nodes
<b>Metabolic</b>		
PET	A. Complete assessment	• Integrated PET/CT scanner - glucose $< 200$ mg/dl – clear statement for each mediastinal and N1 node station whether nodes have greater uptake than the mediastinal background or not
	B. Systematic assessment	• Dedicated PET - clear statement for each mediastinal and N1 node station whether nodes have greater uptake than the mediastinal background or not
	C. Selective assessment	• Vague description of level of FDG-uptake or location of suspicious nodes OR PET read without CT correlation
	D. Poor	• No FDG-uptake in primary tumor or no dedicated PET-scanner
<b>Minimally invasive (needle-based)</b>		
TBNA, EBUS-TBNA, EUS-NA, TTNA	A. Complete sampling	• Sampling of each visible node in each node station (1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 8; and 5, 6 if LUL tumor) - $\geq 3$ passes per node or ROSE
	B. Systematic sampling	• Nodes in each station sampled (2R, 2L, 4R, 4L; and 5, 6 if LUL tumor) - $\geq 3$ passes per node or ROSE
	C. Selective sampling	• Biopsy of $\geq 1$ node station, which must include a node suspicious by imaging (or $\geq 1$ cm in U/S if present) OR $< 3$ passes and no ROSE
	D. Poor	• Visual assessment only (no node biopsied or no lymphatic tissue in aspirates)
<b>Surgical</b>		
Mediastinoscopy, Chamberlain, VATS	A. Complete removal	• Complete lymphadenectomy by extended- or video-mediastinoscopy (1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7, 8; and 5, 6 if LUL tumor)
	B. Systematic sampling	• Mediastinoscopy with sampling of 2R, 2L, 4R, 4L, 7; and 5, 6 if LUL tumor
	C. Selective sampling	• Mediastinoscopy with biopsy of $\geq 1$ station, and must include any node suspicious by imaging
	D. Poor	• Mediastinoscopy with visual assessment only (no node biopsy or no nodal tissue in samples)

\*:  $\geq 1$ cm in short-axis dimension on transverse slice

CT: computed tomography, PET: positron-emission tomography, FDG:  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose, ROSE: rapid on-site cytopathological examination, TBNA: transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound TBNA, EUS-NA: endoscopic ultrasound needle aspiration, TTNA: transthoracic needle aspiration, VAM: video-assisted mediastinoscopy, VATS: video-assisted thoracoscopy, prevalence= (true positives + false negatives) / total number of patients, sensitivity= true positives / (true positives + false negatives) specificity= true negatives / (true negatives + false positives)

## *Αξονική τομογραφία θώρακος (Computed tomography, CT)*

Η CT παρέχει μια ανατομική απεικόνιση του μεσοθωρακίου. Λεμφαδένες με διάμετρο  $\geq 1\text{cm}$  κατά τον βραχύ άξονα θεωρούνται διογκωμένοι. Παρ' όλα αυτά ο διαχωρισμός των μεσοθωρακικών λεμφαδένων σε καλοήθεις και κακοήθεις με βάση το  $1\text{cm}$  εμφανίζει σημαντικό ποσοστό λανθασμένης ταξινόμησης.  $\approx 40\%$  των λεμφαδένων με διάμετρο  $\geq 1\text{cm}$  είναι καλοήθεις, ενώ  $\approx 20\%$  των λεμφαδένων με διάμετρο  $< 1\text{cm}$  είναι κακοήθεις (36). Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (positive predictive value, PPV), αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value, NPV) της CT στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου είναι 55%, 81%, 58% και 87%, αντίστοιχα (36,60,61).

Οι οδηγίες της ACCP (American College of Chest Physicians) ταξινομούν την προσβολή του μεσοθωρακίου ανάλογα με την επίπτωση της κακοήθειας σε τέσσερις ακτινολογικές ομάδες (Εικόνα 11). Η ομάδα Α χαρακτηρίζεται από την παρουσία μιας άμορφης (bulky) μάζας εντός του μεσοθωρακίου που ενθυλακώνει τα αγγεία και τους αεραγωγούς. Το εύρημα αυτό χαρακτηρίζεται ως <<διήθηση του μεσοθωρακίου>>, είναι 100% ειδικό και δεν απαιτεί περαιτέρω επεμβατικούς χειρισμούς. Η ομάδα Β, χαρακτηρίζεται από την παρουσία διακριτού διογκωμένου μεσοθωρακικού λεμφαδένα ( $> 1\text{cm}$ ). Η επίπτωση της κακοήθειας σε αυτήν την ακτινολογική ομάδα είναι περίπου 60%. Η ομάδα C και D, χαρακτηρίζεται από μη παθολογικά διογκωμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες με κεντρικό όγκο ή N1 νόσο στην πρώτη περίπτωση και περιφερικό όγκο στη δεύτερη. Η επίπτωση της κακοήθειας είναι περίπου 20-25% και 10%, αντίστοιχα.

## *Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET)*

Οι πληροφορίες που παρέχει η PET, δεν σχετίζονται με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των διαφόρων ανατομικών δομών αλλά με τη μεταβολική συμπεριφορά των κυττάρων στους διάφορους ιστούς (62,63). Το ραδιοσημασμένο ανάλογο γλυκόζης  $^{18}\text{F}$  Fluro-2-deoxy-D-glucose (FDG) που χορηγείτε ενδοφλεβίως στους ασθενείς προσλαμβάνεται από τα καρκινικά κύτταρα που έχουν την ιδιότητα για αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης και έτσι ανιχνεύονται από την PET - camera.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε οποιαδήποτε φλεγμονή οφειλόμενη σε λοίμωξη ή άλλη φλεγμονώδη διεργασία, ενώ ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε βλάβες <7-10mm αλλά και σε καλώς διαφοροποιημένους όγκους χαμηλής κακοήθειας, όπως τα τυπικά καρκινοειδή και ορισμένα αδenoκαρκινώματα (64,65). Αποτελεί ανεκτίμητο εργαλείο για τον εντοπισμό εξωθωρακικών εστιών κακοήθειας, ενώ είναι περισσότερο ακριβής από τη CT στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Η συνολική ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία είναι 80%, 75%, 75% και 91% αντίστοιχα (36).

Ως SUVmax (maximum Standardized Uptake Value) ορίζεται ο λόγος του επιπέδου πρόσληψης FDG από τους ιστούς προς το standard επίπεδο λήψης FDG. Αποτελεί ήμι-ποσοτικό μέτρο του μεταβολικού ρυθμού εντός της βλάβης. Βλάβες με SUVmax  $\geq 2,5$  ερμηνεύονται ως ύποπτες για κακοήθεια (66,67).

## *Συνδυασμένη PET-CT εξέταση*

Η συνδυασμένη χρήση των PET και CT επιτρέπει την ταυτόχρονη εκτίμηση των μορφολογικών και μεταβολικών χαρακτηριστικών των μεσοθωρακικών λεμφαδένων και αποτελεί το gold standard στις μέρες μας για την σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Με την PET-CT ταξινομούμε τους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ως φυσιολογικούς (PET αρνητικοί λεμφαδένες < 1cm) και παθολογικούς (PET θετικοί λεμφαδένες <1 cm, PET θετικοί λεμφαδένες > 1cm, PET αρνητικοί λεμφαδένες > 1cm) (68,69) (Εικόνα 12)

Κακοήθεια ανευρίσκεται περίπου στο 80% των PET-CT παθολογικών ΜΘΛ, ενώ η πιθανότητα κακοήθειας στους PET-CT φυσιολογικούς ΜΘΛ εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου (μέγεθος, εντόπιση, ιστολογικός τύπος) και την παρουσία N1-νόσου. Σε περιφερικούς όγκους <3cm, η πιθανότητα μη-εμφανούς N2-νόσου είναι στο 4-6% σε αντίθεση με κεντρικούς όγκους ή μάζα >3cm όπου το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε ≈15%. Ασθενείς με περιφερικούς όγκους <3cm και φυσιολογικούς μεσοθωρακικούς και πυλαίους λεμφαδένες στο PET-CT έχουν χαμηλή πιθανότητα να φέρουν μεταστάσεις στους ΜΘΛ και δεν συνίσταται περαιτέρω σταδιοποίηση (36,56,60). Η εικόνα 13 περιγράφει έναν αλγόριθμο διαχείρισης ασθενών με δυνητικά χειρουργήσιμο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO (European Society of Medical Oncology).

### *Διαβρογχική αναρρόφηση με βελόνη (transbronchial needle aspiration, TBNA)*

Η TBNA είναι μια ασφαλής μέθοδος με μηδενική θνησιμότητα και σπάνιες μείζονες επιπλοκές (πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθωράκιο, αιμομεσοθωράκιο, μικροβιαιμία, περικαρδίτιδα). Επιτρέπει μόνο την εκλεκτική σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου μιας και οι υποτροπιδικοί και οι παρατραχειακοί λεμφαδένες είναι προσβάσιμοι μέσω της συμβατικής TBNA και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, σε όποια κέντρα είναι διαθέσιμη η EBUS τεχνική, η συμβατική TBNA καλό είναι να περιορίζεται ως προς τη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου (36,56). Σε μια ανασκόπηση 2408 ασθενών () η διάμεση ευαισθησία της συμβατικής TBNA ήταν 78% (14-100), ενώ η διάμεση NPV ήταν 77% (36,37,56,70).

### *Ενδοβρογχικός υπέρηχος, EBUS-TBNA(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration)*

Η EBUS-TBNA είναι ανώτερη στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου της CT και της PET-CT (38,42,71). Σε μια ανασκόπηση 2756 ασθενών η διάμεση ευαισθησία της EBUS-TBNA ήταν 89% (46-97%), ενώ η διάμεση NPV ήταν 91%. Η ευαισθησία της μεθόδου μπορεί να φτάσει το 94% σε παθολογικά διογκωμένους και PET-θετικούς λεμφαδένες, ενώ σε μη-επιλεγμένους λεμφαδένες είναι  $\approx 74\%$  (36,37). Τόσο η μέγιστη επάρκεια του υλικού που αναρροφάται όσο και η μέγιστη ευαισθησία για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων επιτυγχάνεται με τουλάχιστον 3 παρακεντήσεις ανά λεμφαδενικό



σταθμό (72). Πολλές μελέτες, (73,74) έχουν αποδείξει σχετικά με την χρήση ή όχι της ROSE μετά από EBUS-TBNA ότι η ευαισθησία και η ακρίβεια στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια. Ωστόσο, η ROSE μπορεί να μειώσει τον χρόνο της εξέτασης και τον αριθμό των παρακεντήσεων που θα χρειασθεί. Σχετικά με το μέγεθος της χρησιμοποιούμενης EBUS-TBNA βελόνης (21 gauge ή 22 gauge) οι μελέτες τεκμηριώνουν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ευαισθησία της EBUS-TBNA τεχνικής (75,76).

### *Αναρρόφηση με βελόνη υπό ενδοσκοπικό υπέρηχο, EUS-b FNA (endoscopic ultrasound fine-needle aspiration)*

Σε μια ανασκόπηση 2433 ασθενών (36,77) η διάμεση ευαισθησία της EUS-b FNA ήταν 89%, ενώ η διάμεση NPV ήταν 86%. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι υψηλότερη (87-92% έναντι 50-66%) στους παθολογικά διογκωμένους συγκριτικά με τους φυσιολογικού μεγέθους ΜΘΛ, ενώ το σύνολο των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ανέρχεται στο 14% (78,79).

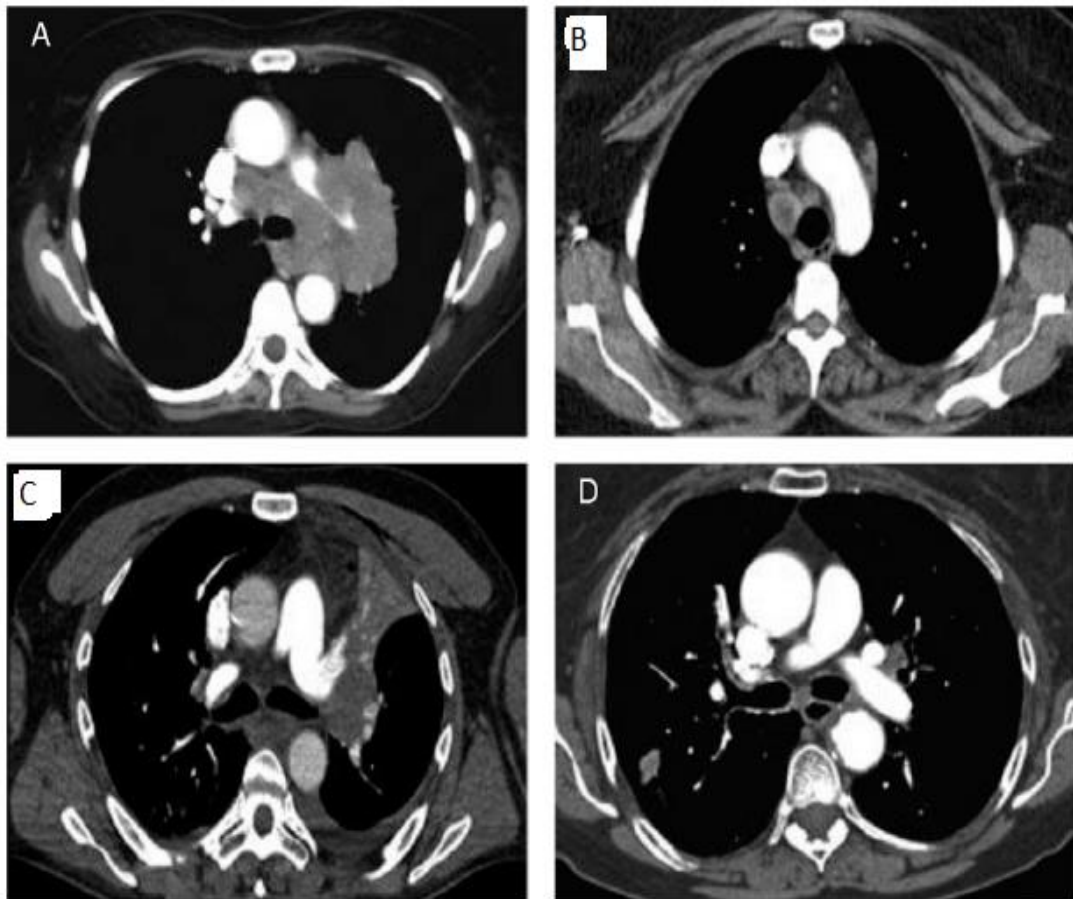
### *EBUS/EUS-b FNA*

Σε μια ανασκόπηση 810 ασθενών (78,79) η διάμεση ευαισθησία της συνδυασμένης χρήσης EBUS/EUS-b ήταν 91%, ενώ η διάμεση NPV ήταν 96% και η απόδοση της ήταν ελάχιστα μόνο υψηλότερη από την καθεμιά τεχνική ξεχωριστά.

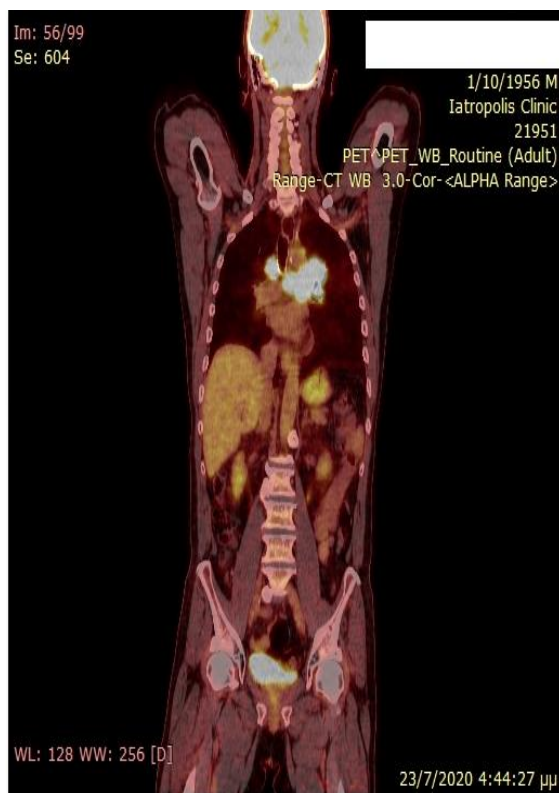
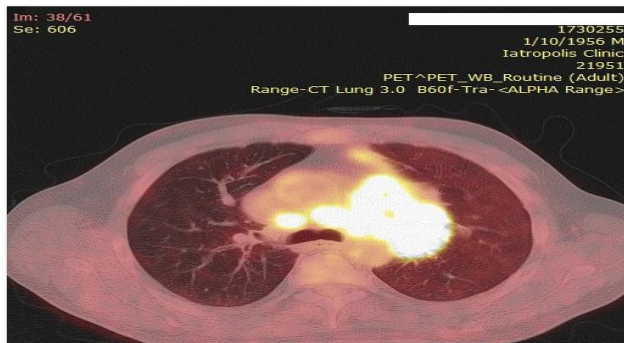
### *Μεσοθωρακοσκόπηση (Mediastinoscopy)*

Η μεσοθωρακοσκόπηση συγκαταλέγεται στις χειρουργικές τεχνικές σταδιοποίησης, απαιτεί γενική αναισθησία, ενώ το ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας κυμαίνεται στο 2% και 0,008%, αντίστοιχα. Συνήθως οι ανώτεροι και κατώτεροι παρατραχειακοί και ο υποτροπιδικός λεμφαδένας είναι εύκολα προσβάσιμοι με τη μεσοθωρακοσκόπηση, ενώ δεν προσεγγίζονται με την εν λόγω τεχνική οι λεμφαδένες της αορτοπνευμονικής και κατώτερης ζώνης καθώς επίσης και οι οπίσθιοι υποτροπιδικοί λεμφαδένες. Σε μια ανασκόπηση 9267 ασθενών (36,56,77) η διάμεση ευαισθησία της μεσοθωρακοσκόπησης ήταν 78%%, ενώ η διάμεση NPV ήταν 91%.

**Εικόνα 11:** Οι οδηγίες της ACCP (American College of Chest Physicians) ταξινομούν την προσβολή του μεσοθωρακίου ανάλογα με την επίπτωση της κακοήθειας σε τέσσερις ακτινολογικές ομάδες. Η ομάδα *A* χαρακτηρίζεται από την παρουσία μιας άμορφης (bulky) μάζας εντός του μεσοθωρακίου που ενθυλακώνει τα αγγεία και τους αεραγωγούς. Η ομάδα *B*, χαρακτηρίζεται από την παρουσία διακριτού διογκωμένου μεσοθωρακικού λεμφαδένα (>1cm). Η ομάδα *C* και *D*, χαρακτηρίζεται από μη παθολογικά διογκωμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες με κεντρικό όγκο ή N1 νόσο στην πρώτη περίπτωση και περιφερικό όγκο στη δεύτερη.



**Εικόνα 12 A&B:** Η συνδυασμένη χρήση των PET και CT επιτρέπει την ταυτόχρονη εκτίμηση των μορφολογικών και μεταβολικών χαρακτηριστικών των μεσοθωρακικών λεμφαδένων και αποτελεί το gold standard στις μέρες μας για την σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Με την PET-CT ταξινομούμε τους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ως φυσιολογικούς (PET αρνητικοί λεμφαδένες < 1cm) και παθολογικούς (PET θετικοί λεμφαδένες <1 cm, PET θετικοί λεμφαδένες > 1cm, PET αρνητικοί λεμφαδένες > 1cm)



**Εικόνα 13:** Περιγραφή ενός αλγόριθμου διαχείρισης ασθενών με δυνητικά χειρουργήσιμο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO (European Society of Medical Oncology) 2017.

## CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

### Staging and risk assessment

Locoregional LN staging in patients with non-metastatic NSCLC

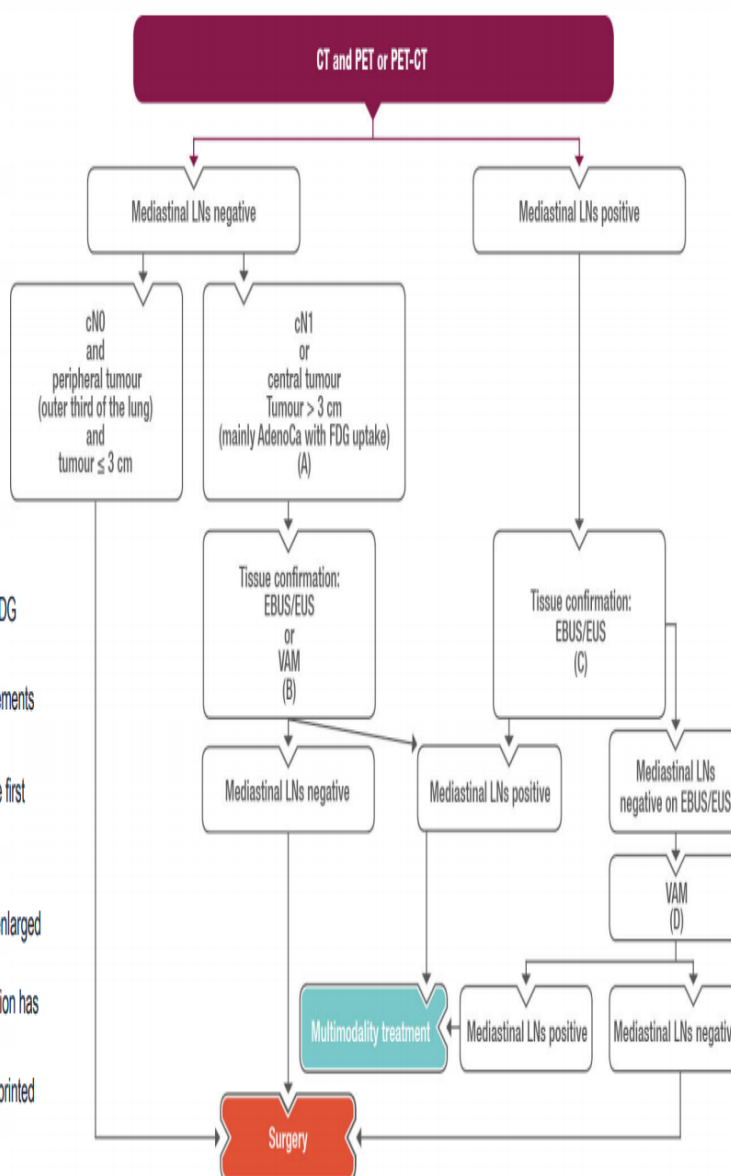
(A) In tumours > 3 cm (mainly in adenocarcinoma with high FDG uptake) invasive staging should be considered

(B) Depending on local expertise to adhere to minimal requirements for staging

(C) Endoscopic techniques are minimally invasive and are the first choice if local expertise with EBUS/EUS needle aspiration is available

(D) Due to its higher NPV, in the case of PET-positive or CT-enlarged mediastinal LNs, VAM with nodal dissection or biopsy remain indicated when endoscopic staging is negative. Nodal dissection has an increased accuracy over biopsy

De Leyn P et al. Eur J Cardiothorac Surg 2014;3:787-98. Reprinted with permission.



© 2017 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer](http://esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Early-Stage-and-Locally-Advanced-non-metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer)

## 6. Θεραπευτική αντιμετώπιση μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Παρά την σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία 20 χρόνια τόσο στον τομέα της διάγνωσης και σταδιοποίησης του ΜΜΚΠ, όσο και στη νέες θεραπευτικές επιλογές, τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης παραμένουν χαμηλότερα από 20% (1,2)

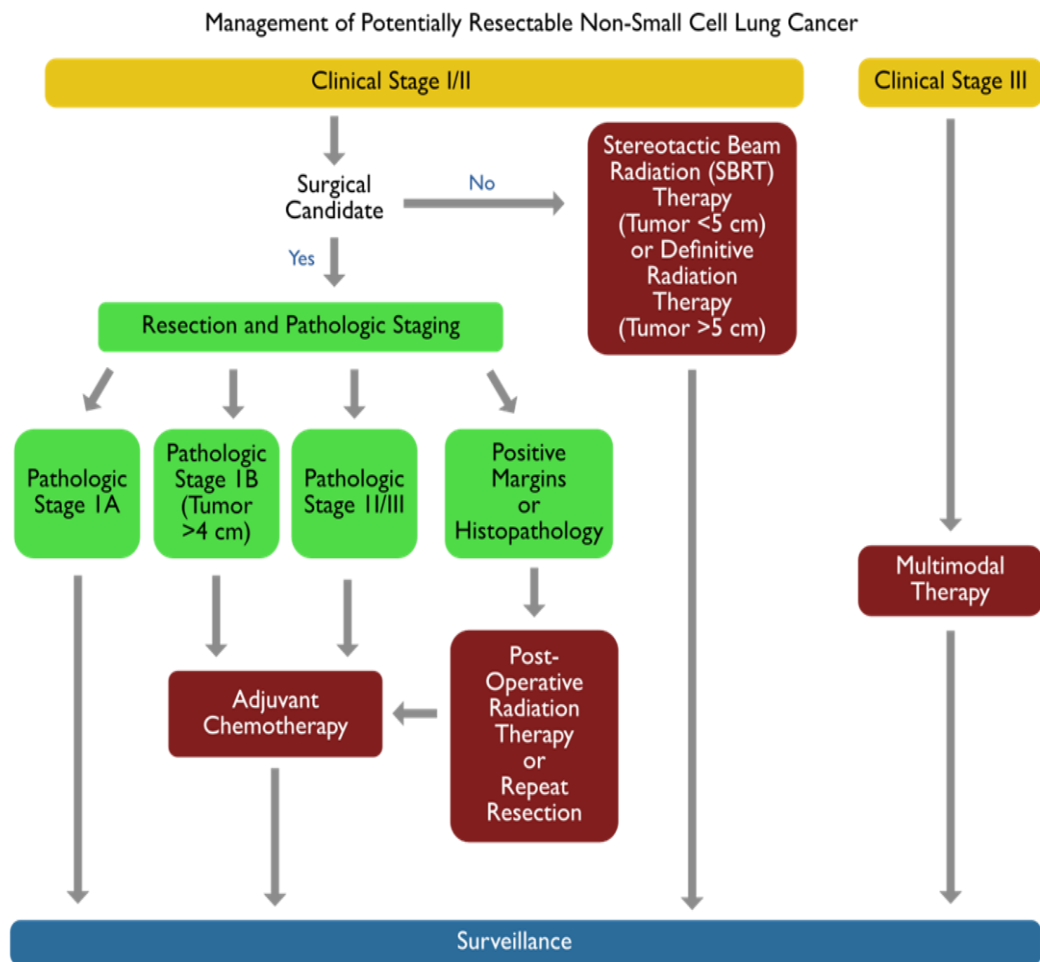
Εν συντομία, η εικόνα 14 περιγράφει τη στρατηγική διαχείρισης ασθενών με δυνητικά χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ.

Στους ασθενείς με *κλινικό πρώιμο στάδιο I/II νόσου* το βασικό ερώτημα που προκύπτει είναι αν ο ασθενής είναι εγχειρήσιμος ή όχι (80). Αν όχι, τότε ο ασθενής θα επωφεληθεί από την στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic Beam Radiation Therapy, SBRT) σε όγκους πνεύμονα <5cm ή από τη ριζική ακτινοθεραπεία (Definitive Radiation Therapy) σε όγκους >5cm. Αντίθετα, αν ο ασθενής μας είναι εγχειρήσιμος, η θεραπεία εκλογής είναι η λοβεκτομή με συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Μικρότερες επεμβάσεις όπως η σφηνοειδής εκτομή, ή η ανατομική τμηματεκτομή δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι προσφέρουν ριζική θεραπεία. Το δεύτερο εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι ποιοι ασθενείς σε πρώιμο I/II στάδιο θα λάβουν μετεγχειρητική επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία. Η απάντηση είναι καταφατική στους ασθενείς με μετεγχειρητικό παθολογοανατομικό στάδιο II/III, υπό προϋποθέσεις σε ασθενείς σταδίου IB (όγκος >4cm, ιστολογικός τύπος αδενοκαρκινώματος με πτωχή διαφοροποίηση, διήθηση αγγείων και σπλαχνικού υπεζωκότα) και υποχρεωτικά σε ασθενείς με μετεγχειρητική υπολειπόμενη νόσο (R1/R2).

Στους ασθενείς με *τοπικά προχωρημένη νόσο σταδίου III* (80), χρειάζεται πολύπλευρη αντιμετώπιση που να συνδυάζει τοπική (χειρουργική ή/και ακτινοθεραπεία) , συστηματική θεραπεία (χημειοθεραπεία) και θεραπεία παγίωσης (Durvalumab). Πρόκειται για μια ετερογενή νόσο όπου όλες οι θεραπευτικές στρατηγικές πρέπει να αποφασίζονται από μια διεπιστημονική ομάδα που συγκροτεί το ογκολογικό συμβούλιο και περιλαμβάνει θωρακοχειρουργό και ακτινοθεραπευτή ογκολόγο.

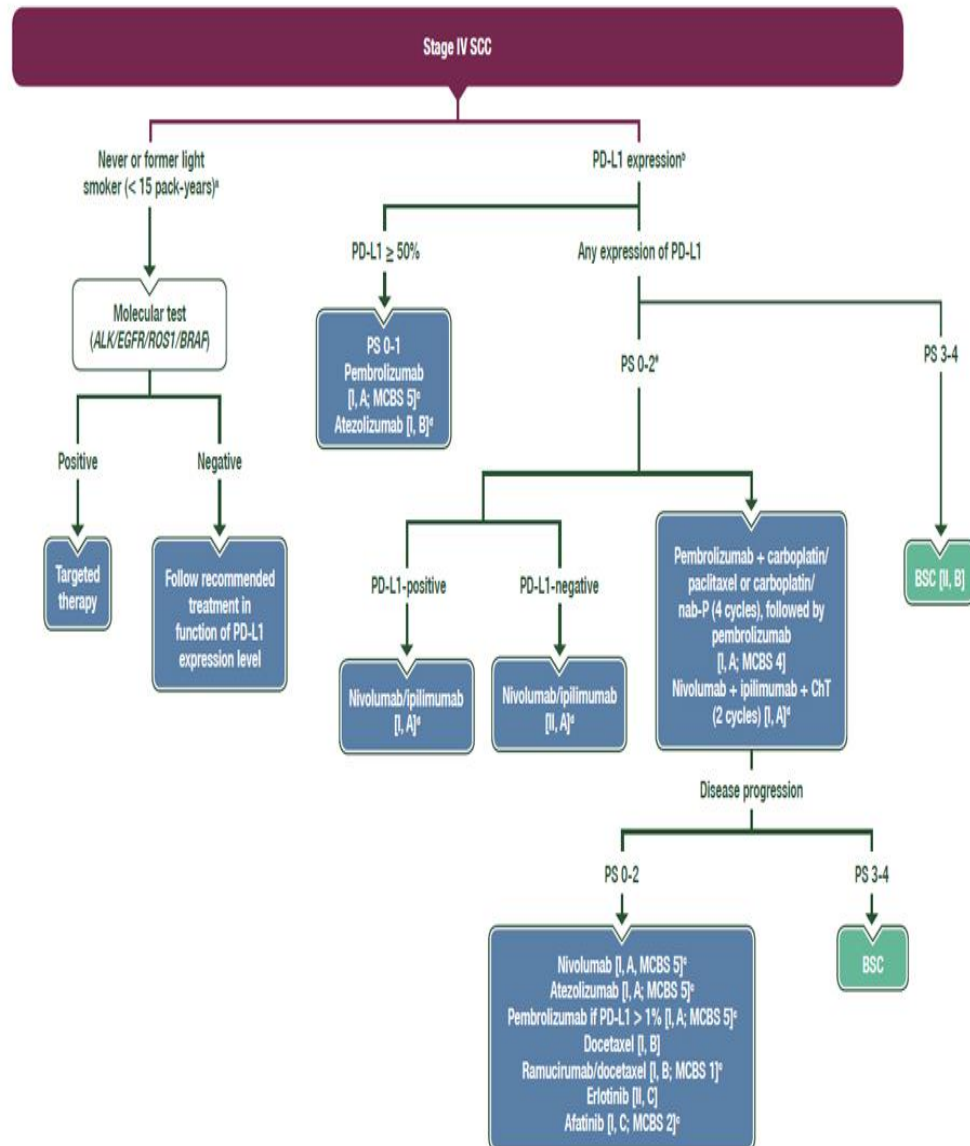
Στους ασθενείς με *μεταστατική νόσο σταδίου IV* (81), βασική προϋπόθεση για την έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας, στοχεύουσας θεραπείας ή ανοσοθεραπείας που τα τελευταία χρόνια έχει φέρει πραγματική επανάσταση στην θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, είναι να γνωρίζουμε την βιολογική κατάσταση του ασθενούς (Performance status), τον ακριβή ιστολογικό υπότυπο (πλακώδες, αδеноκαρκίνωμα, NSCLC-NOS), το μοριακό προφίλ του όγκου (παρουσία οδηγών μεταλλάξεων, EGFR, ALK, BRAF, ROS1) και τέλος την έκφραση PD-L1 των καρκινικών κυττάρων μέσω ανοσοϊστοχημείας. Στις εικόνες 15 και 16 περιγράφονται οι οδηγίες της διαχείρισης ασθενών με μεταστατικό ΜΜΚΠ.

**Εικόνα 14:** Διαχείριση ασθενών με δυνητικά χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ

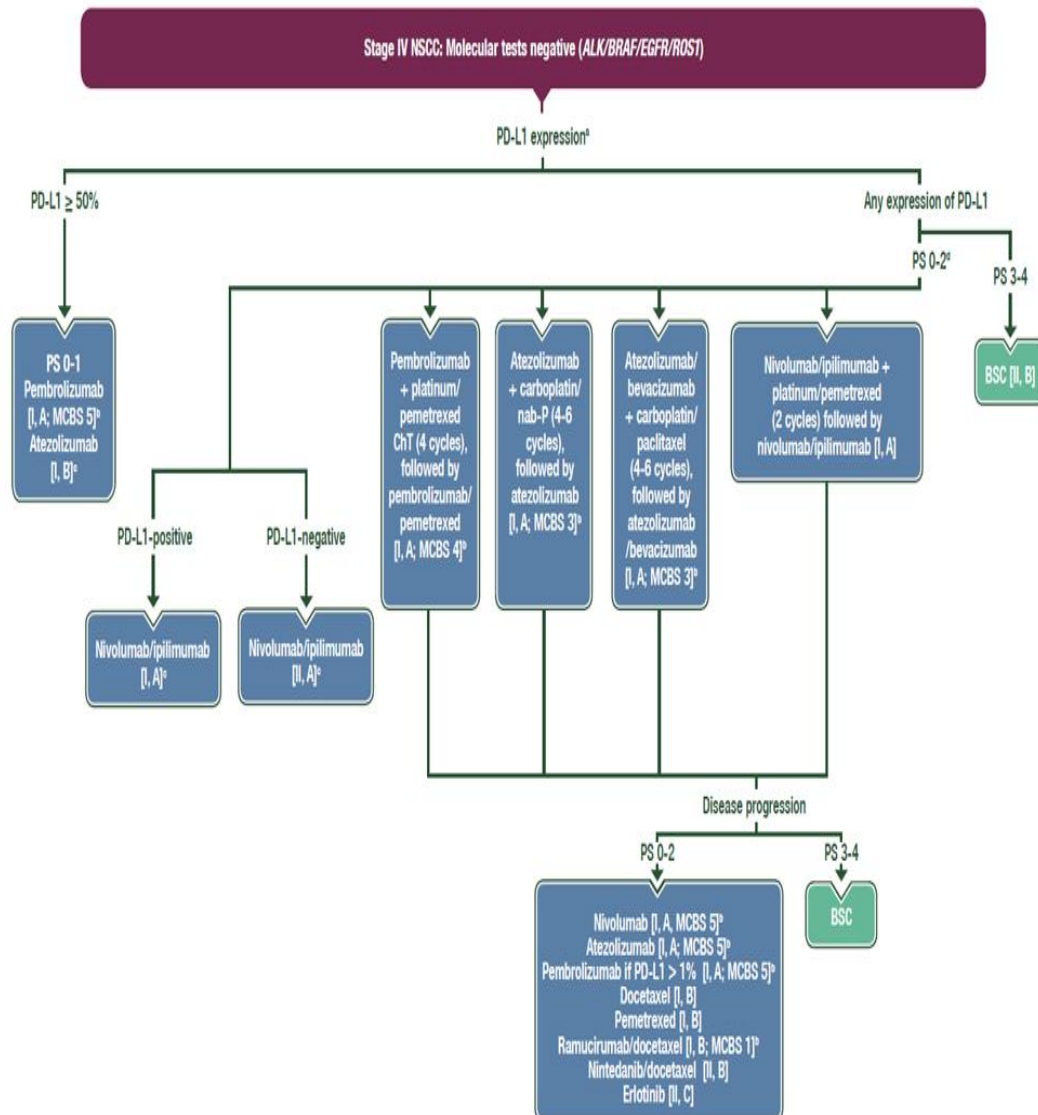




**Εικόνα 15:** Διαχείριση ασθενών με μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO (European Society of Medical Oncology) 2020.



**Εικόνα 16:** Διαχείριση ασθενών με μεταστατικό μη-πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO (European Society of Medical Oncology) 2020.



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, καταγράφοντας 1,4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως με τα σχετικά ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με βάση το στάδιο (περιορισμένο, εκτεταμένο ή μεταστατικό) να είναι 61%, 35% και 6% αντίστοιχα (1,2). Μόνο το 17% των ασθενών με ΜΜΚΠ διαγιγνώσκονται σε αρχικά στάδια (νόσος N0-N1) και επωφελούνται από την πλήρη εκτομή του όγκου στον πάσχοντα πνεύμονα. Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται με συστηματική εξάπλωση της νόσου μέσω των λεμφαγγείων στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (N2-N3 νόσος) ή μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στον αντίπλευρο πνεύμονα ή σε απομακρυσμένα όργανα, καθιστώντας τους ανεγχείρητους (M1 νόσος) (4).

Το μεσοθωράκιο είναι ο ανατομικός χώρος ανάμεσα στους δύο πνεύμονες, ο οποίος βρίσκεται στενά συνδεδεμένος με αυτούς μέσω αγγείων και λεμφαγγείων που χρησιμεύουν για την αιμάτωση και παροχέτευση υγρών από αυτούς. Ο καθορισμός της παρουσίας ή απουσίας κακοήθειας στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (ΜΘΛ) ονομάζεται **<<σταδιοποίηση μεσοθωρακίου>>** και είναι ζωτικής σημασίας για τον χειρισμό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, καθώς η καταλληλότητα για χειρουργείο σε αυτούς εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από την απουσία νόσου σε αυτήν την περιοχή (56,82).

Οι προσεγγίσεις για τη διερεύνηση της παρουσίας ή απουσίας κακοήθους προσβολής των ΜΘΛ περιλαμβάνουν την παθολογοανατομική εξέταση ιστού που έχει ληφθεί από το μεσοθωράκιο με τη χρήση επεμβατικών τεχνικών

(επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου) και την εκτίμηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των ΜΘΛ με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων (μη επεμβατική σταδιοποίηση μεσοθωρακίου) (37,82,83).

Η μη επεμβατική σταδιοποίηση περιλαμβάνει την Αξονική Τομογραφία (CT), την Τομογραφία εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) και την συνδυασμένη χρήση των PET και CT. Η CT παρέχει μια ανατομική απεικόνιση του μεσοθωρακίου. Λεμφαδένες με διάμετρο >1cm κατά τον βραχύ άξονα θεωρούνται παθολογικά διογκωμένοι. Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία της CT για τη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου είναι 55%,81%,58% και 87% αντίστοιχα (82,84). Οι πληροφορίες που παρέχει η PET, δεν σχετίζονται με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των διαφόρων ανατομικών δομών αλλά με τη μεταβολική συμπεριφορά των κυττάρων στους διάφορους ιστούς. Αποτελεί ανεκτίμητο εργαλείο για τον εντοπισμό εξωθωρακικών εστιών κακοήθειας ενώ είναι περισσότερο ακριβής από τη CT στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Η συνολική ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία είναι 80%, 75%, 75% και 91% αντίστοιχα

(64,82,85). Ψευδώς θετικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε οποιαδήποτε φλεγμονή οφειλόμενη σε λοίμωξη ή άλλη φλεγμονώδη διεργασία, ενώ ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε βλάβες <7-10mm αλλά και σε καλώς διαφοροποιημένους όγκους χαμηλής κακοήθειας, όπως τα τυπικά καρκινοειδή και ορισμένα αδενοκαρκινώματα (64,68,82). Η συνδυασμένη χρήση των κριτηρίων της CT και της PET κατατάσσει τους ΜΘΛ σε φυσιολογικούς (PET αρνητικοί <1cm) και παθολογικούς( PET αρνητικοί > 1cm ή PET θετικοί <1cm ή PET θετικοί >1cm). Κακοήθεια ανευρίσκεται σε ποσοστό έως 80% των PET-CT παθολογικών ΜΘΛ ενώ η πιθανότητα

κακοήθειας στους PET-CT φυσιολογικούς ΜΘΛ εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου και την παρουσία N1 νόσου. Ειδικότερα οι περιφερικοί όγκοι <3cm συνοδεύονται από μη-εμφανή N2 νόσο μόνο στο 4-6% των περιπτώσεων σε αντίθεση με τους κεντρικούς ή μεγαλύτερους (3-5cm) όγκους όπου το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 15% (68,85).

Οι ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές όπως ο ενδοβρογχικός υπέρηχος (EBUS-TBNA), μόνος ή σε συνδυασμό με την αναρρόφηση με βελόνη υπό ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS-b FNA), έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε δειγματοληψία βιοψίας στους περισσότερους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες εκτός από τους πάρα-αορτικούς και τους προ-αγγειακούς. Από την άλλη πλευρά, οι χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μεσοθωρακοσκόπησης, απαιτούν γενική αναισθησία και έχουν υψηλό εγχειρητικό κίνδυνο (71,79,84,86,87). Η EBUS-TBNA έχει δείξει υπεροχή σε σύγκριση με την CT και την PET-CT σε αρκετές μελέτες, καταγράφοντας ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (PPV) και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 89%, 100%, 100% και 91%, αντίστοιχα (88–91). Επιπλέον, ο συνδυασμένος ενδοβρογχικός υπέρηχος (EBUS/ EUS-b) αυξάνει τις διαγνωστικές τιμές ευαισθησίας και NPV σε 91% και 96% αντίστοιχα, καθιερώνοντας αυτήν την τεχνική σύμφωνα και με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, ως μία αξιόπιστη επιλογή για την αξιολόγηση του μεσοθωρακίου σε δυνητικά χειρουργήσιμους ασθενείς με MMΚΠ (71,92–99).

## 2. Σκοπός

Πρωταρχικός σκοπός αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η διαγνωστική αξία (ευαισθησία, ειδικότητα, θετική / αρνητική προγνωστική αξία και ακρίβεια) της PET-CT ποζιτρονικής απεικόνισης σε σύγκριση με τον συνδυασμένο ενδοσκοπικό υπέρηχο (EBUS-TBNA και EUS-b FNA) στην ανίχνευση κακοήθων ΜΘΛ, ασθενών με ΜΜΚΠ δυνητικά χειρουργήσιμου. Δευτερεύων σκοπός, ήταν να αξιολογήσουμε το βέλτιστο SUVmax διαχωριστικό όριο των ΜΘΛ και/ή πυλαίων λεμφαδένων με την υψηλότερη ειδικότητα/ διαγνωστική ακρίβεια.

## 3. Υλικό – Μέθοδοι

### 3.1 Σχεδιασμός της μελέτης/ Επιλογή ασθενών

Σε αυτήν την προοπτική μελέτη, καταγράψαμε 140 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο (n=12) ή ακτινολογικά ύποπτο (n =128) δυνητικά χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ (κλινικό στάδιο I-III) που παρουσιάστηκαν σε 2 διαφορετικές κλινικές (5<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> πνευμονολογική) του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία» από τον Δεκέμβριο του 2016 έως τον Αύγουστο του 2018. Όλοι τους υπεβλήθησαν είτε μόνο σε EBUS-TBNA, είτε σε συνδυασμό με EUS-b FNA, με τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ να είναι η κύρια ένδειξη της εξέτασης. Ιστολογικά επιβεβαιωμένοι ασθενείς με ΜΜΚΠ μέσω συμβατικής βρογχοσκόπησης ή διαθωρακικής αναρρόφησης με βελόνη (Transthoracic needle aspiration-TTNA)

παραπέμφθηκαν στο νοσοκομείο μας από άλλα κέντρα όπου η EBUS-TBNA δεν ήταν διαθέσιμη.

Πριν από την EBUS/EUS-b βροφχοσκόπηση υπήρχε διαθέσιμη μια CT θώρακος με σκιαγραφικό για την εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας του πρωτοπαθούς όγκου και την αξιολόγηση του μεγέθους των μεσοθωρακικών και/ή πυλαίων λεμφαδένων. Επιπλέον, η συνδυασμένη χρήση PET-CT στο ίδιο διαγνωστικό κέντρο και η CT εγκεφάλου ή εγκεφαλική απεικόνιση με σκιαστικό διενεργήθηκαν για την αξιολόγηση της υπερμεταβολικής δραστηριότητας των μεσοθωρακικών και/ή πυλαίων λεμφαδένων και τον αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων. Λεμφαδένες με βραχύ άξονα  $>1\text{cm}$  σε CT και  $\text{SUV max} \geq 2,5$  σε PET-CT ερμηνεύθηκαν ως ύποπτοι για κακοήθεια. Τα αποτελέσματα από την CT θώρακος και την PET-CT (μέγεθος λεμφαδένων και τιμή  $\text{SUVmax}$ ) συγκρίθηκαν με τα ιστολογικά αποτελέσματα που ελήφθησαν από τη διαδικασία EBUS/EUS-b. Σε ασθενείς με EBUS/EUS-b μη-εμφανή N2/N3 νόσο, συνεστήθη περαιτέρω χειρουργική διερεύνηση (μεσοθωρακοσκόπηση και/ή θωρακοτομή). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδας, σύμφωνα με τον ιστολογικό τύπο. Το κλινικό στάδιο (c TNM) σύμφωνα με την PET-CT και την EBUS/EUS-b εξέταση και το τελικό στάδιο (p TNM) σύμφωνα με την EBUS/EBUS-b εξέταση και τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα, καθορίστηκαν σύμφωνα με την τελευταία 8η αναθεωρημένη TNM ταξινόμηση (7).

Ασθενείς που δεν ήταν σε θέση να υποστούν χειρουργική επέμβαση στον πνεύμονα λόγω σοβαρής καρδιοαναπνευστικής νόσου, ασθενείς με όγκο Pancoast, με προσβολή των υπερκλείδιων λεμφαδένων (N3 νόσος), με πρωτοπαθή όγκο T3 ή T4 με διείσδυση στο μεσοθωράκιο ή παρουσία



μεταστατικής νόσου M1, καθώς και ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, λεμφοϋπερπλαστικές κακοήθειες ή άλλες αιτίες λεμφαδενοπάθειας μεσοθωρακίου (σαρκοείδωση, φυματίωση, εξωθωρακική νεοπλασματική διήθηση) αποκλείστηκαν από την μελέτη.

Η προοπτική αυτή μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του ΝΝΘΑ (αριθμός πρωτοκόλλου 23960 / 02.12.16) ενώ ελήφθη έντυπο συγκατάθεσης από όλους τους ασθενείς.

### 3.2 Τεχνική ανάλυση της EBUS-TBNA/ EUS-b FNA εξέτασης

Η εξέταση EBUS-TBNA πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα εύκαμπτο κυρτό βρογχοσκόπιο υπερήχων (BF-UC180F, OLYMPUS, Τόκιο, Ιαπωνία). Όλες οι EBUS-TBNA και EUS-b FNA βρογχοσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν με ασθενείς σε ύπτια θέση υπό συνειδητή καταστολή (μιδαζολάμη και φεντανύλη). Πραγματοποιήθηκε συστηματική αξιολόγηση του μεσοθωρακίου μέσω του EBUS βρογχοσκοπίου, ενώ έγινε και καταγραφή της διαμέτρου του βραχύ άξονα κάθε ορατού λεμφαδενικού σταθμού. Έγινε δειγματοληψία κάθε λεμφαδένα με βραχύ άξονα  $\geq 5\text{mm}$  χρησιμοποιώντας την ειδική EBUS-TBNA 21-G (gauge) βελόνη, ενώ έγιναν τουλάχιστον τρεις αναρροφήσεις ανά λεμφαδένα. Πάρθηκαν δειγματοληψίες πρώτα από την N3 λεμφαδενική ομάδα (ετερόπλευροι σταθμοί) και ακολούθησαν η N2 (ομόπλευροι ΜΘΛ) και N1(ομόπλευροι πυλαίοι) έτσι ώστε να αποφευχθεί η πιθανή υπερσταδιοποίηση μέσω της διασταυρούμενης μόλυνσης των δειγμάτων.

Η EUS-b FNA εξέταση πραγματοποιήθηκε εισάγοντας το EBUS βρογχοσκόπιο μέσω του στόματος στον οισοφάγο. Ένα ή περισσότερα από

τα ακόλουθα ευρήματα ήταν ο κύριος λόγος για την εκτέλεση της τεχνικής EUS-b FNA: 1) λεμφαδένες μη προσβάσιμοι ή τεχνικά δύσκολο να προσπελαστούν μέσω της EBUS-TBNA, όπως ο αριστερός κατώτερος παρατραχειακός (4L), ο παρα-οισοφαγικός (8) και οι λεμφαδένες του πνευμονικού συνδέσμου (9), 2) ασθενείς ακατάλληλοι για βρογχοσκόπηση, 3) ασθενείς που η EBUS-TBNA δεν ήταν εφικτή λόγω υποξαιμίας, υπερβολικού βήχα ή αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης.

Μετά τη δειγματοληψία, το υλικό εντός της βελόνης στρώθηκε πάνω σε γυάλινες αντικειμενοφόρες πλάκες και σταθεροποιήθηκε σε 95% αλκοόλη ενώ χρωματίστηκε με αιματοξυλίνη & ηωσίνη (H & E) και Παπανικολάου. Οι πυρήνες ιστών που ελήφθησαν από την EBUS-TBNA εξέταση σταθεροποιήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10% και χρωματίστηκαν χρησιμοποιώντας H & E. Η ταχεία επιτόπια αξιολόγηση (Rapid on-site examination-ROSE) δεν ήταν διαθέσιμη στο κέντρο μας.

### 3.3 Θεραπεία

Ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη N2/N3 νόσο μέσω της EBUS/EUS-b βρογχοσκόπησης παραπέμφθηκαν στην ογκολογική κλινική του ιδρύματός μας ή σε άλλα ιδρύματα για έναρξη εισαγωγικής χημειοθεραπείας με ή χωρίς ριζική ακτινοθεραπεία. Όσον αφορά τους δυνητικά εγχειρήσιμους ασθενείς με μη ιστολογική επιβεβαίωση N2/N3 νόσου μετά από θωρακική ενδοσκόπηση, συνεστήθη ανοιχτή θωρακοτομή ή Video-υποβοηθούμενη (VATS) λοβεκτομή με πλήρη σύστοιχο λεμφαδενικό καθαρισμό.

### 3.4 Στατιστική Ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney.

Για τη συμφωνία ως προς το κλινικό και τελικό στάδιο υπολογίστηκε ο συντελεστής tau του Kendall, ενώ για τη συμφωνία ως προς το κλινικό και τελικό στάδιο λεμφαδένων υπολογίστηκε το kappa του Cohen. Η συμφωνία θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής είναι μέχρι 0,4, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,41 έως 0,6, υψηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,61 έως 0,80 και πολύ υψηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης είναι μεγαλύτερος από 0,8.

Για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του SUV max και του μεγέθους για τη διάγνωση από την ιστολογική χρησιμοποιήθηκε ROC καμπύλη από τις οποία υπολογίστηκε η επιφάνεια (AUC) με το 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της (95%CI). Επίσης, μέσω της ROC ανάλυσης βρέθηκαν για αυτά τα βέλτιστα σημεία (optimal cut-off) για την πρόγνωση της διάγνωσης από την ιστολογική. Για αυτό το σημείο υπολογίστηκε η ευαισθησία (Se), η ειδικότητα (Sp), η αρνητική (NPV) και θετική προγνωστική αξία.(PPV).

Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

## **4. Αποτελέσματα**

### **4.1 Βασικά χαρακτηριστικά και σχεδιασμός της μελέτης**

Εκατό σαράντα ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ( $n = 12$ ) ή ακτινολογικά ύποπτο ( $n = 128$ ) ΜΜΚΠ εντάχθηκαν αρχικά στη μελέτη από τον Δεκέμβριο του 2016 έως τον Αύγουστο του 2018. Δέκα στους 140 ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη μετά την διενέργεια EBUS/EUS-b λόγω της διάγνωσης μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα ( $n = 7$ ) ή άλλων καλοήθων νόσων, όπως η σαρκοείδωση και η φυματίωση ( $n = 3$ ). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Ο σχεδιασμός της μελέτης παρουσιάζεται στην εικόνα 1. Η συνδυασμένη PET-CT απεικόνιση πριν από την EBUS/EUS-b εξέταση χαρακτήρισε το 9,3% των ασθενών ως κλινικό στάδιο I, το 10,8% ως στάδιο II και το 80% των ασθενών ως στάδιο III, ενώ ήταν ενδεικτική N2/N3 νόσου σε 97 ασθενείς (74,6%). Η μέση τιμή πρόσληψης SUVmax των καταγεγραμμένων υπερμεταβολικών λεμφαδένων ( $n = 359$ ) ήταν 6,03 (SD = 5,40) (Πίνακας 2). Το μέσο μέγεθος (βραχύς άξονας) των λεμφαδένων που καταγράφηκαν τόσο από τη CT θώρακα όσο και από το EBUS/EUS-b ήταν 1cm ( με εύρος 0,7-1,40cm) (Πίνακας 3 & 4). Η EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση, οδήγησε στη διάγνωση ΜΜΚΠ το 62,3% των ασθενών της μελέτης (81/130). Το αδενοκαρκίνωμα ήταν η τελική διάγνωση στο 58,5% των ασθενών της

μελέτης, το πλακώδες καρκίνωμα στο 35,4% και το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα [NSCLC-Non Otherwise Specified (NOS)] στο 6,2% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς ταξινομήθηκαν τελικά ως στάδιο III (43% IIIA, 13,2% IIIB, 1,7% IIIC). Παθολογική επιβεβαίωση N2/N3 νόσου μέσω της EBUS/EUS-b τεχνικής και των μετεγχειρητικών ιστολογικών αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε στο 52,9% των ασθενών.

#### 4.2 EBUS-TBNA/EUS-b FNA τεχνικά χαρακτηριστικά

Δειγματοληψία μέσω της βελόνης EBUS πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 300 λεμφαδένων (272 μέσω EBUS-TBNA και 28 μέσω EUS-b FNA). Ο πίνακας 1 δείχνει ότι οι συχνότερες θέσεις δειγματοληψίας λεμφαδένων ήταν ο υποτροπιδικός (7), ο δεξιός κατώτερος παρατραχειακός (4R), ο δεξιός πυλαίος (10-11R) και ο αριστερός κατώτερος παρατραχειακός (4L) σε ποσοστό 71,5%, 50%, 47,7% και 29, 2% αντίστοιχα. Η EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση ήταν ενδεικτική N2/N3 νόσου στο 46,2% των ασθενών της μελέτης (60/130). Στους υπόλοιπους 70 ασθενείς, προτάθηκε περαιτέρω χειρουργική διερεύνηση. Από αυτούς, σε 9 ασθενείς δεν πραγματοποιήθηκε χειρουργική επαλήθευση είτε λόγω άρνησης των ασθενών (n = 5), είτε λόγω απώλειας παρακολούθησης (n = 4) και ως εκ τούτου αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η EBUS/EUS-b τεχνική σε σύγκριση με τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα ως προς την ανίχνευση διήθησης ΜΘΛ ανέδειξε τέσσερις ψευδώς αρνητικές περιπτώσεις. Όλες τους αφορούσαν αδenoκαρκίνωμα στον ιστολογικό υπότυπο. Επιπλέον, η EBUS/EUS-b τεχνική επιβεβαίωσε την απροσδόκητη διήθηση ΜΘΛ σε 3/33 PET-CT απεικονίσεις με φυσιολογικό ΜΣΘ (2 περιπτώσεις με αδenoκαρκίνωμα και 1 με καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων). Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπλοκές κατά την περίοδο της

μελέτης όσον αφορά τον πνευμοθώρακα ή παρουσία κλινικά σημαντικής αιμορραγίας.

#### 4.3 Συσχέτιση του SUVmax από την PET-CT απεικόνιση με την διάγνωση από την EBUS/EUS-b εξέταση.

Η μέση τιμή SUVmax από την PET-CT όλων των κακοήθων λεμφαδένων ήταν 7,46 (SD = 5,54), ενώ η μέση τιμή SUVmax όλων των καλοήθων λεμφαδένων ήταν 2,99 (SD = 5,15) ( $p < 0,001$ ) (Πίνακας 5). Ο πίνακας 6 περιγράφει τα ποσοστά διάγνωσης των ασθενών με EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση στους διάφορους λεμφαδενικούς σταθμούς αλλά και στο σύνολο των λεμφαδένων, ανάλογα με το αν οι τιμές SUV max από την PET-CT ήταν άνω ή κάτω του 2,5. Αυτά τα αποτελέσματα έδωσαν για τιμή SUVmax  $\geq 2,5$  ευαισθησία 82%, ειδικότητα 43,7%, PPV 53,7%, NPV 75,3% και ακρίβεια 60,7%.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ROC ανάλυσης (Εικόνα 2) το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της SUVmax τιμής με την υψηλότερη ειδικότητα/ακρίβεια για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων μέσω της EBUS/EUS-b βρογχοσκόπησης ήταν το 4,95 με ευαισθησία 68,4%, ειδικότητα 87,4%, 81,3% PPV, 77,7% NPV και ακρίβεια 79%. Η περιοχή AUC ήταν 0,69 (95% CI: 0,73-0,84,  $p < 0,001$ ).

#### 4.4 Συσχέτιση του μεγέθους(βραχύς άξονας) των λεμφαδένων από την CT Θώρακος και την EBUS/EUS-b εξέταση με την διάγνωση από την EBUS/EUS-b εξέταση.

Η διάμεση τιμή του μεγέθους (βραχύς άξονας) όλων των κακοήθων λεμφαδένων τόσο από την CT Θώρακος όσο και από την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση ήταν 1,2cm (με εύρος 1-1,6cm), ενώ η διάμεση τιμή όλων των καλοήθων λεμφαδένων ήταν 0,9cm (με εύρος 0,7-1,2) ( $p < 0,001$ ). (Πίνακας 7 & 8). Ο πίνακας 9 περιγράφει τις διαγνωστικές τιμές του μεγέθους ( $> 1\text{cm}$ ) που προέρχονται τόσο από την CT όσο και από το EBUS/EUS-b εξέταση για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων.

#### 4.5 Συμφωνία κλινικού σταδίου (από PET-CT απεικόνιση και EBUS/EUS-B εξέταση) έναντι τελικού παθολογοανατομικού σταδίου

Η PET-CT απεικόνιση συσχετίστηκε με 71,9% συμφωνία μεταξύ κλινικού και τελικού παθολογοανατομικού σταδίου (συντελεστής Tau 0,52,  $p < 0,001$ ) (Πίνακας 10). Η EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση συσχετίστηκε με συμφωνία 97,5% (συντελεστής Tau 0,94,  $p < 0,001$ ) (Πίνακας 11). Επιπλέον, υπήρξε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ της EBUS/EUS-b και της επιβεβαίωσης της N-νόσου (96,7%, kappa 0,93,  $p < 0,001$ ) και φτωχή συμφωνία μεταξύ PET-CT και παθολογικής επιβεβαίωσης της N-νόσου (71,9 %, kappa 0,37,  $p < 0,001$ ). (πίνακες 12&13). Η EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση κατάφερε να υποσταδιοποιήσει τη νόσο σε 40 ασθενείς (30,8%) και να υπερσταδιοποιήσει τη νόσο σε 4 περιπτώσεις (3,1%).

#### 4.6 Συγκριτική διαγνωστική ακρίβεια του συνδυασμένου EBUS/EUS-b και της συνδυασμένης PET-CT εξέτασης στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου.

Ο πίνακας 14 περιγράφει τη διαγνωστική αξία της συνδυασμένης PET-CT απεικόνισης και της EBUS/EUS-b εξέτασης στην ανίχνευση κακοήθων ΜΘΛ τόσο στο συνολικό δείγμα όσο και βάσει των διαφορετικών ιστολογικών τύπων καρκινώματος. Η EBUS/EUS-b εξέταση παρουσίασε ευαισθησία, ειδικότητα, PPV, NPV και ακρίβεια 93,8%, 100%, 100%, 93,4% και 96,69% αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για την PET-CT ήταν 92,2%, 43,9%, 64,8%, 83,3% και 72,72%. Με βάση την ιστολογική ανάλυση υπο-ομάδων, η EBUS / EUS-b βρογχοσκόπηση κατέγραψε ευαισθησία 91,1% και NPV 86,2% για το αδενοκαρκίνωμα και από κοινού 100% ευαισθησία και NPV για το πλακώδες καρκίνωμα. Αντίστοιχα, η PET-CT έδειξε ευαισθησία 91,1% και NPV 75% για το αδενοκαρκίνωμα και 93,3% ευαισθησία και 90,9% PPV για το πλακώδες καρκίνωμα.

## **5. Συζήτηση**

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στο κεντρικό βρογχολογικό εργαστήριο του ΝΝΘΑ" Η ΣΩΤΗΡΙΑ" που θεωρείται κέντρο αναφοράς διενέργειας EBUS στην Ελλάδα, αποδεικνύοντας ότι η συνδυασμένη EBUS / EUS-b τεχνική έχει καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στη σταδιοποίηση του ΜΣΘ ασθενών με ΜΜΚΠ σε σύγκριση με την PET-CT απεικόνιση.



Τα ποσοστά ευαισθησίας ήταν παρόμοια. Ωστόσο, η ειδικότητα του EBUS/EUS-b για κακοήθεια ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη της PET-CT. Η PPV του EBUS/EUS-b για κακοήθεια ήταν υψηλότερη από αυτή της PET-CT, ενώ η NPV και των δύο μεθόδων ήταν παρόμοια.

Στην παρούσα μελέτη, το EBUS/EUS-b επιβεβαίωσε απροσδόκητη διήθηση ΜΘΛ σε 3/33 PET-CT απεικονίσεις με αρνητικό ΜΣΘ (2 περιπτώσεις με αδеноκαρκίνωμα και 1 με καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων). Αυτά τα αποτελέσματα ευθυγραμμίζονται με τις υπάρχουσες δημοσιευμένες μελέτες (71,82) που υποστηρίζουν τη θεωρία ότι η EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση έχει μεγάλη δυναμική ακόμη και σε ασθενείς χωρίς παθολογική πρόσληψη FDG στο μεσοθωράκιο σε PET-CT απεικόνιση.

Η μελέτη μας, παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες (46,89,90,93,95,98–101). Συγκεκριμένα, η αναφερόμενη ευαισθησία και ειδικότητα της συνδυασμένης PET-CT απεικόνισης για την πρόβλεψη κακοήθων ΜΘΛ κυμαινόταν από 61 έως 89% και από 59 έως 96%, αντίστοιχα (64,82,84,93,102). Στη μελέτη μας, η ευαισθησία ήταν 92,2% και η ειδικότητα 43,9%. Η υψηλή ευαισθησία της συνδυασμένης PET-CT στην παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποδοθεί στον σχεδιασμό της μελέτης (33/130 περιπτώσεις PET-CT απεικόνισης χωρίς παθολογική FDG πρόσληψη στο μεσοθωράκιο). Η χαμηλή ειδικότητα της PET-CT στη μελέτη μας καθώς και σε άλλες μελέτες ίσως οφείλεται στα υψηλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Στη μελέτη μας, τα ποσοστά των ψευδώς αρνητικών (8%) και τα ποσοστά των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (31%) ήταν παρόμοια με τα ποσοστά από προηγούμενες μελέτες που κυμαίνονταν από 5-7% και 16- 22%, αντίστοιχα.

Όσον αφορά τη διαγνωστική αξία του μεγέθους των λεμφαδένων στην CT θώρακα, τα αποτελέσματά μας είναι συγκρίσιμα με αυτά από προηγούμενα δεδομένα που δείχνουν ότι λεμφαδένες με βραχύ άξονα  $>1\text{cm}$  είχαν 55% ευαισθησία, 81% ειδικότητα, 58% PPV και 87% NPV να είναι κακοήθεις (82,84). Επομένως, τα ευρήματά μας επιβεβαιώνουν περαιτέρω τα υπάρχοντα δεδομένα ότι η CT θώρακος είναι κατώτερη από την συνδυασμένη PET-CT απεικόνιση για την ανίχνευση κακοήθων ΜΘΛ (56,82). Στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό ψευδώς αρνητικών περιπτώσεων (21%) με μέγεθος λεμφαδένων  $<1\text{cm}$  ήταν παρόμοιο με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες (82,103,104). Αυτό αποδεικνύει ότι σε όλους τους λεμφαδενικούς σταθμούς με διαστάσεις  $\geq 5\text{mm}$  πρέπει να γίνεται δειγματοληψία και ειδικότερα στις θέσεις 4L, 7 και 4R και εφόσον είναι γνωστό ότι ο ΜΜΚΠ είναι αδενικού τύπου (71,105).

Τα δεδομένα που προέκυψαν από τη βιβλιογραφία έδειξαν ότι η τιμή SUVmax  $\geq 2,5$  στην PET-CT απεικόνιση είχε ευαισθησία, ειδικότητα, PPV, και NPV 80%, 88%, 75% και 91% αντίστοιχα για την ανίχνευση κακοήθειας στους λεμφαδένες (82). Στη μελέτη μας, η τιμή SUVmax  $\geq 2,5$  είχε 82% ευαισθησία, 43,7% ειδικότητα, 53,7% PPV, 75,3% NPV και 60,7% αντίστοιχα. Επιπλέον, βρήκαμε μέσω της ROC ανάλυσης την τιμή 4,95 ως το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της SUVmax τιμής με την υψηλότερη ακρίβεια για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων μέσω της EBUS/EUS-b τεχνικής. Αυτό το εύρημα είναι σε συνάρτηση με προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της SUVmax τιμής να κυμαίνεται από 4 έως 5,3 (67,106).

Τέλος, η θωρακική υπερηχοτομογραφία κατάφερε να σταδιοποιήσει το ΜΜΚΠ με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση με τη συνδυασμένη PET-CT απεικόνιση.

Το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ του κλινικού σταδίου από την EBUS/EUS-b τεχνική και του τελικού παθολογοανατομικού στάδιο ήταν πολύ υψηλό, ενώ η αντίστοιχη ποσοστιαία συμφωνία με την PET-CT ήταν μέτρια. Είναι σημαντικό ότι η EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση κατάφερε να υποσταδιοποιήσει τη νόσο σε 40 ασθενείς (30,8%).

Η μελέτη μας θα πρέπει να εκτιμηθεί στο πλαίσιο ορισμένων περιορισμών. Αρχικά, η ετερογένεια του πληθυσμού της μελέτης μας, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς από κλινικό στάδιο I έως και στάδιο III, μπορεί να επηρέασε τα διαγνωστικά ποσοστά. Δεύτερον, η εξέταση ROSE δεν ήταν διαθέσιμη στο κέντρο μας, κάτι που μπορεί να είναι σημαντικό ως προς την αξιολόγηση της ποιότητας του αναρροφώμενου υλικού, αν και ούτε βελτιώνει τη διαγνωστική απόδοση ούτε μειώνει το χρόνο της τεχνικής. Τέλος, η χρησιμότητα του ενδοσκοπικού υπερήχου EUS-b FNA περιορίστηκε μόνο σε λεμφαδένες που δεν ήταν προσβάσιμοι ή ήταν τεχνικά δύσκολο να προσπελαστούν μέσω της EBUS-TBNA. Από την άλλη πλευρά, αυτά είναι ζητήματα που χαρακτηρίζουν μια πραγματική προοπτική μελέτη. Καταφέραμε να παρουσιάσουμε αποτελέσματα από μια μεγάλη κοόρτη ασθενών με ελάχιστα δεδομένα να λείπουν και αυτό παρέχει σημαντική συνέπεια στα ευρήματα που παρουσιάζονται.

## **6. Συμπεράσματα**

Η προοπτική μας μελέτη έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες δημοσιευμένες διεθνείς μελέτες που επιβεβαιώνουν ότι ο συνδυασμένος ενδοβρογχικός/ενδοσκοπικός υπέρηχος (EBUS/EUS-b) είναι μια ακριβής,

ασφαλής, ελάχιστα επεμβατική μέθοδος που παρέχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη σταδιοποίηση του ΜΣΘ ασθενών με δυνητικά χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ συγκριτικά με την PET-CT απεικόνιση. Επομένως, σύμφωνα και με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, η συνδυασμένη EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση μετά από PET-CT απεικόνιση, πρέπει να προηγείται πριν από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση.

Φαίνεται και από τη μελέτη μας ότι η χαμηλή ειδικότητα της PET-CT στη σταδιοποίηση του ΜΣΘ καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη την εξέταση όχι τόσο για τη σταδιοποίηση του ΜΣΘ αλλά κυρίως για τον αποκλεισμό κάποιας εξωθωρακικής εντόπισης.

Λόγω της χαμηλής διαγνωστικής αξίας τόσο από την CT όσο και την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων > 1cm ως προς τον βραχύ άξονα, επιβεβαιώνεται και στην μελέτη μας η ανάγκη δειγματοληψίας όλων των λεμφαδένων με μέγεθος >5mm. Αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία κακοήθους διήθησης ΜΣΘ λεμφαδένα στην PET-CT και μάλιστα από αδενοκαρκίνωμα, σε έδαφος αρνητικής EBUS/EUS-b βρογχοσκόπησης, συνίσταται περαιτέρω έλεγχος για επιβεβαίωση με μεσοθωρακοσκόπηση.

Τέλος, παρόλο που τεκμηριώσαμε μέσα από τη μελέτη μας ότι η τιμή SUVmax 4,95 θεωρείται το βέλτιστο διαχωριστικό όριο με την υψηλότερη ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια, η τιμή SUVmax  $\geq 2,5$  παραμένει έως και σήμερα ένα ασφαλέστερο και πιο πρακτικό διαχωριστικό όριο στην καθημερινή κλινική πρακτική, ώστε να μην οδηγήσουμε κάποιον ασθενή σε μια αχρείαστη θωρακοτομή. Άποψη μας ότι το βέλτιστο διαχωριστικό όριο

SUVmax 4,95 μπορεί να έχει εφαρμογή στις περιπτώσεις αυτές ασθενών με ισχυρή κλινική υποψία κακοήθους διήθησης ΜΣΘ επί αρνητικής EBUS βρογχοσκόπησης, για το αν θα πρέπει να προχωρήσουμε σε μεσοθωρακοσκόπηση ή σε απευθείας θωρακοτομή, παρ'όλα αυτά χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες που να το υποστηρίξουν.

**Πίνακας 1:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

	N (%)
<b>Ηλικία, μέση (SD)</b>	67,6 (7,6)
<b>Φύλο</b>	
Άνδρας	97 (74,6)
Γυναίκα	33 (25,4)
<b>Κάπνισμα</b>	119 (91,5)
<b>Κλινικό στάδιο</b>	
IA	
PET/CT	8 (6,2)
EBUS/EUS-b	21 (16,2)
IB	
PET/CT	4 (3,1)
EBUS/EUS-b	10 (7,7)
IIA	
PET/CT	3 (2,3)
EBUS/EUS-b	11(8,5)
IIB	
PET/CT	11 (8,5)
EBUS/EUS-b	21 (16,2)
IIIA	
PET/CT	63 (48,5)
EBUS/EUS-b	51 (39,2)
IIIB	
PET/CT	37 (28,5)
EBUS/EUS-b	14 (10,8)
IIIC	
PET/CT	4 (3,1)
EBUS/EUS-b	2(1,5)
<b>Λεμφαδενικό στάδιο</b>	
N0	
PET/CT	19 (14,6)
EBUS/EUS-b	59 (45,4)
N1	
PET/CT	14 (10,8)
EBUS/EUS-b	11 (8,5)
N2	
PET/CT	62 (47,7)
EBUS/EUS-b	46 (35,4)
N3	
PET/CT	35 (26,9)
EBUS/EUS-b	14 (10,8)

### **Πίνακας 1. Συνεχίζεται**

#### **Τελική διάγνωση**

Αδενοκαρκίνωμα	76 (58,5)
Πλακώδες καρκίνωμα	46 (35,4)
NSCLC-NOS	8 (6,2)

#### **Τελικό στάδιο**

I	26 (21,5)
II	25 (20,7)
III	70 (57,9)

Μάζα SUV max (PET/CT), διάμεση (IQR)

13.5 (7,7 - 18)

Μέγεθος(βραχύς άξονας)

λεμφαδένων σε cm(PET/CT),  
διάμεση (IQR)

1 (0,8 – 1,3)

Μέγεθος(βραχύς άξονας)

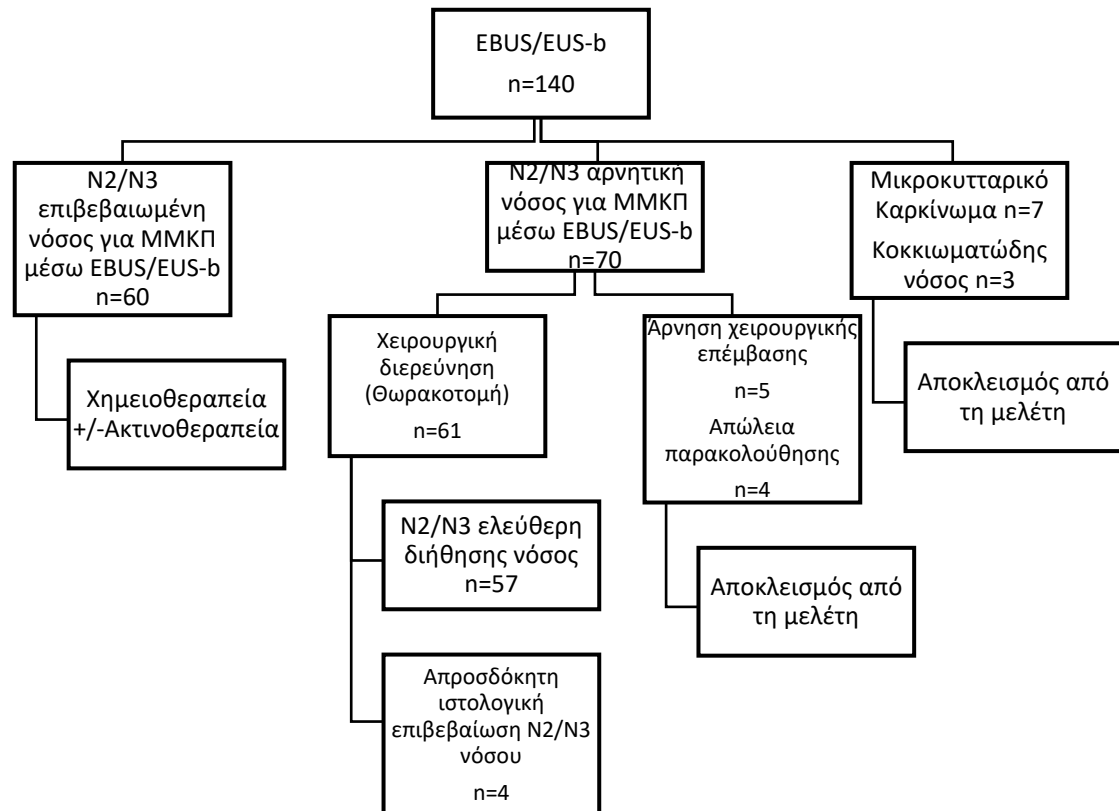
λεμφαδένων σε cm (EBUS/EUS-b),  
διάμεση (IQR)

1 (0,7 – 1,4)

#### **Θέση δειγματοληψίας λεμφαδένων**

LN10-11R	62 (47,7)
LN4R	65 (50)
LN7	93 (71,5)
LN2R	2 (1,5)
LN2L	2 (1,5)
LN4L	38 (29,2)
LN10-11L	36 (27,7)
LN8-9	2 (1,5)

**Εικόνα 1:** Το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη





**Πίνακας 2:** Καταγράφονται οι τιμές SUVmax από την PET-CT απεικόνιση ανά λεμφαδενικό σταθμό αλλά και στο σύνολο των λεμφαδένων, καθώς και το ποσοστό των λεμφαδένων με SUVmax  $\geq$  2,5.

SUV Max από PET-CT	N	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	$\geq 2,5$	
				N	%
LN10-11R	77	5,73 (6,1)	3,8 (3 – 6,8)	63	81,8
LN4R	72	4,7 (4,65)	3,6 (0 – 6,55)	49	68,1
LN7	93	4,2 (4,49)	3,6 (0 – 6,6)	56	60,2
LN2R	16	5,86 (2,39)	5,3 (4,2 – 6,95)	16	100,0
LN2L	6	8,65 (6,15)	6,35 (4 – 14,6)	6	100,0
LN4L	41	5,12 (5,12)	3,9 (2,2 – 7,3)	30	73,2
LN10-11L	50	5,25 (7,38)	3,9 (1 – 6,13)	37	74,0
LN8-9	4	4,38 (3,2)	5,05 (2,1 – 6,65)	3	75,0
MASS	127	13,79 (6,88)	13,5 (7,7 – 18)	126	99,2
Σύνολο λεμφαδένων	359	6,03 (5,40)	4,00 (0.00 – 7,20)	260	72,4

**Πίνακας 3:** Καταγράφονται οι τιμές του μεγέθους σε cm (βραχύς άξονας) των λεμφαδένων από την CT ανά λεμφαδενικό σταθμό αλλά και συνολικά καθώς και το ποσοστό των λεμφαδένων με μέγεθος > 1cm.

Μέγεθος σε cm (βραχύς άξονας) από την PET/CT	N	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	>1	
				N	%
LN10-11R	57	1,13 (0,47)	1 (0,8 – 1,2)	22	38,6
LN4R	52	1,14 (0,36)	1 (0,85 – 1,3)	22	42,3
LN7	62	1,17 (0,4)	1 (0,9 – 1,4)	27	43,5
LN2R	10	0,96 (0,22)	0,95 (0,8 – 1)	1	10,0
LN2L	4	1,18 (0,43)	1,15 (0,8 – 1,55)	2	50,0
LN4L	33	1,11 (0,35)	1 (0,8 – 1,3)	16	48,5
LN10-11L	32	1,18 (0,51)	1 (0,8 – 1,45)	13	40,6
LN8-9	1	1,3 (-)	1,3 (1,3 – 1,3)	1	100,0
MASS	127	3,86 (1,99)	3,5 (2,4 – 5)	123	96,9
Σύνολο λεμφαδένων	251	1,10 (0,4)	1,00 (0,80 – 1,30)	104	41,4

**Πίνακας 4:** Καταγράφονται οι τιμές του μεγέθους σε cm (βραχύς άξονας) των λεμφαδένων κατά την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση ανά λεμφαδενικό σταθμό αλλά και συνολικά, καθώς και το ποσοστό των λεμφαδένων με μέγεθος > 1cm.

Μέγεθος σε cm(βραχύς άξονας) από το EBUS/EUS-b	N	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	>1	
				N	%
LN10-11R	70	1,11 (0,42)	1,05 (0,8 – 1,5)	35	50,0
LN4R	75	1,07 (1,02)	0,9 (0,7 – 1,27)	26	34,7
LN7	96	1,25 (0,49)	1,1 (0,9 – 1,7)	55	57,3
LN2R	3	1 (0,26)	0,9 (0,8 – 1,3)	1	33,3
LN2L	2	1,45 (0,07)	1,45 (1,4 – 1,5)	2	100,0
LN4L	47	0,86 (0,4)	0,8 (0,6 – 1)	11	23,4
LN10-11L	40	0,98 (0,4)	0,8 (0,7 – 1,2)	11	27,5
LN8-9	3	1,2 (0,1)	1,2 (1,1 – 1,3)	3	100,0
MASS	21	2,55 (1,03)	2,6 (1,8 – 3,55)	19	90,5
Σύνολο	336	1,09 (0,63)	1,00 (0,70 - 1,40)	144	42,9

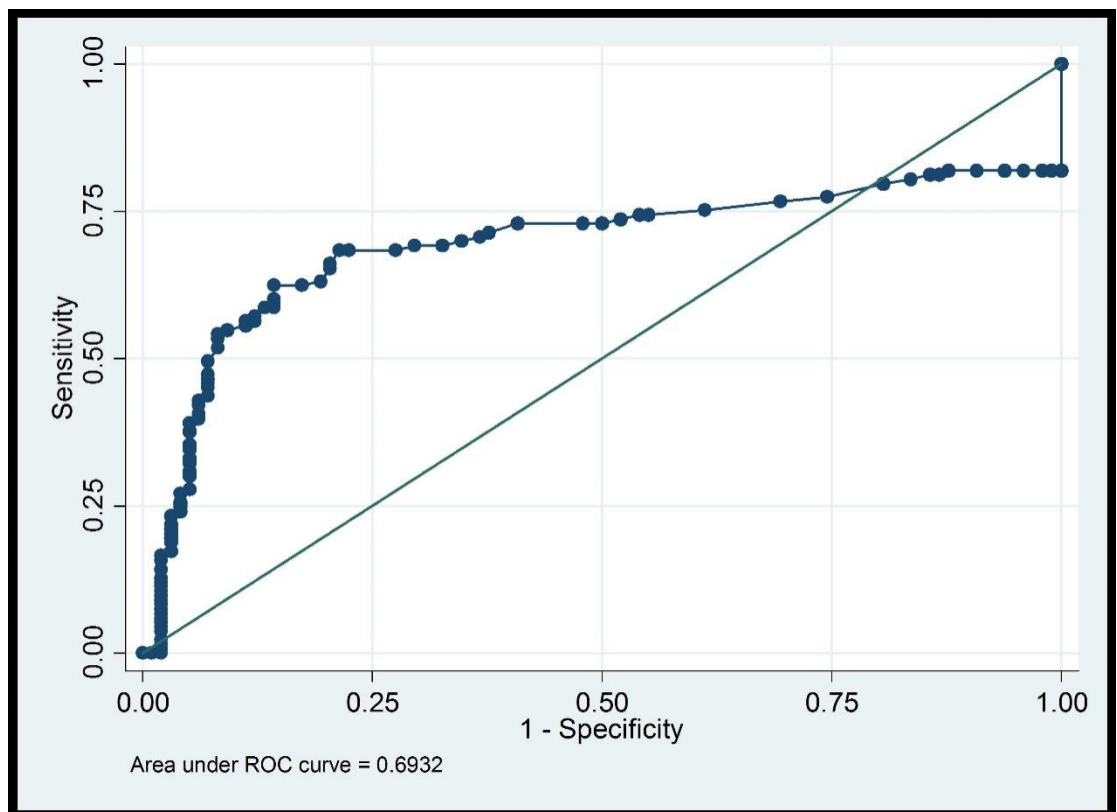
**Πίνακας 5:** Καταγράφονται οι τιμές SUVmax από την PET-CT απεικόνιση ανά λεμφαδενικό σταθμό αλλά και στο σύνολο των λεμφαδένων ανάλογα με το αν βγήκε ή όχι διάγνωση από την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση.

SUV Max από PET-CT	Διάγνωση από EBUS/EUS-b				P Mann-Whitney test
	Ναι		Όχι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
LN10-11R	7,87 (6,76)	6,7 (3,8 — 9,8)	4,34 (6,12)	3,5 (1,7 — 4,2)	0,003
LN4R	7,33 (5,15)	6,8 (3,5 — 10,7)	1,94 (2,23)	0 (0 — 4,4)	<0,001
LN7	6,66 (5,22)	7,2 (0 — 9,9)	2,08 (2,15)	2,3 (0 — 4)	<0,001
LN2R	9,1 (-)	9,1 (9,1 — 9,1)	5 (-)	5 (5 — 5)	-
LN2L	11,4 (9,05)	11,4 (5 — 17,8)	-	-	-
LN4L	9,32 (6,42)	8,9 (7,3 — 10,8)	3,04 (2,97)	3 (0 — 4,5)	<0,001
LN10-11L	7,09 (4,22)	7,7 (5,3 — 10,6)	4,17 (10,18)	3,2 (0 — 4,1)	0,002
LN8-9	7,4 (-)	7,4 (7,4 — 7,4)	-	-	-
MASS	16,34 (8,64)	17,2 (8,6 — 22)	12,75 (13,08)	12,75 (3,5 — 22)	0,549
Σύνολο λεμφαδένων	7,46 (5,54)	7,30 (3,60 — 10,40)	2,99 (5,15)	3,10 (0,00 — 4,10)	<0,001

**Πίνακας 6:** Καταγράφεται η διαγνωστική αξία της PET-CT απεικόνισης ανά λεμφαδενικό σταθμό αλλά και στο σύνολο των λεμφαδένων για τιμή SUVmax  $\geq 2,5$

		Διάγνωση από EBUS/EUS-b				p <sup>++</sup>	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV <sup>1</sup> (%)	NPV <sup>2</sup> (%)	Ακρίβεια (%)
		Ναι		Όχι							
		N	%	N	%						
LN10-11R	<2,5	4	28,6	10	71,4	0,308	84,0	27,0	43,8	71,4	50,0
	≥2,5	21	43,8	27	56,3						
LN4R	<2,5	6	27,3	16	72,7	0,002	82,9	53,3	67,4	72,7	69,2
	≥2,5	29	67,4	14	32,6						
LN7	<2,5	11	29,7	26	70,3	0,009	74,4	52,0	57,1	70,3	62,4
	≥2,5	32	57,1	24	42,9						
LN2R	<2,5	0	0,0	0	0,0	-	100,0	0,0	50,0	-	50,0
	≥2,5	1	50,0	1	50,0						
LN2L	<2,5	0	0,0	0	0,0	-	100,0	-	100,0	-	100,0
	≥2,5	2	100,0	0	0,0						
LN4L	<2,5	1	9,1	10	90,9	0,060 <sup>+</sup>	92,3	40,0	44,4	90,9	57,9
	≥2,5	12	44,4	15	55,6						
LN10-11L	<2,5	2	16,7	10	83,3	0,143 <sup>+</sup>	84,6	43,5	45,8	83,3	58,3
	≥2,5	11	45,8	13	54,2						
LN8-9	<2,5	0	0,0	0	0,0	-	100,0	-	100,0	-	100,0
	≥2,5	1	100,0	0	0,0						
MASS	<2,5	0	0,0	0	0,0	-	100,0	0,0	90,5	-	90,5
	≥2,5	19	90,5	2	9,5						
Σύνολο λεμφαδένων	<2,5	24	24,7	73	75,3	<0,001	82,0	43,7	53,7	75,3	60,7
	≥2,5	109	53,7	94	46,3						

**Εικόνα 2:** Η ROC ανάλυση δείχνει ότι το βέλτιστο διαχωριστικό όριο της SUVmax τιμής με την υψηλότερη ακρίβεια για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων μέσω της EBUS/EUS-b τεχνικής ήταν το 4,95 με ευαισθησία 68,4%, ειδικότητα 87,4%, 81,3% PPV, 77,7% NPV και ακρίβεια 79%. Η περιοχή AUC ήταν 0,69 (95% CI: 0,73-0,84,  $p < 0,001$ ).



**Πίνακας 7:** Καταγράφονται οι τιμές του μεγέθους σε cm (βραχύς άξονας) των λεμφαδένων από την CT ανά λεμφαδενικό σταθμό αλλά και συνολικά ανάλογα με το αν βγήκε ή όχι διάγνωση από την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση.

Μέγεθος σε cm(βραχύς άξονας) από CT	Διάγνωση από EBUS/EUS-b				P Mann-Whitney test
	Ναι		Όχι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
LN10-11R	1,32 (0,47)	1,2 (1 – 1,5)	1,06 (0,48)	1 (0,8 – 1,1)	<b>0,010</b>
LN4R	1,23 (0,42)	1,2 (0,9 – 1,5)	1,03 (0,26)	1 (0,8 – 1)	0,131
LN7	1,3 (0,44)	1,1 (1 – 1,7)	1 (0,28)	1 (0,8 – 1,1)	<b>0,006</b>
LN2R	1,5 (-)	1,5 (1,5 – 1,5)	1 (-)	1 (1 – 1)	1,000
LN2L	1,55 (0,07)	1,55 (1,5 – 1,6)	-	-	-
LN4L	1,41 (0,37)	1,3 (1,1 – 1,7)	0,95 (0,23)	0,85 (0,8 – 1,1)	<b>0,001</b>
LN10-11L	1,22 (0,49)	1 (0,8 – 1,7)	1,09 (0,58)	0,9 (0,8 – 1,1)	0,429
LN8-9	1,3 (-)	1,3 (1,3 – 1,3)	-	-	-
MASS	4,94 (2,15)	5,5 (3,3 – 7)	4 (4,24)	4 (1 – 7)	0,717
Σύνολο λεμφαδένων	1,30 (0,4)	1,2 (1 – 1,6)	1,02 (0,74)	0,9 (0,7 – 1,2)	<b>&lt;0,001</b>

**Πίνακας 8:** Καταγράφονται οι τιμές του μεγέθους σε cm (βραχύς άξονας) των λεμφαδένων κατά την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση ανά λεμφαδενικό σταθμό αλλά και συνολικά ανάλογα με το αν βγήκε ή όχι διάγνωση από την EBUS/EUS-b.

Μέγεθος σε cm(βραχύς άξονας) από EBUS/EUS-b	Διάγνωση από EBUS/EUS-b				P Mann-Whitney test
	Ναι		Όχι		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
LN10-11R	1,16 (0,41)	1 (0,8 — 1,55)	1,12 (0,42)	1,1 (0,8 — 1,4)	0,722
LN4R	1,19 (0,45)	1,15 (0,8 — 1,5)	1,09 (1,55)	0,8 (0,6 — 1)	<b>0,003</b>
LN7	1,48 (0,52)	1,6 (1 — 2)	1,12 (0,39)	1 (0,9 — 1,3)	<b>0,001</b>
LN2R	1,3 (-)	1,3 (1,3 — 1,3)	-	-	-
LN2L	1,45 (0,07)	1,45 (1,4 — 1,5)	-	-	-
LN4L	1,29 (0,45)	1,1 (0,9 — 1,5)	0,75 (0,18)	0,75 (0,6 — 0,9)	<b>&lt;0,001</b>
LN10-11L	1,36 (0,42)	1,3 (0,9 — 1,8)	0,83 (0,24)	0,8 (0,7 — 0,9)	<b>&lt;0,001</b>
LN8-9	1,2 (-)	1,2 (1,2 — 1,2)	-	-	-
MASS	2,7 (1,03)	2,8 (1,8 — 3,6)	1,4 (0,57)	1,4 (1 — 1,8)	0,112
Σύνολο λεμφαδένων	1,31 (0,47)	1,2 (0,9 — 1,7)	1,02 (0,74)	0,9 (0,7 — 1,2)	<b>&lt;0,001</b>



**Πίνακας 9:** Διαγνωστικές τιμές του μεγέθους (> 1cm) που προέρχονται τόσο από την CT Θώρακος όσο και κατά την EBUS/EUS-b εξέταση για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων

		Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)
	CT Θώρακος	51,87	83,23	71,13	68,47	69,33
	EBUS/EUS-b	64,12	68,04	60,86	70,98	66,33

**Πίνακας 10:** Ποσοστό συμφωνίας μεταξύ κλινικού σταδίου από την PET-CT απεικόνιση και τελικού παθολογοανατομικού σταδίου στο σύνολο του δείγματος και ανά ιστολογικό τύπο.

		Τελικό Στάδιο (Ιστολογική)			% συμφωνίας	Tau	P
	Κλινικό Στάδιο (PET-CT)	I N	II N	III N			
<b>Σύνολο δείγματος</b>	I	12	0	0	71,9	0,52	<0,001
	II	2	7	2			
	III	12	18	68			
<b>Αδενοκαρκίνωμα</b>	I	5	0	0	74,3	0,49	<0,001
	II	2	4	2			
	III	8	6	43			
<b>Πλακώδες</b>	I	5	0	0	65,1	0,52	<0,001
	II	0	2	0			
	III	4	11	21			
<b>NOS</b>	I	2	0	0	87,5	0,87	0,012
	II	0	1	0			
	III	0	1	4			

**Πίνακας 11:** Ποσοστό συμφωνίας μεταξύ κλινικού σταδίου από την EBUS/EUS-b εξέταση και τελικού παθολογοανατομικού σταδίου στο σύνολο του δείγματος και ανά ιστολογικό τύπο.

		Τελικό Στάδιο (Ιστολογική)			% συμφωνίας	Tau	P
		I	II	III			
	Κλινικό Στάδιο (EBUS/EUS-B)	N	N	N			
Σύνολο δείγματος	I	26	0	2	97,5	0,94	<0,001
	II	0	25	1			
	III	0	0	67			
Αδενοκαρκίνωμα	I	15	0	0	100,0	1	<0,001
	II	0	10	0			
	III	0	0	45			
Πλακώδες	I	9	0	2	93,0	0,84	<0,001
	II	0	13	1			
	III	0	0	18			
NOS	I	2	0	0	100,0	1	<0,001
	II	0	2	0			
	III	0	0	4			

**Πίνακας 12:** Ποσοστό συμφωνίας βάσει της N-Νόσου από την PET-CT απεικόνιση και του τελικού παθολογοανατομικού σταδίου στο σύνολο του δείγματος και ανά ιστολογικό τύπο.

	N (PET-CT)	N final		% συμφωνίας	kappa	P
		0	1,2,3			
		N	N			
Σύνολο δείγματος	0	18	1	71,9	0,37	<0,001
	1,2,3	33	69			
Αδενοκαρκίνωμα	0	9	1	72,9	0,35	<0,001
	1,2,3	18	42			
Πλακώδες	0	7	0	67,4	0,34	0,003
	1,2,3	14	22			
NOS	0	2	0	87,5	0,71	0,035
	1,2,3	1	5			

**Πίνακας 13:** Ποσοστό συμφωνίας βάσει της N-Νόσου από την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση και του τελικού παθολογοανατομικού σταδίου στο σύνολο του δείγματος και ανά ιστολογικό τύπο.

	N (EBUS/EUS-b)	N final		% συμφωνίας	kappa	P
		0	1,2,3			
		N	N			
Σύνολο δείγματος	0	51	4	96,7	0,93	<0,001
	1,2,3	0	66			
Αδενοκαρκίνωμα	0	23	4	94,3	0,88	<0,001
	1,2,3	0	43			
Πλακώδες	0	25	0	100,0	1	<0,001
	1,2,3	0	18			
NOS	0	3	0	100,0	1	0,005
	1,2,3	0	5			

**Πίνακας 14:** Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία για την πρόβλεψη κακοήθων λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (N2/N3) από την PET/CT απεικόνιση και την EBUS/EUS-b βρογχοσκόπηση.

	PET-CT	EBUS/EUS-b
<b>Σύνολο δείγματος</b>		
Ευαισθησία(95% CI)	92,2 (82,7 – 97,4)	93,8 (84,8 - 98,3)
Ειδικότητα (95% CI)	43,9 (30,7 – 57,6)	100 (93,7 - 100)
PPV (95% CI)	64,8 (54,1 – 74,6)	100 (94,0 - 100)
NPV (95% CI)	83,3 (65,3 – 94,4)	93,4 (84,1 - 98,2)
<b>Αδενοκαρκίνωμα</b>		
Ευαισθησία (95% CI)	91,1 (78,8 – 97,5)	91,1 (78,8 - 97,5)
Ειδικότητα (95% CI)	48,0 (27,8 – 68,7)	100 (86,3 - 100)
PPV (95% CI)	75,9 (62,4 – 86,5)	100 (91,4 - 100)
NPV (95% CI)	75,0 (47,6 – 92,7)	86,2 (68,3 – 96,1)
<b>Πλακώδες Καρκίνωμα</b>		
Ευαισθησία (95% CI)	93,3 (68,1 – 99,8)	100 (78,2 - 100)
Ειδικότητα(95% CI)	35,7 (18,6 – 55,9)	100 (87,7- 100)
PPV (95% CI)	43,8 (26,4 – 62,3)	100 (78,2 - 100)
NPV (95% CI)	90,9 (58,7 – 99,8)	100 (87,7 - 100)
<b>NSCLC-NOS</b>		
Ευαισθησία (95% CI)	100 (39,8 - 100)	100 (39,8 - 100)
Ειδικότητα(95% CI)	75,0 (19,4 - 99,4)	100 (39,8 - 100)
PPV (95% CI)	80,0 (28,4 - 99,5)	100 (39,8 - 100)
NPV (95% CI)	100 (29,2 - 100,0)	100 (39,8 - 100)

## Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
3. Underwood JM, Townsend JS, Tai E, Davis SP, Stewart SL, White A, et al. Racial and regional disparities in lung cancer incidence. *Cancer*. 2012;118(7):1910–8.
4. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2020 Sep 20]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
5. Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2005–2012 [Internet]. [cited 2020 Sep 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6302a2.htm>
6. Radon and Cancer - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [cited 2020 Sep 20]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances/radon/radon-fact-sheet>
7. Lilienfeld DE, Mandel JS, Coin P, Schuman LM. Projection of asbestos related diseases in the United States, 1985-2009. I. *Cancer. Br J Ind Med*. 1988 May;45(5):283–91.
8. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006 [cited 2020 Sep 20]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>
9. The Effect of Smoking on the Risk of Lung Cancer Mortality for Asbestos Workers in Great Britain (1971–2005). *Ann Occup Hyg* [Internet]. 2011 Jan 20 [cited 2020 Sep 20]; Available from: <https://academic.oup.com/annweh/article/55/3/239/150776/The-Effect-of-Smoking-on-the-Risk-of-Lung-Cancer>
10. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, Hubbard RB, Tata LJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Lung Cancer: The Importance of Smoking and Timing of Diagnosis. *J Thorac Oncol*. 2013 Jan 1;8(1):6–11.
11. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, Steiropoulos P, Aidinis V, Papiris SA, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Aug 1;45:1–10.

12. Lung cancer in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A retrospective multicenter study in Greece | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2020 Sep 20]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S109455391930313X?token=6D46D090D8BAA39602E56176064413D634D4867BBEBA18A6C5C6E71D24F5E3EB6726573C1C33140A1D833054337CDBEF>
13. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA J Am Med Assoc*. 2014 May 21;311(19):1998–2006.
14. Paez JG. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497–500.
15. Tsao AS, Tang XM, Sabloff B, Xiao L, Shigematsu H, Roth J, et al. Clinicopathologic Characteristics of the EGFR Gene Mutation in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2006 Mar 1;1(3):231–9.
16. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 2;97(5):339–46.
17. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK Fusion Gene and Efficacy of an ALK Kinase Inhibitor in Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Jul 1;14(13):4275–83.
18. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247–53.
19. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013 Jul 1;8(7):823–59.
20. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, Zhu Y, Sanchez-Cespedes M, Yang SC, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2001;92(6):1525–30.
21. Bergethon K, Shaw AT, Ignatius Ou S-H, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863–70.

22. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and Targeting ROS1 Gene Fusions in Non–Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4570–9.
23. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET Fusions Define a Unique Molecular and Clinicopathologic Subtype of Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Nov 13 [cited 2020 Sep 20]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.44.1477>
24. Rivera MP. Lung Cancer in Women: Differences in Epidemiology, Biology, Histology, and Treatment Outcomes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Dec;34(6):792–801.
25. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and the subsequent risk of lung carcinoma in the men and women of a large prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 Jul;9(7):649–56.
26. Giovino GA. Epidemiology of tobacco use in the United States. *Oncogene*. 2002 Oct;21(48):7326–40.
27. Weiss W. Cigarette Smoking and Lung Cancer Trends: A Light at the End of the Tunnel? *Chest*. 1997 May 1;111(5):1414–6.
28. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):351–64.
29. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chirieac LR, et al. Revolution in Lung Cancer: New Challenges for the Surgical Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Jan 1;135(1):110–6.
30. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
31. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543–51.
32. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2184–91.
33. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung

Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep 1;10(9):1243–60.

34. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer\*: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest*. 2003 Jan 1;123(1, Supplement):97S-104S.
35. Syrigos KN, Nutting CM, Roussos C. Tumors of the Chest: Biology, Diagnosis and Management. Springer Science & Business Media; 2006. 670 p.
36. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging 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 May 1;143(5, Supplement):e211S-e250S.
37. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The Stage Classification of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013 May 1;143(5, Supplement):e191S-e210S.
38. Anantham D, Siyue Koh M, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Respir Med*. 2009 Oct 1;103(10):1406–14.
39. Schuhmann M, Eberhardt R, Herth FJ. Direct nodal sampling by echoendoscopy in lung cancer: the clinician's expectations. *Insights Imaging*. 2011;2(2):133–140.
40. Haas AR, Vachani A, Sberman DH. Advances in Diagnostic Bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep;182(5):589–97.
41. Vilmann P, Annema J, Clementsen P. Endosonography in bronchopulmonary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(5):711–728.
42. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005 Dec 1;50(3):347–54.
43. Jenssen C, Annema JT, Clementsen P, Cui X-W, Borst MM, Dietrich CF. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part 2: mediastinal lymph node anatomy and diagnostic reach of ultrasound techniques, clinical work up of neoplastic and inflammatory mediastinal lymphadenopathy using ultrasound techniques and how to learn mediastinal endosonography. *J Thorac Dis*. 2015 Oct;7(10):E439–58.
44. Dietrich CF, Annema JT, Clementsen P, Cui XW, Borst MM, Jenssen C. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and



transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques. *J Thorac Dis.* 2015 Sep;7(9):E311–25.

45. Dhooria S, Madan K, Pattabhiraman V, Sehgal IS, Mehta R, Vishwanath G, et al. A multicenter study on the utility and safety of EBUS-TBNA and EUS-B-FNA in children. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(10):1031–9.
46. Dhooria S, Mehta RM, Madan K, Vishwanath G, Sehgal IS, Chhajed PN, et al. A Multicenter Study on the Utility of EBUS-TBNA and EUS-B-FNA in the Diagnosis of Mediastinal Lymphoma. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2019 Jul 1;26(3):199–209.
47. Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, Bowling MR, Murgu SD, Krimsky WS, et al. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Mar 1;14(3):445–58.
48. Asano F, Matsuno Y, Shinagawa N, Yamazaki K, Suzuki T, Ishida T, et al. A Virtual Bronchoscopic Navigation System for Pulmonary Peripheral Lesions. *Chest.* 2006 Aug 1;130(2):559–66.
49. Asano F, Eberhardt R, Herth FJF. Virtual Bronchoscopic Navigation for Peripheral Pulmonary Lesions. *Respiration.* 2014;88(5):430–40.
50. Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy of Pulmonary Nodules: Needle Size and Pneumothorax Rate. *Radiology.* 2003 Nov 1;229(2):475–81.
51. Khouri N, Stitik F, Erozan Y, Gupta P, Kim W, Scott W, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions. *Am J Roentgenol.* 1985 Feb 1;144(2):281–8.
52. Cybulsky IJ, Bennett WF. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jul 1;58(1):176–8.
53. Annema JT, Meerbeeck JP van, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial. *JAMA.* 2010 Nov 24;304(20):2245–52.
54. Denlinger CE, Fernandez F, Meyers BF, Pratt W, Zoole JB, Patterson GA, et al. Lymph Node Evaluation in Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy Versus Lobectomy by Thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jun 1;89(6):1730–6.
55. Boffa DJ, Kosinski AS, Paul S, Mitchell JD, Onaitis M. Lymph Node Evaluation by Open or Video-Assisted Approaches in 11,500 Anatomic Lung Cancer Resections. *Ann Thorac Surg.* 2012 Aug 1;94(2):347–53.

56. Skouras VS, Pastis NJ, Polychronopoulos V, Silvestri GA. Mediastinal Staging in Lung Cancer. *Www Pneumon Org*. 2014;1(1):52.
57. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lymph Node Map: Radiologic Review with CT Illustration. *RadioGraphics*. 2014 Oct;34(6):1680–91.
58. Mountain CF, Dresler CM. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest*. 1997 Jun 1;111(6):1718–23.
59. Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, Cheng D. Classification of the Thoroughness of Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Chest*. 2010 Feb 1;137(2):436–42.
60. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol*. 2012 May 1;13(5):e221–9.
61. De Leyn P. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Nov;12(5):706–12.
62. Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, Grossman HB, Fisher S. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. *Cancer*. 1991;67(6):1544–50.
63. Paul NS, Ley S, Metser U. Optimal Imaging Protocols for Lung Cancer Staging: CT, PET, MR Imaging, and the Role of Imaging. *Radiol Clin*. 2012 Sep 1;50(5):935–49.
64. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer with Positron-Emission Tomography. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27;343(4):254–61.
65. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Jul;110(1):130–40.
66. Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology*. 1993 Aug 1;188(2):487–90.
67. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefer H-J, et al. 18F-FDG PET for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Which SUV Threshold Makes Sense? *J Nucl Med*. 2007 Nov 1;48(11):1761–6.
68. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of

the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*. 2007 Aug 1;62(8):696–701.

69. Cerfolio RJ, Bryant AS. Ratio of the Maximum Standardized Uptake Value on FDG-PET of the Mediastinal (N2) Lymph Nodes to the Primary Tumor May Be a Universal Predictor of Nodal Malignancy in Patients With Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007 May 1;83(5):1826–30.
70. Holty J-EC. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*. 2005 Nov 1;60(11):949–55.
71. Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Lymph Nodes in the Radiologically and Positron Emission Tomography-Normal Mediastinum in Patients With Lung Cancer. *Chest*. 2008 Apr;133(4):887–91.
72. Lee HS, Lee GK, Lee H-S, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: How Many Aspirations Per Target Lymph Node Station? *Chest*. 2008 Aug 1;134(2):368–74.
73. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, et al. Rapid On-Site Cytologic Evaluation during Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosing Lung Cancer: A Randomized Study. *Respiration*. 2013;85(6):486–92.
74. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Agarwal R. Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018 Apr 1;153(4):929–38.
75. Yarmus LB, Akulian J, Lechtzin N, Yasin F, Kamdar B, Ernst A, et al. Comparison of 21-Gauge and 22-Gauge Aspiration Needle in Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Results of the American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation Registry. *Chest*. 2013 Apr 1;143(4):1036–43.
76. Jeyabalan A, Shelley-Fraser G, Medford ARL. Impact of needle gauge on characterization of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) histology samples. *Respirology*. 2014;19(5):735–9.
77. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed:

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2013 May 1;143(5):e166S-e190S.

78. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013 May 1;49(8):1860–7.
79. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer. *JAMA*. 2008 Feb 6;299(5):540–6.
80. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv1–21.
81. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Correction to: “Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.” *Ann Oncol*. 2019 May;30(5):863–70.
82. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging 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 May 1;143(5, Supplement):e211S-e250S.
83. Vansteenkiste JF, Ruyscher D de, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(Suppl):NaN-NaN.
84. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer\*: A Review of the Current Evidence. *Chest*. 2003 Jan 1;123(1, Supplement):137S-146S.
85. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Bass CS, Bartalucci AA, Mountz JM. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2003 Sep 1;76(3):861–6.
86. Gaga M, Chrysikos S, Bostantzoglou C, Kontogianni C, Iliopoulou M, Ntontsi P, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration/Biopsy (EBUS-TBNA/B): 5-Year Experience of a Referral Center in Greece. In: A72 ADVANCES IN INTERVENTIONAL PULMONARY [Internet]. American Thoracic Society; 2019 [cited 2019 Oct 27]. p. A2359–A2359. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available from: [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A2359](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2359)

87. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes. *Chest*. 2004 Jul 1;126(1):122–8.
88. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, Carroll NR, Buttery RC, van Kralingen K, et al. EBUS-TBNA for the Clarification of PET Positive Intra-Thoracic Lymph Nodes—an International Multi-Centre Experience. *J Thorac Oncol*. 2009 Jan 1;4(1):44–8.
89. Hwangbo B, Kim SK, Lee H-S, Lee HS, Kim MS, Lee JM, et al. Application of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Following Integrated PET/CT in Mediastinal Staging of Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2009 May 1;135(5):1280–7.
90. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of Endobronchial Ultrasound, Positron Emission Tomography, and CT for Lymph Node Staging of Lung Cancer. *Chest*. 2006 Sep 1;130(3):710–8.
91. Bauwens O, Dusart M, Pierard P, Faber J, Prigogine T, Duysinx B, et al. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2008 Sep 1;61(3):356–61.
92. Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, Annema JT, Sośnicki W, Jakubiak M, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging — a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 May 1;37(5):1175–9.
93. Hwangbo B, Lee G-K, Lee HS, Lim K-Y, Lee S-H, Kim H-Y, et al. Transbronchial and Transesophageal Fine-Needle Aspiration Using an Ultrasound Bronchoscope in Mediastinal Staging of Potentially Operable Lung Cancer. *Chest*. 2010 Oct 1;138(4):795–802.
94. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic Mediastinal Lymph Node Staging of Lung Cancer. *Chest*. 2014 Aug 1;146(2):389–97.
95. Herth FJF, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined Endoscopic-Endobronchial Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes Through a Single Bronchoscope in 150 Patients With Suspected Lung Cancer. *Chest*. 2010 Oct 1;138(4):790–4.
96. Herth FJF, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):795–8.

97. Annema JT, Versteegh MI, Veselić M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic Ultrasound–Guided Fine-Needle Aspiration in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer and Its Impact on Surgical Staging. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8357–61.
98. Lee KJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Han J, et al. Combined Endobronchial and Transesophageal Approach of an Ultrasound Bronchoscope for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *PLOS ONE*. 2014;9(3):e91893.
99. Chrysikos S, Karampitsakos T, Zervas E, Anyfanti M, Papaioannou O, Tzouvelekis A, et al. Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in diagnosis of different intrathoracic diseases: a 4-year experience at a single-center in Greece. *Int J Clin Pract*. n/a(n/a):e13684.
100. Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2015 Jul 1;60(7):1040–50.
101. Dhooria S, Aggarwal AN, Singh N, Gupta D, Behera D, Gupta N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with an echobronchoscope in undiagnosed mediastinal lymphadenopathy: First experience from India. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc*. 2015;32(1):6–10.
102. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2500–7.
103. Herth FJF, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*. 2006 Nov 1;28(5):910–4.
104. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Jan 1;29(1):26–9.
105. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, Leyn PD, Dumonceau J-M, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. 2015 Jun;47(6):545–59.
106. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum Standard Uptake Value of Mediastinal Lymph Nodes on Integrated FDG-PET-CT

Predicts Pathology in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006 Aug 1;82(2):417–23.

## 1. Πλήρης ξενόγλωσση δημοσίευση (Pubmed indexed)



## Original Article

## Clinical utility of thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in mediastinal staging of patients with non-small cell lung cancer: comparison with integrated PET/CT – a real-life prospective study in Greece

Serafeim Chrysikos<sup>1</sup>, Ioannis Gkiozos<sup>2</sup>, Katerina Dimakou<sup>1</sup>, Eleftherios Zervas<sup>3</sup>, Theodoros Karampitsakos<sup>1</sup>, Maria Anyfanti<sup>3</sup>, Argyrios Tzouvelekis<sup>4</sup>, Konstantinos Samitas<sup>3</sup>, Mina Gaga<sup>3</sup>, Nikolaos Koulouris<sup>4</sup>, Ioannis Vasileiadis<sup>5</sup>, Konstantinos Syrigos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>5<sup>th</sup> Respiratory Medicine Department, "Sotiria" Chest Diseases Hospital, Athens, Greece; <sup>2</sup>3<sup>rd</sup> Internal Medicine Department, "Sotiria" Chest Diseases Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>3</sup>7<sup>th</sup> Respiratory Medicine Department, Athens "Sotiria" Chest Diseases Hospital, Athens, Greece; <sup>4</sup>1<sup>st</sup> Academic Respiratory Medicine Department, "Sotiria" Chest diseases hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>5</sup>Intensive Care Unit, First Department of Respiratory Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

**Contributions:** (I) Conception and design: S Chrysikos, I Gkiozos, T Karampitsakos, E Zervas, K Samitas, I Vasiliadis, K Syrigos; (II) Administrative support: S Chrysikos, I Gkiozos, K Dimakou, E Zervas, T Karampitsakos, A Tzouvelekis, M Gaga, N Koulouris, I Vasiliadis, K Syrigos; (III) Provision of study materials or patients: S Chrysikos, E Zervas, K Samitas; (IV) Collection and assembly of data: S Chrysikos, I Gkiozos, E Zervas, T Karampitsakos, M Anyfanti, I Vasiliadis, K Syrigos; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

**Correspondence to:** Serafeim Chrysikos. 5th Respiratory Medicine Department, "Sotiria" Chest Diseases Hospital, Mesogeion Avenue 152, 11527 Athens, Greece. Email: makigohr@hotmail.com.

**Background:** Accurate mediastinal staging in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) is crucial for the determination of optimal treatment management.

**Methods:** This was a real-life prospective study enrolling 140 patients between December 2016 and August 2018. We aimed to determine the clinical utility of EBUS/EUS-b in mediastinal staging of patients with NSCLC in comparison with integrated PET/CT. Furthermore, SUV<sub>max</sub> cut-off value with the highest specificity/accuracy was evaluated. Subgroup analysis according to histological type was performed.

**Results:** One hundred and thirty patients were eligible for analysis (mean age  $\pm$  SD: 67.6 $\pm$ 7.6, males 97). Three hundred different lymph node stations were sampled (272 through EBUS-TBNA and 28 through EUS-b FNA). Mean SUV<sub>max</sub> of all malignant lymph nodes was 7.46 (SD =5.54). Sensitivity, specificity, PPV and NPV of EBUS/EUS-b for the identification of mediastinal malignant lymph nodes was 93.3%, 100%, 100%, and 93.4%, respectively. Accordingly, PET/CT yielded 92.2% sensitivity, 43.9% specificity, 64.8% PPV and 83.3% NPV. For adenocarcinoma (n=76) NPV were 86.2% with EBUS/EUS-b and 75% with PET/CT. NPV for squamous cell (n=46) was 100% with EBUS/EUS-b and 90.9% with PET/CT. EBUS/EUS-b staging yielded excellent agreement with final staging (97.5%, Tau 0.94, P<0.001). ROC curve analysis identified the value 4.95 as the optimal SUV<sub>max</sub> cut-off value with the best specificity (87.4%) and accuracy (79%) (AUC 0.69; 95% CI: 0.73–0.84, P<0.001).

**Conclusions:** Thoracic endosonography is an excellent, minimally invasive tool yielding high sensitivity and diagnostic accuracy in mediastinal staging of patients with NSCLC. Implementation of both EBUS/EUS-b and PET/CT is necessary before any surgical intervention.

**Keywords:** Lung cancer; EBUS/EUS-b; PET/CT; SUV<sub>max</sub> cut-off value; diagnostic accuracy



Submitted Apr 23, 2020. Accepted for publication Aug 26, 2020.

doi: 10.21037/jtd-20-1735

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-1735>

## Introduction

Lung cancer represents the main cause of cancer-related deaths worldwide leading to approximately 1.4 million deaths per year and a 5-year relative survival rates for non-small cell lung cancer (NSCLC) based on stage (localized, regional or distant) to be 61%, 35%, and 6% respectively (1). Only 16% of patients with NSCLC are diagnosed in early stages (N0-N1 disease) and gain benefit from surgical lung resections. Most patients are diagnosed with a systematic spread of the disease via lymphatics to the mediastinal lymph nodes (N2-N3 disease) or via the bloodstream to the contralateral lung or distant organs, rendering them inoperable (M1 disease). Accurate clinical staging of the mediastinum is of paramount importance to determine proper treatment and limit the number of futile thoracotomies (2-7). There are two main methods of mediastinal staging: (I) non-invasive methods [chest computed tomography (CT), positron-emission tomography (PET) and integrated PET/CT (3,8)] and (II) invasive methods [transthoracic needle aspiration (TTNA), endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) alone or combined with transesophageal bronchoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-b FNA), and mediastinoscopy]. In the context of CT, every lymph node with a short-axis diameter >1 cm is considered malign. Previous studies have shown that this cut-off yielded sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of 55%, 81%, 58% and 87%, respectively (3,9). PET is a functional imaging modality using a radio-analog F-18 fluorodeoxyglucose (FDG), which is taken up by hypermetabolic malignant cells. We must highlight that the role of PET in the staging of NSCLC (per guidelines) is not mainly related to mediastinum but to exclude distant metastasis. Studies have shown that cut-off levels of maximum standard uptake value ( $SUV_{max}$ )  $\geq 2.5$  can predict malignancy with a sensitivity, specificity, PPV, NPV of 80%, 88%, 75%, and 91% respectively (3,10,11). Low specificity of the method is mainly attributed to false-positive FDG uptake of lymph nodes due to infectious and inflammatory processes (3,10,12). The role of integrated PET/CT is steadily increasing, with a significant impact on the

overall survival of patients with NSCLC (3,13). Prediction accuracy of TNM staging has been optimized with imaging modalities; yet discrepancies with pathology features often encounter. Therefore, according to guidelines, histologic verification of enlarged or hypermetabolic lymph nodes is recommended (3,4,12). Currently, minimally invasive techniques such as EBUS-TBNA alone, or combined with EUS-b FNA have widely used in biopsy sampling most mediastinal lymph node stations except the para-aortic and pre-vascular ones. On the other hand, surgical interventions, including mediastinoscopy, require general anesthesia and harbor high operative risk (14-21). EBUS-TBNA has demonstrated superiority compared to CT and PET/CT in several studies with sensitivity, specificity, PPV and NPV of 89%, 100%, 100%, and 91%, respectively (8,22-24). Furthermore, combined EBUS/EUS-b augment diagnostic values of sensitivity and NPV to 91% and 96% respectively establishing this technique according to recent guidelines as one reliable option for evaluation of the mediastinum in potentially operable NSCLC patients (25-30). The primary aim of this real-life prospective study was to determine the clinical utility of EBUS/EUS-b in mediastinal staging of patients with NSCLC compared to integrated PET/CT. Furthermore, to evaluate the  $SUV_{max}$  cut-off value with the highest specificity/accuracy.

## Methods

### Study design/patient selection

In this prospective study, we enrolled 140 patients with histologically proven (n=12) or radiologically suspected (n=128) potentially operable NSCLC (clinical stage I-III) who presented in 2 different respiratory departments in "Sotiria" General Hospital for Thoracic Diseases, Athens, Greece, from December 2016 to August 2018. All of them underwent EBUS-TBNA alone or combined with EUS-b FNA with diagnosis and staging of NSCLC to be the main indication for the procedure. Histologically proven patients with NSCLC through simple bronchoscopy or TTNA were referred to our hospital from other centers where EBUS/EUS-b was not available. Before EBUS/EUS-b procedure, a chest CT scan with contrast to assess resectability of

the primary tumor and evaluation of the mediastinal/hilar lymph node size was available. Furthermore, integrated PET/CT in the same PET center and brain CT or brain imaging with contrast were performed to evaluate the hypermetabolic activity of mediastinal/hilar lymph nodes and exclude distal metastasis. Lymph nodes with short-axis >1 cm on CT and  $SUV_{max} \geq 2.5$  on FDG-PET/CT were interpreted as positive. The results from chest CT and PET/CT (lymph nodes size and  $SUV_{max}$  value) were compared with histology results obtained from EBUS/EUS-b. In patients with EBUS/EUS-b negative N2/N3 disease was recommended further surgery exploration (thoracotomy). Subgroup analysis, according to histological type, was performed. The clinical stage (c TNM) obtained from PET/CT and EBUS/EUS-b, and final stage (p TNM) obtained from EBUS/EUS-b and postoperative results were done according to the latest 8<sup>th</sup> TNM classification (7). Patients medically inoperable or patients with Pancoast (apical) tumor, involvement of supraclavicular nodes (N3 disease), T3 or T4 tumor with mediastinal invasion or presence of metastatic M1 disease, as well as patients with small cell lung cancer, lymphoproliferative malignancies or other causes of mediastinal lymphadenopathy (i.e., sarcoidosis/tuberculosis) were excluded from the analysis. This prospective study was approved by the institutional review board (IRB protocol approval: 23960/02.12.16), and written informed consent was obtained from all patients. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013).

#### *EBUS-TBNA and EUS-b FNA procedures*

EBUS-TBNA was performed using a flexible convex probe ultrasound bronchoscope (BF-UC180F, OLYMPUS, Tokyo, Japan). Two trained interventional pulmonologists (SC, EZ) performed all EBUS/EUS-b procedures. Systematic evaluation of mediastinal and hilar lymph nodes visible by EBUS was performed. The short-axis diameter of every detected node was recorded. Nodes with short-axis diameter  $\geq 5$  mm were sampled using a dedicated 21-G EBUS-TBNA needle. We attempted to obtain at least three samples from each node. N3 nodes were sampled first and then N2 and N1 nodes to avoid cross-contamination. EUS-b FNA was performed for those nodes that were inaccessible or technically difficult to access by EBUS-TBNA, such as left lower paratracheal (4L), paraesophageal (8) and pulmonary ligament lymph node station (9). Following sampling,

aspirated material was dispersed onto glass slides, smeared, fixed in 95% alcohol, and stained with hematoxylin-eosin (HE) and Papanicolaou. Tissue cores obtained by EBUS/EUS-b were fixed with 10% formalin and stained using HE. Rapid on-site evaluation (ROSE) was not available in our center.

#### *Treatment*

Patients with histologic confirmation of N2/N3 disease through EBUS/EUS-b were referred to the oncology department of our institution for initiation of induction or radical chemotherapy +/- radiation. With regards to potentially operable patients with non-histologic confirmation of N2/N3 disease after thoracic endosonography, we recommended open thoracotomy or Video Assistant Thoracic Surgery (VATS) lobectomy with complete lymph node dissection.

#### *Statistical analysis*

ROC curve analysis was used to find the optimal  $SUV_{max}$  cut-off for the prediction of lymph node spread. The overall performance of the ROC analysis was quantified by computing the area under the curve (AUC). Using ROC analysis, optimal sensitivity and specificity were also determined. The accuracy of PET/CT and EBUS/EUS-b were evaluated with the calculation of sensitivity, specificity, PPV, and NPV. In the context of the evaluation of concordance between PET/CT, EBUS/EUS-b, and surgical pathology regarding stage assessment, we used the Kendall's Tau coefficient. For the assessment of agreement between PET/CT, and EBUS/EUS-b for nodal status, Kappa coefficient (K) was used. The significance value was set at  $P < 0.05$ . Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 program.

## **Results**

#### *Baseline characteristics and study design*

One hundred forty patients with proven ( $n=12$ ) or radiologically suspected ( $n=128$ ) NSCLC were initially registered in the study from December 2016 to August 2018. Ten out of 140 patients were excluded from the study following the EBUS/EUS-b procedure due to the diagnosis of small cell lung cancer ( $n=7$ ) or other benign conditions such as sarcoidosis or tuberculosis ( $n=3$ ). Demographic and

Table 1 Demographics and clinical characteristics

Characteristics	N (%)
Age, mean (SD)	67.6 (7.6)
Gender	
Men	97 (74.6)
Women	33 (25.4)
Smoking	119 (91.5)
Clinical stage	
IA	
PET-CT	8 (6.2)
EBUS-EUS	21 (16.2)
IB	
PET-CT	4 (3.1)
EBUS-EUS	10 (7.7)
IIA	
PET-CT	3 (2.3)
EBUS-EUS	11 (8.5)
IIB	
PET-CT	11 (8.5)
EBUS-EUS	21 (16.2)
IIIA	
PET-CT	63 (48.5)
EBUS-EUS	51 (39.2)
IIIB	
PET-CT	37 (28.5)
EBUS-EUS	14 (10.8)
IIIC	
PET-CT	4 (3.1)
EBUS-EUS	2 (1.5)
Nodal stage	
N0	
PET-CT	19 (14.6)
EBUS/EUS	59 (45.4)
N1	
PET-CT	14 (10.8)
EBUS/EUS	11 (8.5)

Table 1 (Continued)

Table 1 (Continued)

Characteristics	N (%)
N2	
PET-CT	62 (47.7)
EBUS/EUS	46 (35.4)
N3	
PET-CT	35 (26.9)
EBUS/EUS	14 (10.8)
Final diagnosis	
Adenocarcinoma	76 (58.5)
Squamous cell carcinoma	46 (35.4)
NSCLC-NOS	8 (6.2)
Final stage	
I	26 (21.5)
II	25 (20.7)
III	70 (57.9)
Mass SUV max (PET-CT), median (IQR)	13.5 (7.7–18)
Size (short-axis) of lymph nodes in cm (PET-CT), median (IQR)	1 (0.8–1.3)
Size (short-axis) of lymph nodes in cm (EBUS/EUS-b), median (IQR)	1 (0.7–1.4)
Location of LN's sampled	
LN10-11R	62 (47.7)
LN4R	65 (50.0)
LN7	93 (71.5)
LN2R	2 (1.5)
LN2L	2 (1.5)
LN4L	38 (29.2)
LN10-11L	36 (27.7)
LN8-9	2 (1.5)

clinical characteristics of the study population are shown in Table 1. Study design is shown in Figure 1. Application of PET/CT before EBUS/EUS-b procedure characterized 9.3% of patients as clinical stage I, 10.8% as stage II, 80% as stage III, and was indicative of N2/N3 disease in 97 patients (74.6%). Mean SUV<sub>max</sub> uptake value of recorded hypermetabolic lymph nodes (n=266) was 6.03 (SD =5.40).

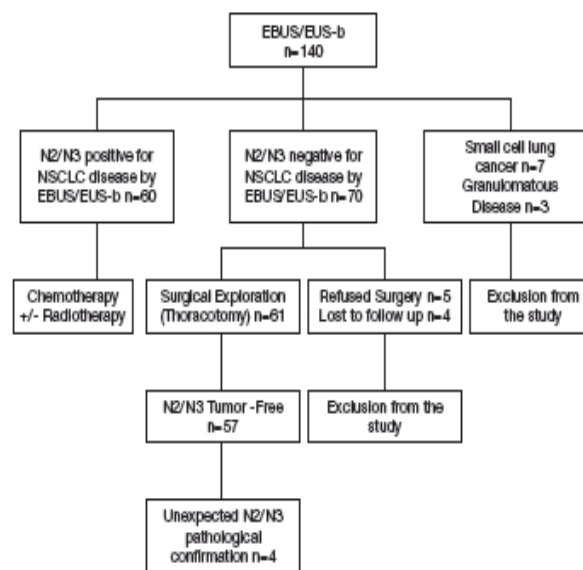


Figure 1 Flowchart of patients enrolling in the study.

Median size (short-axis) of lymph nodes recorded both from chest CT and EBUS/EUS-b was 1 cm (range, 0.7–1.40). EBUS/EUS-b led to a diagnosis of NSCLC in 81/130 patients (62.3%). Adenocarcinoma was the final diagnosis in 58.5% of the study group, squamous cell carcinoma in 35.4%, and NSCLC-Not Otherwise Specified (NOS) in 6.2%. Most patients were finally classified as stage III (43% IIIA, 13.2% IIIB, 1.7% IIIC). Pathologic confirmation of N2/N3 disease through EBUS/EUS-b and postoperative histology was established in 52.9% of patients.

#### EBUS/EUS-b

A total of 300 lymph nodes were sampled (272 through EBUS-TBNA and 28 through EUS-b FNA). Table 1 shows that most frequently sampled lymph nodes were subcarinal (7), right paratracheal (4R), right hilar (10–11R) and left paratracheal (4L) (71.5%, 50%, 47.7% and 29.2% respectively). EBUS/EUS-b was indicative of N2/N3 disease in 60/130 patients (46.2%). In the remaining 70 patients, further surgical exploration was recommended. In 9 patients, no surgical verification was performed because of the patient's refusal (n=5) or loss of follow-up (n=4) and were excluded from the study. EBUS/EUS-b, in comparison with postoperative results for nodal spread, demonstrated four false-negative cases. All of them involved adenocarcinoma in the histologic subtype. Furthermore,

EBUS/EUS-b confirmed occult mediastinal involvement in 3/33 PET/CT scan negative mediastinal cases (2 with adenocarcinoma and 1 with squamous cell carcinoma). No severe complications in terms of pneumothorax or clinically significant bleeding were observed during the study period.

#### Diagnostic value of FDG-PET/CT $SUV_{max}$

Mean  $SUV_{max}$  of all malignant lymph nodes was 7.46 (SD =5.54), and the mean  $SUV_{max}$  of all benign lymph nodes was 2.99 (SD =5.15) ( $P<0.001$ ). When a  $SUV_{max}$  value of 2.5 was used, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy were 82%, 43.7%, 53.7%, 75.3%, and 60.7%, respectively. False-negative and false-positive rates based on FDG-PET/CT  $SUV_{max}$  and EBUS/EUS-b pathology results were 8% and 31%, respectively.

ROC analysis (Figure 2) showed that the optimal  $SUV_{max}$  cut-off value with the highest accuracy for predicting malignant nodes through EBUS/EUS-b was 4.95 with 68.4% sensitivity, 87.4% specificity, 81.3% PPV, 77.7% NPV and 79% accuracy. The AUC was 0.69.

#### Diagnostic value of lymph node size

Median size (short-axis) of all malignant lymph nodes both from chest CT and EBUS/EUS-b was 1.2 cm (range, 1–1.6), while the median size of all benign lymph nodes was



0.9 cm (range, 0.7–1.2) ( $P<0.001$ ). Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy of chest CT for the detection of malignant lymph nodes when the short diameter is defined as 1 cm were 51.87%, 83.23%, 71.13%, 68.47%, and 69.33%, respectively. The false negative rate based on lymph node size on CT and EBUS/EUS-b pathology results was 21%.

#### Clinical versus final pathologic stage

PET/CT was associated with 71.9% agreement of clinical and pathological stage (Tau coefficient 0.52,  $P<0.001$ ). EBUS/EUS-b was associated with 97.5% agreement (Tau coefficient 0.94,  $P<0.001$ ) (Table 2). Furthermore, there

was excellent agreement between EBUS/EUS-b and pathological confirmation of nodal status (96.7%; kappa 0.93,  $P<0.001$ ) and poor agreement between PET/CT and pathological confirmation of nodal status (71.9%, kappa 0.37,  $P<0.001$ ). EBUS/EUS-b managed to down-stage disease in 40 patients (30.8%) and up staged disease in 4 cases (3.1%).

#### Comparative diagnostic accuracy of combined EBUS/EUS-b and integrated PET-CT in mediastinal staging of NSCLC

Table 3 shows the diagnostic value of integrated PET/CT and EBUS/EUS-b in the evaluation of mediastinal lymph node staging both in total sample and based on different types of carcinoma. EBUS/EUS-b demonstrated a sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy 93.8%, 100%, 100%, 93.4%, and 96.69% respectively. The respective values for PET/CT were 92.2%, 43.9%, 64.8%, 83.3% and 72.72%. Based on histologic subgroup analysis, EBUS/EUS-b yielded a 91.1% sensitivity and 86.2% NPV for adenocarcinoma and both 100% for squamous cell carcinoma. Accordingly, PET/CT yielded a 91.1% sensitivity and 75% NPV for adenocarcinoma and 93.3% sensitivity and 90.9% specificity for squamous cell carcinoma.

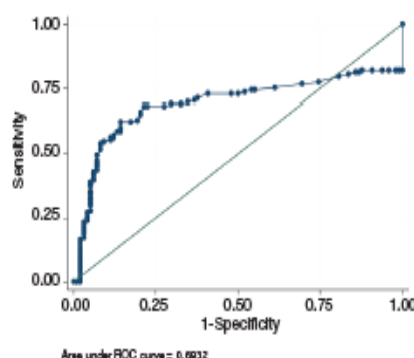


Figure 2 ROC analysis showed that optimal  $SUV_{max}$  cut-off value with the highest accuracy for predicting malignant nodes through EBUS/EUS-b was 4.95 with 68.4% sensitivity, 87.4% specificity, 81.3% PPV, 77.7% NPV and 79% accuracy. The AUC was 0.69.

#### Discussion

To the best of our knowledge, this is the first real-life prospective study in Greece, showing that EBUS/EUS-b

Table 2 Comparison of final stage obtained from postoperative and EBUS/EUS-b histologic results with clinical stage obtained from PET-CT and EBUS/EUS-b

	Final stage (n)			% of agreement	Tau	P
	I	II	III			
Clinical stage from PET-CT						
I	12	0	0	71.9	0.52	<0.001
II	2	7	2			
III	12	18	68			
Clinical stage from EBUS/EUS						
I	26	0	2	97.5	0.94	<0.001
II	0	25	1			
III	0	0	67			

**Table 3** Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for the prediction of malignant mediastinal (N2/N3) lymph nodes from PET/CT and EBUS/EUS-b

Patient groups	PET-CT	EBUS/EUS-b
<b>Total sample</b>		
Sensitivity (95% CI)	92.2 (82.7–97.4)	93.8 (84.8–98.3)
Specificity (95% CI)	43.9 (30.7–57.6)	100 (93.7–100)
PPV (95% CI)	64.8 (54.1–74.6)	100 (94.0–100)
NPV (95% CI)	83.3 (65.3–94.4)	93.4 (84.1–98.2)
<b>Adenocarcinoma</b>		
Sensitivity (95% CI)	91.1 (78.8–97.5)	91.1 (78.8–97.5)
Specificity (95% CI)	48.0 (27.8–68.7)	100 (86.3–100)
PPV (95% CI)	75.9 (62.4–86.5)	100 (91.4–100)
NPV (95% CI)	75.0 (47.6–92.7)	86.2 (68.3–96.1)
<b>Squamous cell</b>		
Sensitivity (95% CI)	93.3 (68.1–99.8)	100 (78.2–100)
Specificity (95% CI)	35.7 (18.6–55.9)	100 (87.7–100)
PPV (95% CI)	43.8 (26.4–62.3)	100 (78.2–100)
NPV (95% CI)	90.9 (58.7–99.8)	100 (87.7–100)
<b>NSCLC-NOS</b>		
Sensitivity (95% CI)	100 (39.8–100)	100 (39.8–100)
Specificity (95% CI)	75.0 (19.4–99.4)	100 (39.8–100)
PPV (95% CI)	80.0 (28.4–99.5)	100 (39.8–100)
NPV (95% CI)	100 (29.2–100.0)	100 (39.8–100)

had better diagnostic accuracy in mediastinal staging of patients with NSCLC compared to integrated PET/CT. Sensitivity rates were similar; yet, the specificity of EBUS/EUS-b for malignancy was significantly higher than that of PET/CT. PPV of EBUS for malignancy was higher than that of PET/CT, while the NPV of both methods was similar.

In the present study, EBUS/EUS-b confirmed occult mediastinal involvement in 3/33 PET/CT scan negative mediastinal cases (2 with adenocarcinoma and 1 with squamous cell carcinoma). These results are in line with existing published studies (3,31) supporting the theory that EBUS/EUS-b has great potential even in patients with no abnormal mediastinum uptake on PET/CT.

Our study yielded similar results with previously published literature (22,23,26,28,32). In particular, the reported sensitivity and specificity of integrated PET/CT

for the prediction of malignant N2/N3 lymph nodes ranged from 61% to 89% and from 59% to 96%, respectively (3,9,10,13,26). In our study, sensitivity was 92.2% and specificity 43.9%. High sensitivity of integrated PET/CT in the present study could be attributed to the study design (33/130 of PET/CT scan cases with no abnormal mediastinum uptake). Low specificity of PET/CT in our study as well as in other studies maybe due to high false-positive rates. In our study, false-negative (8%) and false-positive rates (31%) based on FDG-PET/CT SUV<sub>max</sub> and EBUS/EUS-b pathology results were similar to previous studies ranging from 5–7% and 16–22%, respectively.

With regards to the diagnostic value of lymph node size in chest CT, our results are comparable with previous data showing that lymph nodes with short-axis >1 cm had 55% sensitivity, 81% specificity, 58% PPV, and 87% NPV for malignancy (3,9). Thus, our findings further corroborate

the evidence that chest CT is inferior to integrated PET/CT for malignancy detection (3). In the present study, our lymph node size false-negative rate (21%) was similar to previously published studies (3,33,34). This proves that all nodes  $\geq 5$  mm should be sampled, especially in 4L, 7, and 4R locations as well if it is known to be adenocarcinoma (31,35).

Data derived from the literature showed that SUV<sub>max</sub> value  $\geq 2.5$  had sensitivity, specificity, PPV, NPV of 80%, 88%, 75%, and 91% for the detection of lymph node malignancy, respectively (3). In our study, SUV<sub>max</sub> value  $\geq 2.5$  had 82% sensitivity, 43.7% specificity, 53.7% PPV, 75.3% NPV and 60.7% accuracy for malignancy. Furthermore, we found through ROC analysis 4.95 as the SUV<sub>max</sub> cut-off value with the higher diagnostic accuracy for the discrimination between benign and malignant nodes. This finding is in line with previous studies reporting as optimal cut-off values ranging from 4 to 5.3 (36,37).

Finally, thoracic endosonography staged NSCLC with higher precision compared to integrated PET/CT. Percent agreement between the clinical stage by EBUS/EUS-b and final stage was excellent, while the respective percent agreement with PET/CT was moderate. Importantly, EBUS/EUS-b managed to down-stage the disease in 40 patients (30.8%).

Our study should be interpreted in the context of some limitations. At first, heterogeneity of our study group, involving patients from clinical stage I to stage III, might have influenced diagnostic rates. Secondly, the lack of ROSE in our study may influence underestimating true positive rates by EBUS/EUS-b. Finally, the utility of EUS-b was restricted only in lymph nodes that were inaccessible or technically difficult to access by EBUS-TBNA or to enlarged and FDG-PET/CT-avid lower mediastinal lymph nodes. On the other hand, these are issues characterizing a real-life prospective study. Despite the real-life setting, we managed to provide results from a large cohort with minimal missing data, and this confers significant consistency to the findings presented.

## Conclusions

Our prospective study is in line with previous studies which confirm that thoracic endosonography is an excellent, minimally invasive tool yielding high sensitivity and diagnostic accuracy in mediastinal staging of patients with potentially operable NSCLC. Therefore, according to recent guidelines, the combination of EBUS/EUS-b following integrated PET/CT is strongly recommended

before any surgical intervention. Although 4.95 is a cut-off value with the highest specificity and diagnostic accuracy, SUV<sub>max</sub> cut-off value  $\geq 2.5$  remains a safer and more practical cut-off value in everyday clinical practice in order not to exclude any patient for proper staging.

## Acknowledgments

*Funding:* None.

## Footnote

*Data Sharing Statement:* Available at <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-1735>

*Conflicts of Interest:* All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-1735>). The authors have no conflicts of interest to declare.

*Ethical Statement:* The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. This prospective study was approved by the institutional review board of "Sotiria" Chest Disease hospital, Athens, Greece (IRB protocol approval: 23960/02.12.16) and written informed consent was obtained from all patients. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013).

*Open Access Statement:* This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

## References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The Stage Classification of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest



- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143:e191S-e210S.
3. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for Staging 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:e211S-50S.
  4. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi89-vi98.
  5. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92.
  6. Mountain CF, Dresler CM. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest* 1997;111:1718-23.
  7. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151:193-203.
  8. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the Clarification of PET Positive Intra-Thoracic Lymph Nodes—an International Multi-Centre Experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:44-8.
  9. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer\*: A Review of the Current Evidence. *Chest* 2003;123:137S-46S.
  10. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron-Emission Tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
  11. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003;76:861-6.
  12. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:787-98.
  13. Lardinois D, Weder W, Hany TE, et al. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-7.
  14. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer\*: A Review of the Current Evidence. *Chest* 2003;123:157S-66S.
  15. Gaga M, Chrysikos S, Bostantzoglou C, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration/Biopsy (EBUS-TBNA/B): 5-Year Experience of a Referral Center in Greece. In: A72 ADVANCES IN INTERVENTIONAL PULMONARY [Internet]. American Thoracic Society; 2019 [cited 2019 Oct 27]. p. A2359-A2359. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Available online: [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A2359](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2359)
  16. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A Randomized Trial. *Chest* 2004;125:322-5.
  17. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, et al. Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer. *JAMA* 2008;299:540-6.
  18. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes. *Chest* 2004;126:122-8.
  19. Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005;50:347-54.
  20. Colella S, Vilman P, Konge L, et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer. *Endosc Ultrasound* 2014;3:205-12.
  21. Czarnecka-Kujawa K, Yasufuku K. The role of endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9:S83-97.
  22. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, et al. Application of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Following Integrated PET/CT in Mediastinal Staging of Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2009;135:1280-7.
  23. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of Endobronchial Ultrasound, Positron Emission Tomography, and CT for Lymph Node Staging of Lung Cancer. *Chest* 2006;130:710-8.
  24. Bauwens O, Dusart M, Pierard P, et al. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2008;61:356-61.
  25. Szlubowski A, Zielinski M, Soja J, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging — a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1175-9.
  26. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, et al. Transbronchial and Transesophageal Fine-Needle Aspiration Using an Ultrasound Bronchoscope in Mediastinal Staging of Potentially Operable Lung Cancer. *Chest*



- 2010;138:795-802.
27. Liberman M, Sampalis J, Durancieu A, et al. Endosonographic Mediastinal Lymph Node Staging of Lung Cancer. *Chest* 2014;146:389-97.
  28. Herth FJE, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined Endoscopic-Endobronchial Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes Through a Single Bronchoscope in 150 Patients With Suspected Lung Cancer. *Chest* 2010;138:790-4.
  29. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer and Its Impact on Surgical Staging. *J Clin Oncol* 2005;23:8357-61.
  30. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial. *JAMA* 2010;304:2245-52.
  31. Herth FJE, Eberhardt R, Krasnik M, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Lymph Nodes in the Radiologically and Positron Emission Tomography-Normal Mediastinum in Patients With Lung Cancer. *Chest* 2008;133:887-91.
  32. Lee KJ, Suh GY, Chung MP, et al. Combined Endobronchial and Transesophageal Approach of an Ultrasound Bronchoscope for Mediastinal Staging of Lung Cancer. *PLoS One* 2014;9:e91893.
  33. Herth FJE, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006;28:910-4.
  34. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.
  35. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015;47:545-59.
  36. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, et al. Maximum Standard Uptake Value of Mediastinal Lymph Nodes on Integrated FDG-PET-CT Predicts Pathology in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:417-22.
  37. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. 18F-FDG PET for Mediastinal Staging of Lung Cancer: Which SUV Threshold Makes Sense? *J Nucl Med* 2007;48:1761-6.

Cite this article as: Chrysikos S, Gkiozos I, Dimakou K, Zervas E, Karampitsakos T, Anyfanti M, Tzouveleki A, Samitas K, Gaga M, Koulouris N, Vasileiadis I, Syrigos K. Clinical utility of thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in mediastinal staging of patients with non-small cell lung cancer: comparison with integrated PET/CT—a real-life prospective study in Greece. *J Thorac Dis* 2020;12(10):5657-5666. doi: 10.21037/jtd-20-1735

## **2. Δημοσίευση σε διεθνές συνέδριο**

**Serafeim Chrysikos**, Ioannis Gkiozos, Katerina Dimakou, Eleftherios Zervas, Theodoros Karampitsakos, Maria Anyfanti, Argyrios Tzouvelekis, Nikolaos Koulouris, Ioannis Vasileiadis, Konstantinos Syrigos. *“Comparative diagnostic accuracy of thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) and integrated PET-CT in mediastinal staging of potentially operable patients with NSCLC”*. **ERS International Congress Virtual, 04-07 September 2020**

## **3. Δημοσίευση στο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο**

**Χρυσικός Σεραφείμ**, Γκιάζος Ιωάννης, Δημάκου Αικατερίνη, Ζέρβας Ελευθέριος, Σάμιτας Κωνσταντίνος, Καραμπιτσάκος Θεόδωρος, Ανυφαντή Μαρία, Τζουβελέκης Αργύρης, Γκάγκα Μίνα, Κουλούρης Νικόλαος, Βασιλειάδης Ιωάννης, Συρίγος Κωνσταντίνος. *“Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ ΕΝΔΟΒΡΟΓΧΙΚΟΥ/ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ (EBUS-TBNA & EUS-b FNA) ΣΤΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ (ΜΣΘ) ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΙΜΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΜΚΠ) ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ PET-CT ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ.”* **28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο 12-15/12/2019, Αθήνα**