

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «Ογκολογία

Θώρακα: Σύγχρονη Κλινικοεργαστηριακή Προσέγγιση και

Έρευνα»

"Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς που
ανέπτυξαν καρκίνο πνεύμονα. Η εμπειρία ενός

κέντρου"

Κρούσκος Αντώνιος



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Ιωάννης Γκιόζος – Ακαδημαϊκός υπότροφος
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: Ηλίας Κοττέας - Αναπληρωτής Καθηγητής
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: Κων/νος Ν. Συρίγος - Καθηγητής Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ



Πίνακας περιεχομένων

Abbreviations	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	9
Ιστορική αναδρομή καρκίνου του πνεύμονα	9
Επιδημιολογία	10
Προσυμπτωματικός έλεγχος καρκίνου του πνεύμονα	16
Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου	17
<i>Κάπνισμα</i>	17
<i>Ποτέ καπνιστές</i>	19
<i>Ατμοσφαιρική ρύπανση</i>	20
<i>Αμίαντος</i>	21
<i>Ραδόνιο</i>	21
Γενετική του καρκίνου	22
Επιπολασμός των οδηγών μεταλλάξεων (Driver mutations)	24
<i>Ογκογονίδιο KRAS</i>	25
<i>Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal growth factor receptor/ EGFR)</i> 25	
<i>Κίνηση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)</i>	26
<i>Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1)</i>	27
Κλινική εικόνα	28
Σταδιοποίηση	31
Διάγνωση	38
<i>Ακτινολογικές μέθοδοι</i>	38
<i>18F-FDG-PET-CT</i>	38
<i>Επεμβατική διάγνωση</i>	39
<i>Ενδοσκοπικές μέθοδοι</i>	39
<i>Εξωτερικές βιοψίες</i>	42
<i>Ιστολογική ταυτοποίηση όγκου</i>	42
Θεραπεία	44
<i>Χειρουργική επέμβαση</i>	44
<i>Ακτινοθεραπεία</i>	45



<i>SBRT - Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία</i>	46
<i>Ανακουφιστική ακτινοβολία</i>	46
<i>Χημειοθεραπεία</i>	47
<i>Στοχευμένες θεραπείες</i>	48
<i>Ανοσοθεραπεία</i>	48
Υλικά και Μέθοδοι	50
Αποτελέσματα	52
Συζήτηση	64
Συμπεράσματα	69
Βιβλιογραφία	71
Εκτεταμένη σύνοψη	87



Abbreviations

BAL Bronchoalveolar Lavage

CT Computer Tomography

DNA Deoxyribonucleic Acid

EBUS Endobronchial Ultrasound

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR Epidermal Growth Factor Receptor

Gy Gray (unit)

HR Hazard Ratio

KRAS Kirsten Rat Sarcoma

MRI Magnetic Resonance Imaging

NGS Next Generation Sequencing

NSCLC Non-small Cell Lung Cancer

NOS Not Otherwise Specified

OR Odds Ratio

PCR Polymerase Chain Reaction

PET-CT Positron Emission Tomography - Computed Tomography PS

Performance Status

SCLC Small Cell Lung Cancer

SBRT Stereotactic Body Radiotherapy

TKI Tyrosine Kinase Inhibitor

TNM Tumor, Nodes, Metastasis

VATS Video Assisted Thoracic Surgery

WHO World Health Organization



Περίληψη

Εισαγωγή: Διαχρονικά, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και τα επιμέρους χαρακτηριστικά των όγκων, αποτελούν αντικείμενο μελέτης με σκοπό συμπεράσματα σχετικά με την διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση και την πρόγνωση της νόσου.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε αναδρομικά 30 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το επιδημιολογικό προφίλ τους, όπως η ηλικία και το κάπνισμα, ακτινολογικά δεδομένα όπως το εμφύσημα και η ίνωση, δεδομένα της ιστολογική ταυτοποίησης, σταδιοποίησης και του μοριακού υπόβαθρου του όγκου, ενώ καταγράφηκε το ανάλογο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS).

Αποτελέσματα: Η πλειοψηφία των ασθενών με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα ανέφεραν κάπνισμα, με τους ενεργούς και πρώην καπνιστές να φτάνουν το 87%. Το 73% του δείγματος ήταν άνδρες και το 27% γυναίκες, με μέση ηλικία τα 70 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών με αδονοκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα είχαν ιστορικό καπνίσματος στο 87% και 90% αντίστοιχα. Το 13,3% είχαν απεικονιστικά ευρήματα πνευμονικής ίνωσης στην αξονική τομογραφία θώρακα, και το 50% εμφύσημα. Στο 80% ο όγκος εντοπιζόταν στον δεξιό πνεύμονα ενώ στο 20% στον αριστερό, με υπεροχή στους άνω λοβούς. Το 50,3% είχε μεταστατική νόσο, ενώ το 33,4% τοπικά προχωρημένη σταδίου III. Οι οστικές μεταστάσεις και οι υπεζωκοτικές ήταν οι συχνότερες μεταστατικές θέσεις. PD-L1 TPS \geq 50% είχαν το 25% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 75% είχαν PD-L1 TPS \geq 1% ή PD-L1 TPS $<$ 1%. Τέλος το 91% των ασθενών με μεταστατικό αδονοκαρκίνωμα και το 90%



με μεταστατικό πλακώδες, εμφάνισαν πρόοδο νόσου σε λιγότερο από 12 μήνες.

Συμπεράσματα: Το άρρεν φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, η ηλικία άνω των 60 ετών , το εμφύσημα και η ίνωση, είναι κοινά χαρακτηριστικά ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, όπως και παράγοντες κινδύνου. Η εντόπιση στους άνω λοβούς ιδίως δεξιά, η υπεροχή του μεταστατικού, και η συχνότητα έκφρασης του PDL-1 είναι δεδομένα καθοριστικά για την περαιτέρω προσέγγιση και έκβαση της νόσου.

Abstract

Introduction: Over time, the epidemiological characteristics of lung cancer patients and the individual tumor characteristics have been the subject of study with the aim of drawing conclusions about the diagnostic and therapeutic management and prognosis of the disease.

Methods: We retrospectively studied 30 patients with lung cancer and collected data on their epidemiological profile such as age and smoking, radiological data such as emphysema and or fibrosis , data of histological identification, staging and molecular background of the tumor, and recorded the corresponding disease progression free interval (PFS).

Results: The majority of patients diagnosed with lung cancer reported smoking, with active and former smokers accounting for 87%. 73% of the sample was male and 27% female, with a mean age of 70 years. The majority of patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma had a history of smoking at 87% and 90% respectively. 13.3% had fibrosis by CT scan, and



50% had emphysema. In 80% the tumor was located in the right lung and in 20% in the left, with a predominance in the upper lung. 50.3% had metastatic disease, 33.4% locally advanced stage III disease, the rest had limited disease. Bone metastases and pleural metastases were the most common metastatic sites. PD-L1 TPS \geq 50% had 25% of cases, while the remaining 75% had PD-L1 TPS \geq 1% or PD-L1 TPS $<$ 1%. Finally, 91% of those with metastatic adenocarcinoma and 90% with metastatic squamous had disease progression in less than 12 months.

Conclusions: Male sex, smoking history, age over 60, emphysema and fibrosis are common characteristics of patients with lung cancer, as are risk factors. Localization in the upper lobes especially on the right, metastatic disease predominance, and PDL-1 expression frequency are data crucial for further approach and outcome of the disease.



Εισαγωγή

Ιστορική αναδρομή καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν μια σπάνια νόσος, που περί τα τέλη του 19ου αιώνα ο κάθε ιατρός ανέφερε έως ένα περιστατικό, με διάγνωση επιπλέον περιστατικού στην κλινική του πράξη, να είναι εξαιρετικά απίθανη. Τον 17ο αιώνα αναφέρθηκε ως ξεχωριστή οντότητα με τα ποσοστά από νεκροψίες έως 1% των καρκίνων το 1878, αλλά να αυξήθηκαν στον χρόνο, με μεταγενέστερες σειρές να ανέρχονται στο 14% το 1927 [1]. Η πρώτη συσχέτιση που διατυπώθηκε αναφορικά με τη χρήση καπνού και τον καρκίνο του πνεύμονα περιγράφεται από το 1929, αλλά οι ισχυρές πιέσεις από την καπνοβιομηχανία τότε, ήταν καθοριστικός παράγοντας ώστε η ομοφωνία για αυτήν την αιτιολογική αυτή συσχέτιση να καθυστερήσει για τα επόμενα 40 χρόνια.[1] Η χειρουργική παρέμβαση ήταν η μόνη θεραπευτική επιλογή, αλλά την εποχή εκείνη η έγκαιρη διάγνωση ήταν δυσχερής και τα θεραπευτικά αποτελέσματα γενικά φτωχά [2]. Οι εναλλακτικές επιλογές της ακτινοθεραπείας εφαρμόστηκαν με κάποια επιτυχία, αλλά τα δεδομένα που υποστήριζαν τη συστηματική θεραπεία με χημειοθεραπεία ήρθαν μεταγενέστερα. Έτσι στο τέλος του 1980 για τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στο τέλος του 1990 για τον μη μικροκυτταρικό εντάχθηκε και η συστηματική χημειοθεραπεία. Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI) έλαβαν έγκριση στα μέσα της δεκαετίας του 2000 ως θεραπεία μετά την 1^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία, αλλά δεν προβλεπόταν τότε σχετικός βιοδείκτης. Η αξιοποίηση της αλληλούχισης του EGFR ακολούθησε μεταγενέστερα και στόχο είχε την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Έχουν αναγνωριστεί πολλαπλές οδηγές μεταλλάξεις



απαραίτητες για τον καθορισμό των στοχευμένων θεραπειών από τότε , με αποτέλεσμα την ευρεία χρήση τους στον μεταστατικό καρκίνο, αλλά και στην διεγχειρητική θεραπευτική αντιμετώπιση. Η ανοσοθεραπεία εγκρίθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 2010 στη θεραπευτική προσέγγιση δεύτερης γραμμής για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο, αλλά οι ενδείξεις επεκτάθηκαν και στα υπόλοιπα στάδια. Πλέον αποτελούν κύριο άξονα της θεραπείας πρώτης γραμμής ανεξαρτήτως μικροκυτταρικού ή μη καρκίνου του πνεύμονα, ως αποκλειστική θεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, και παρέχουν σημαντική βελτίωση στην μακροχρόνια επιβίωση.

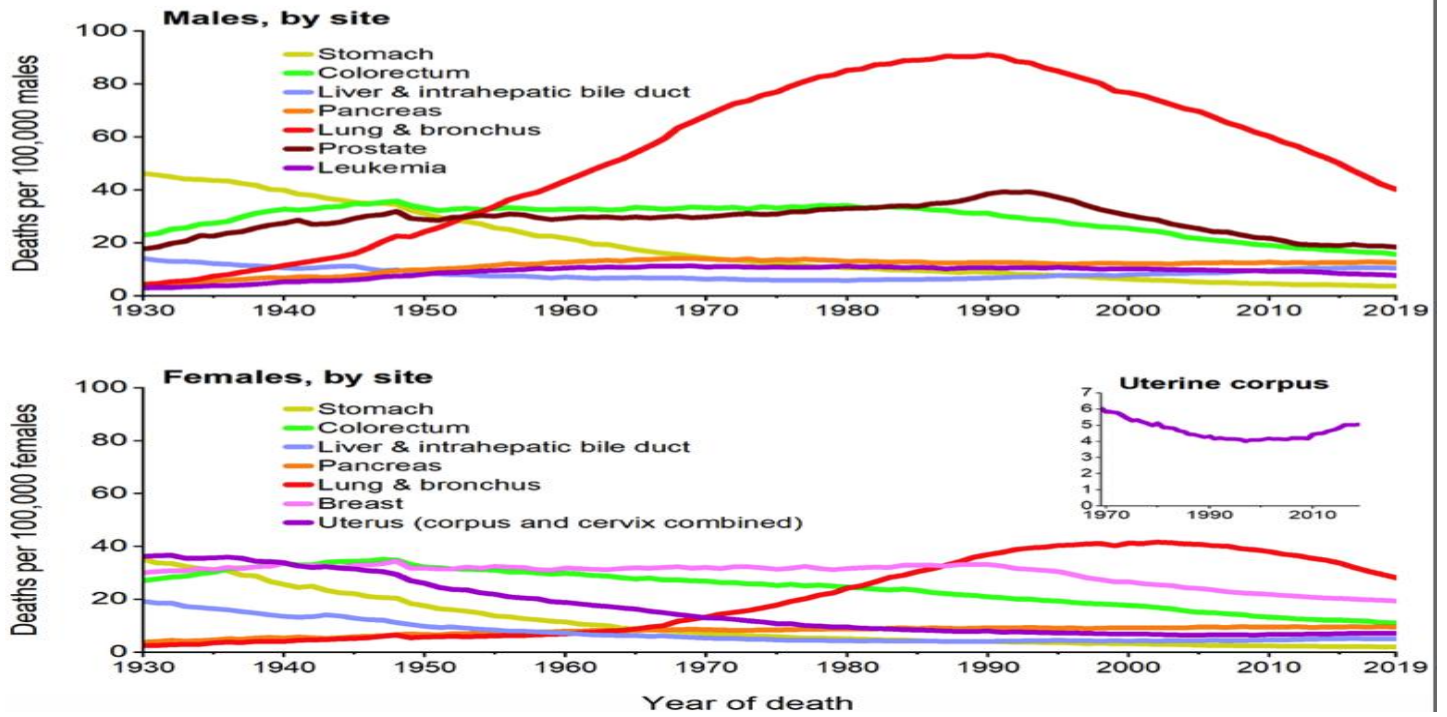
Επιδημιολογία

Σε παγκόσμιο επίπεδο η επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα έχει αυξηθεί στα χρόνια, με αποτέλεσμα πλέον να αποτελεί την 2^η συχνότερη πρωτοπαθή εντόπιση καρκίνου και στα δυο φύλα [3].[4]. Ο καρκίνος του προστάτη, του πνεύμονα και ο καρκίνος του παχέος εντέρου, αντιπροσωπεύουν μαζί το 48% όλων των περιστατικών καρκίνου στους άνδρες στις ΗΠΑ, με το 27% των περιπτώσεων να αφορά σε καρκίνο του προστάτη [5]. Για τις γυναίκες αντίστοιχα, το 51% των καρκίνων αφορά τον μαστό, του πνεύμονα και τον γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ το ένα τρίτο του συνόλου αφορά τον καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου που αφορά τον καρκίνο, κυρίως λόγω του υψηλού ποσοστού των ασθενών με αρχική διάγνωση μεταστατικής νόσου που συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση. Το ποσοστό θανάτων από καρκίνο, από δεδομένα των ΗΠΑ, αυξήθηκε κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα (πίνακας 1), κυρίως λόγω της ραγδαίας αύξησης των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ των



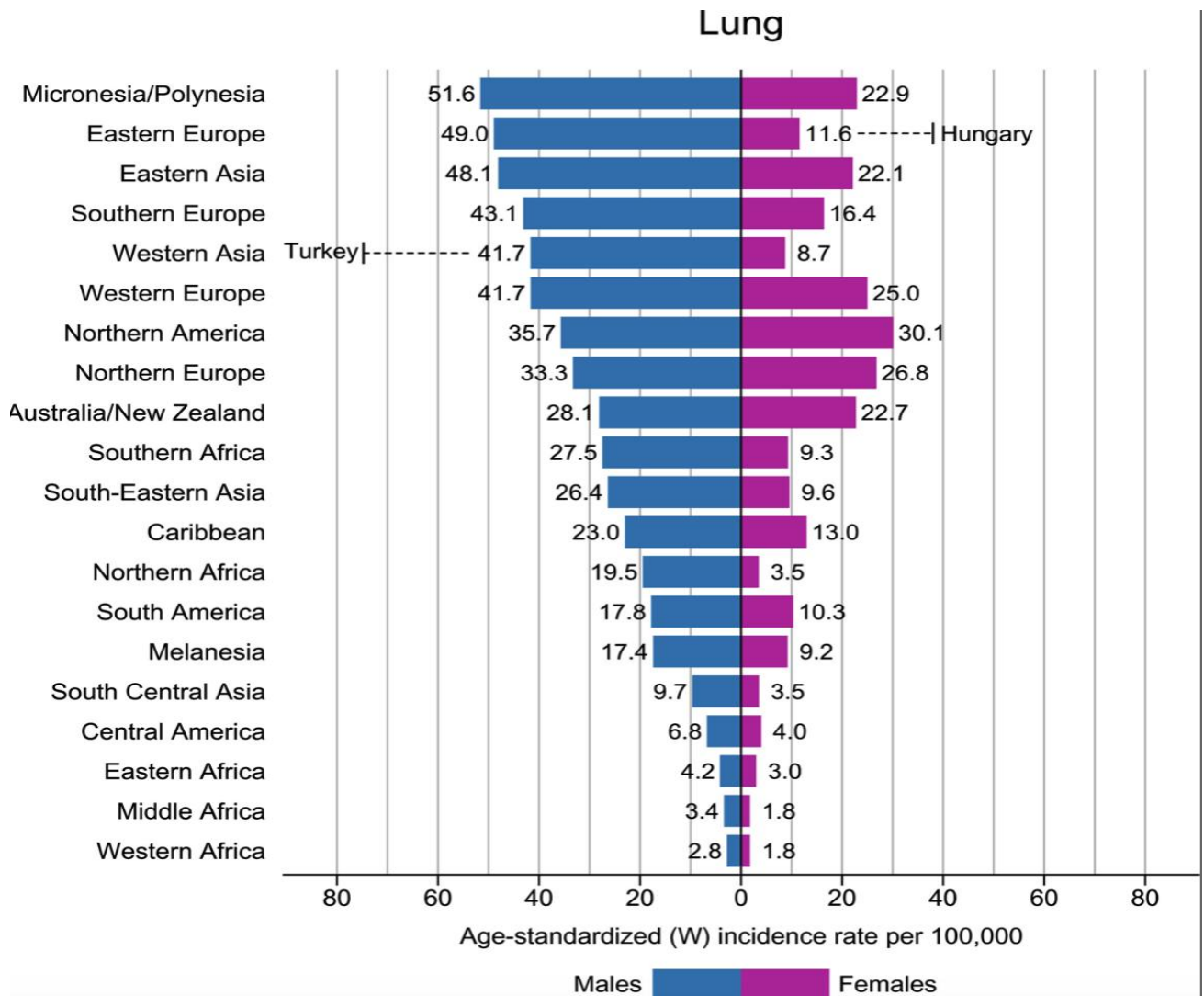
ανδρών ως συνέπεια της επιδημίας του καπνού. Ωστόσο, η μείωση του καπνίσματος, καθώς και οι δυνατότητες της έγκαιρης ανίχνευσης και θεραπείας ορισμένων μορφών καρκίνου οδήγησαν σε συνεχή μείωση του ποσοστού θανάτου από καρκίνο. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ετερογένεια της επίπτωσης καθώς και της θνησιμότητας του καρκίνου του πνεύμονα στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Τα ποσοστά αυτών είναι 3 έως 4 φορές υψηλότερα στις αναπτυγμένες χώρες συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες [7]. Το πρότυπο αυτό μπορεί ενδεχομένως να μεταβληθεί καθώς η επιδημία του καπνού εξελίσσεται, δεδομένου ότι το 2016 το 80% των καπνιστών ηλικίας ≥ 15 ετών κατοικούσαν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (LMIC) [6]. Στους πίνακες 2 και 3 φαίνονται οι διαφορές στην επίπτωση και την θνησιμότητα του καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των δυο φίλων αλλά και η γεωγραφική τους κατανομή





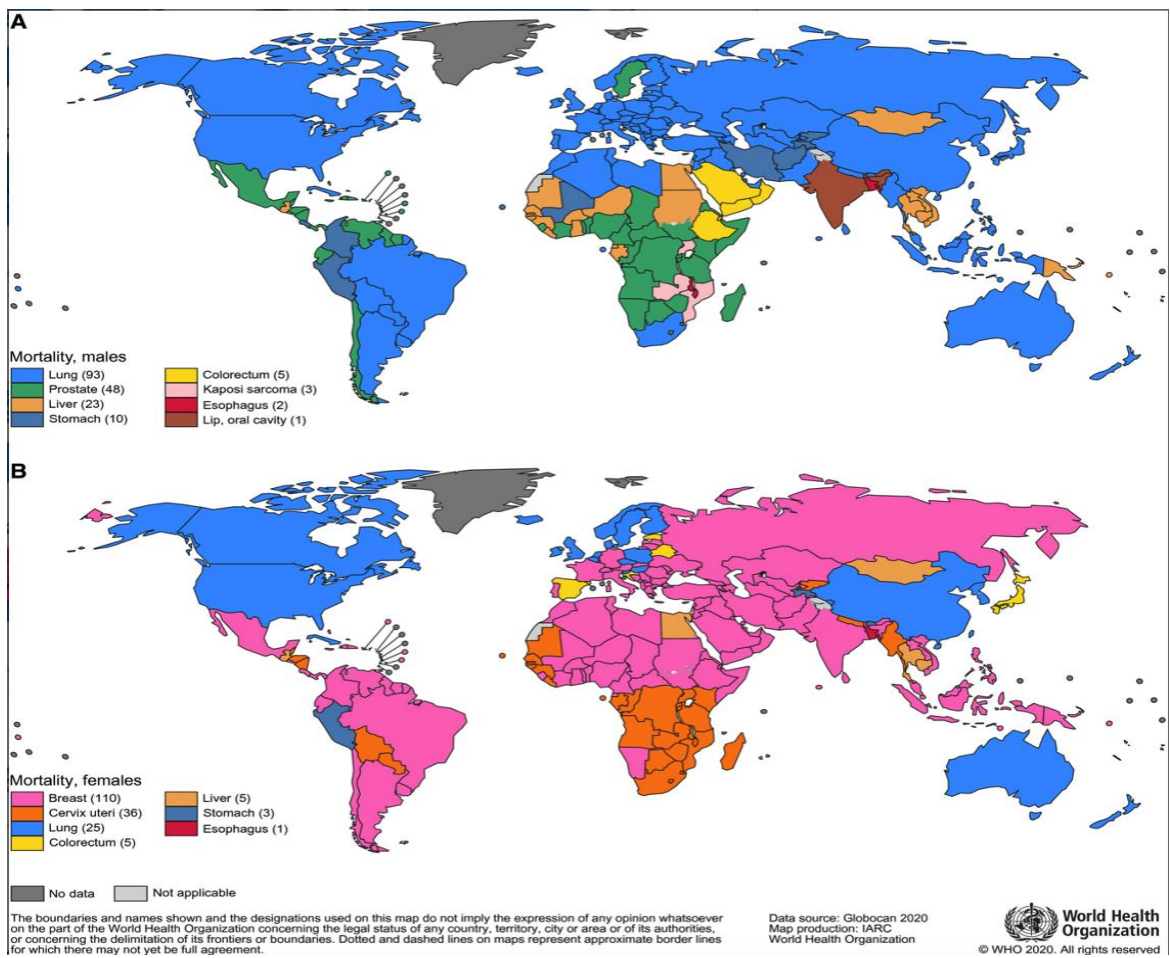
Πίνακας 1. Ποσοστό θανάτων από καρκίνο, από δεδομένα των ΗΠΑ κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα, σε άνδρες και γυναίκες.





Πίνακας 2. Γεωγραφική κατανομή της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των δυο φύλων.





Πίνακας 3. Γεωγραφική κατανομή της θνητότητας του καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των δυο φύλων.



Μεταξύ των ανδρών, τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παρατηρούνται στη Μικρονησία/Πολυνησία, την Ανατολική και Νότια Ευρώπη, την Ανατολική Ασία και τη Δυτική Ασία, όπου η Τουρκία έχει το υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των ανδρών παγκοσμίως. Τα ποσοστά επίπτωσης παραμένουν γενικά χαμηλά στην Αφρική, αν και κυμαίνονται από ενδιάμεσα έως υψηλά τόσο στις νότιες όσο και στις βόρειες περιοχές. Μεταξύ των γυναικών, ο καρκίνος του πνεύμονα σημειώνει τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης στη Βόρεια Αμερική, τη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, τη Μικρονησία/Πολυνησία και την Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία, με την Ουγγαρία να έχει τα υψηλότερα ποσοστά ανά χώρα. Τα ποσοστά είναι επίσης υψηλά στην Ανατολική Ασία, αντανakλώντας σε μεγάλο βαθμό την υψηλή επίπτωση μεταξύ των Κινέζων γυναικών, η οποία θεωρείται ότι αποδίδεται στην ατμοσφαιρική ρύπανση και την έκθεση σε άλλους εισπνεόμενους παράγοντες, όπως η οικιακή καύση υλικών για θέρμανση και μαγείρεμα, δεδομένου ότι ο επιπολασμός του καπνίσματος είναι χαμηλός [8,9]. Στην Ελλάδα, τα στοιχεία δείχνουν ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 9000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα [10]. Οι θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτων από καρκίνο στη χώρα, αντιπροσωπεύοντας το 22,1% του συνόλου, με 7156 εκτιμώμενους θανάτους για το 2022 [10]. Η Ελλάδα είναι επίσης η δεύτερη χώρα στην ευρωπαϊκή ήπειρο στο κάπνισμα μεταξύ των ενηλίκων >15 ετών, με τον σταθμισμένο κατά ηλικία επιπολασμό να ανέρχεται στο 34,3% [11].



Προσυμπτωματικός έλεγχος καρκίνου του πνεύμονα

Η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι λιγότερο από 18%, γεγονός που αποδίδεται στην καθυστερημένη εμφάνιση των συμπτωμάτων και κατ' επέκταση της διάγνωσης της νόσου. Αντίθετα, στην περίπτωση που ο καρκίνος του πνεύμονα ανιχνεύεται εγκαίρως, η πενταετής επιβίωση αυξάνεται σημαντικά, με παράδειγμα αυτήν του σταδίου 1A που ανέρχεται σε ποσοστά άνω του 80% [12]. Δυο μεγάλες, τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση της θνητότητας από τον καρκίνο του πνεύμονα, σε καπνιστές, με την χρήση χαμηλής δόσης υπολογιστικής τομογραφίας θώρακα- low-dose computed tomography (LDCT), ως μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου του πνεύμονα. Η National Lung Screening Trial (NLST) έδειξε μείωση κατά 20% της θνητότητας από καρκίνο του πνεύμονα από τον προσυμπτωματικό έλεγχο με τη χρήση LDCT σε σύγκριση με την απλή ακτινογραφία θώρακος [13], ενώ τα αποτελέσματα από τη NELSON trial έδειξαν μείωση της θνητότητας κατά 26% στους άνδρες και κατά 61% στις γυναίκες με την χρήση LDCT [14]. Και στις δυο αυτές μελέτες το ποσοστό των διαγνωσθέντων καρκίνων πνεύμονα σταδίου 1A ποικίλει από 50% έως 60%, σε αντίθεση με το 10% που παρατηρείται όταν η νόσος δεν διαγιγνώσκεται στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου [15]. Ήδη στις Ηνωμένες Πολιτείες τις Αμερικής, βάσει οδηγιών από το U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), υπάρχει ισχυρή σύσταση για προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του πνεύμονα με LDCT, σε άτομα ηλικίας 55 έως 80 ετών, ενεργούς καπνιστές με πάνω από 20 πακέτα έτη ή πρώην



αντίστοιχα βαρείς καπνιστές που έχουν διακόψει εντός 15ετίας. Αντίστοιχες προσπάθειες γίνονται και στην Ευρώπη, έπειτα από ομοφωνία των European Respiratory Society και European Society for Radiology, για εδραίωση προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου του πνεύμονα με LDCT σε ομάδες υψηλού κινδύνου [16], προγράμματα που εφαρμόζονται ήδη σε χώρες όπως η Ιταλία (πιλοτικά προγράμματα), η Πολωνία (πιλοτικά προγράμματα) και η Κροατία (εθνικό πρόγραμμα). Στην Ελλάδα υπάρχουν δεδομένα πως η εφαρμογή μιας στρατηγικής προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα με LDCT μεταξύ ενηλίκων υψηλού κινδύνου ηλικίας 50-80 ετών, θα είχε ως αποτέλεσμα την αποφυγή πρόσθετων θανάτων σε βάθος 5 ετών [17]. Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν έχει θεσπιστεί επίσημο εθνικό πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα, αλλά γίνονται συντονισμένες προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή, με την ανακοίνωση εθνικού προγράμματος screening για καρκίνο του πνεύμονα να αποτελεί θέμα χρόνου.

Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου

Κάπνισμα

Ο καπνός του τσιγάρου επί ενεργητικής ή παθητικής έκθεσης αποτελεί την κύρια αιτία για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Προκαλούνται τοπικές βλάβες από τις επιβλαβείς ουσίες που περιέχονται στον καπνό με αποτέλεσμα να οδηγούν σε δυσπλασία πρόκληση βλαβών όπως και μεταλλάξεων στο DNA [18]. Τουλάχιστον 50 καρκινογόνες ουσίες από τον καπνό του τσιγάρου παρουσιάζουν αιτιολογική συσχέτιση σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό



Έρευνα για τον Καρκίνο (IARC) [19,20]. Πολλές από αυτές είναι δυνητικά καρκινογόνες, όπως οι αρωματικές αμίνες, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, οι N-νιτροζαμίνες και άλλες ουσίες, όπως το αρσενικό, βενζόλιο, το χλωριούχο βινύλιο και το χρώμιο. Οι παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με τον καρκίνο του πνεύμονα είναι οι N-νιτροζαμίνες που σχετίζονται με τον καπνό (TSNAs), οι οποίες αποτελούν παράγωγα της νικοτίνης από την επεξεργασία και την καύση του καπνού. Από τις TSNAs, η NNK φαίνεται να είναι ισχυρός αιτιολογικός παράγοντας για καρκίνο του πνεύμονα καθώς έχει καρκινογόνες επιπτώσεις τόσο σε τοπική όσο και σε συστηματική χορήγηση. Ο σχετικός κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής είναι σημαντικός, περίπου ένας στους δεκαεπτά καπνιστές αναπτύσσει καρκίνο του πνεύμονα, ενώ ο κίνδυνος αυτός είναι έως 30 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με όσους δεν κάπνισαν ποτέ. Επομένως, το κάπνισμα αποτελεί σαφώς καθορισμένο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα και σε αυτό αποδίδεται η πλειοψηφία των περιστατικών με καρκίνο του πνεύμονα [21, 22]. Ο αθροιστικός κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των βαρέων καπνιστών μπορεί να ανέλθει στο 30%, σε σύγκριση με τον κίνδυνο που διατρέχουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους οι μη καπνιστές, ο οποίος είναι μικρότερος από 1%. Ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα είναι ανάλογος της ποσότητας κατανάλωσης τσιγάρων, επειδή παράγοντες όπως, ο αριθμός των πακέτων ανά ημέρα που καπνίζονται, η ηλικία έναρξης του καπνίσματος, ο βαθμός εισπνοής, η περιεκτικότητα των τσιγάρων σε πίσσα και νικοτίνη και η χρήση μη φιλτραρισμένων τσιγάρων, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο [23]. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το κάπνισμα παραμένει ο σημαντικότερος αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου για τον



καρκίνο του πνεύμονα. Έχει εκτιμηθεί ότι έως και το 20% όλων των θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως θα μπορούσε να αποφευχθεί με την αποτροπή του καπνίσματος [24]. Είναι επίσης σαφές ότι η ατομική προδιάθεση αποτελεί παράγοντα καρκινογένεσης. Αν και πάνω από το 80% των καρκίνων του πνεύμονα εμφανίζονται σε άτομα με έκθεση στον καπνό, λιγότερο από το 20% των καπνιστών αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα. Αυτή η ποικιλομορφία στην προδιάθεση για καρκίνο επηρεάζεται πιθανότατα από άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες ή από γενετική προδιάθεση.

Ποτέ καπνιστές

Ο όρος "ποτέ καπνιστές" αναφέρεται σε άτομα που έχουν καπνίσει λιγότερα από 100 τσιγάρα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, εκτιμάται ότι το 15% των καρκίνων του πνεύμονα στους άνδρες και έως και το 53% στις γυναίκες δεν οφείλονται στο κάπνισμα, ενώ οι μη καπνιστές αντιπροσωπεύουν το 25% του συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα παγκοσμίως [25]. Το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίοι είναι μη καπνιστές, ποικίλει ανά τον χάρτη και παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα στους πληθυσμούς της Ασίας. Για παράδειγμα στην Ταιβάν, πάνω από τα μισά περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα αφορούν μη καπνιστές [26], ενώ Ευρωπαίοι μετανάστες που διαμένουν στην Ιαπωνία και την Κορέα έχουν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα συγκριτικά με τους Ασιάτες που διαμένουν στις χώρες αυτές [27]. Η διαφορά αυτή μεταξύ Ανατολής και Δύσης θα μπορούσε να συσχετισθεί με έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ή ακόμη και να



αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες. Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός πως γυναίκες με καταγωγή από την Ιαπωνία και την Κορέα που διαμένουν στις ΗΠΑ παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα από εκείνες που διαμένουν στη Ασία, προκύπτει πως η περιβαλλοντική έκθεση και η έκθεση σε ενδοοικιακούς ρύπους (καπνός από καύση ελαίων κατά το μαγείρεμα) παίζει σημαντικό ρόλο [27].

Ατμοσφαιρική ρύπανση

Η ατμοσφαιρική ρύπανση, κυρίως απόρροια της καύσης διαφόρων καύσιμων υλών, συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Στην εισπνοή αιωρούμενων σωματιδίων αποδίδεται τουλάχιστον το 8% της θνητότητας από καρκίνο του πνεύμονα σε παγκόσμιο επίπεδο [28]. Η σχέση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και της πρόκλησης καρκίνου του πνεύμονα είναι γραμμική και με την αύξηση της αστικοποίησης και την αλλοίωση της ποιότητας του αέρα αναμένεται να αυξηθεί η επίδραση της ρύπανσης στην επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, ιδίως στον τρίτο κόσμο [28]. Δύο μεγάλες μελέτες κοόρτης των Ηνωμένων Πολιτειών από τους Dockery [29] και Pope et al [30] δείχνουν ότι υπάρχει επιπλέον κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα έως 19% επί μακροπρόθεσμης έκθεσης σε μικροσωματίδια από την ατμοσφαιρική ρύπανση. Παρά τις μελέτες αυτές, εξακολουθεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο ρόλος που διαδραματίζουν στην καρκινογένεση τα επιμέρους συστατικά της ατμοσφαιρικής ρύπανσης.



Αμίαντος

Ο αμίαντος είναι η πιο γνωστή και πιο κοινή αιτία καρκίνου του πνεύμονα που σχετίζεται με επαγγελματική έκθεση. Η αναγνώριση της καρκινογόνου δράσης του χρονολογείται από αναφορές στο Ηνωμένο Βασίλειο τη δεκαετία του 1950 [31]. Όταν στην έκθεση σε αμίαντο συνυπάρχει και έκθεση σε καπνό τσιγάρου, ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα αυξάνεται εκθετικά. Ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα σε πληθυσμό με μοναδική έκθεση τον αμίαντο είναι 6πλάσιος, με μοναδική έκθεση το κάπνισμα είναι 11πλάσιος, ενώ με έκθεση τόσο στον αμίαντο όσο και στον καπνό του τσιγάρου δύναται να φτάσει το 59πλάσιο. Ρόλο στην συνεργική αυτή αύξηση του επιπολασμού του καρκίνου του πνεύμονα σε άτομα που εκτίθενται σε αμίαντο, φαίνεται να διαδραματίζει και η ποσότητα των τσιγάρων. Σύμφωνα με μια μελέτη, ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα σε εργαζόμενους με έκθεση σε αμίαντο αυξήθηκε, κατά 9 φορές στην περίπτωση που συνυπήρχε ιστορικό καπνίσματος λιγότερο από 1 πακέτο την ημέρα, και κατά 16 φορές όταν αυτοί κάπνιζαν περισσότερο από 1 πακέτο την ημέρα, σε σύγκριση με έναν μη καπνιστή [32].

Ραδόνιο

Το ραδόνιο-222 είναι ένα αδρανές αέριο, που προκύπτει φυσικά μετά τη διάσπαση του ουρανίου-238. Σε συνήθεις θερμοκρασίες, το ραδόνιο απελευθερώνεται ως αδρανές ραδιενεργό αέριο. Το ουράνιο ανευρίσκεται στο υπέδαφος της γης, όπως και το ραδόνιο το οποίο εκπέμπει ακτινοβολία άλφα. Το ραδόνιο συσσωρεύεται στα κτίρια και μπορεί να προκαλέσει σημαντική



επιβάρυνση με την πάροδο του χρόνου. Υπολογίζεται ότι η έκθεση στο ραδόνιο ευθύνεται για το 9% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στην Ευρώπη [33]. Το σύνολο των δεδομένων από 11 μελέτες κοόρτης από εργαζόμενους σε ορυχεία που εκτέθηκαν σε ραδόνιο έδειξε ότι σχεδόν το 40% όλων των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα οφείλεται σε έκθεση σε ραδόνιο, με το 70% να αφορά μη καπνιστές και 39% καπνιστές. Επιπλέον, η εν λόγω μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το 10% όλων των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα είναι πιθανόν να οφείλεται σε έκθεση σε ραδόνιο σε εσωτερικούς χώρους, με το 11% των θανάτων να αφορά σε καπνιστές και το 30% σε μη καπνιστές [34].

Γενετική του καρκίνου

Ο καρκίνος είναι κατά βάση νόσος που προκαλείται από τη δυσλειτουργία των φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών. Οι λειτουργίες αυτές σχετίζονται άμεσα με την αυτορρύθμιση του κυττάρου, το ανοσοποιητικό και τη μεταβίβαση σημάτων σε κυτταρικό επίπεδο. Μέσω της διακυττάριας επικοινωνίας αλλά και με το περιβάλλον, γίνεται η επεξεργασία των κυτταρικών σημάτων, με αποτέλεσμα την ρύθμιση των λειτουργιών τους. Αυτή η διαδικασία της μεταβίβασης σημάτων, είναι η βάση για τις κυτταρικές λειτουργίες του οργανισμού και συντελεί, μεταξύ άλλων, στην ομοιόσταση και την ιστική επιδιόρθωση. Τα διαφορετικά στρώματα πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου, αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και αντιδρούν σε εξωτερικά ερεθίσματα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μονοπατιού της κυτταρικής σηματοδότησης και αλλαγές στην κυτταρική λειτουργία [35].



Ως μετάλλαξη ορίζεται η αλλαγή στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων στο DNA και δύναται να προκύψουν τυχαία κατά την αντιγραφή του DNA αποτέλεσμα αποτυχίας των μηχανισμών ανίχνευσης και επιδιόρθωσης. Οι μεταλλάξεις μπορούν επίσης να προκληθούν από εξωτερικούς παράγοντες, όπως χημικές ουσίες ή ακτινοβολία. Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις, η ονομασία "wild type" αντιστοιχεί στην πιο κοινή, αλλά φυσιολογική παραλλαγή ενός γονιδίου. Τα ογκογονίδια προέρχονται από μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. Η μετάλλαξη τους έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και τον περιορισμό της ευαισθησίας τους στην σηματοδότηση της καταστολής, με αποτέλεσμα να διακωδικοποιείται ο πολλαπλασιασμός τους. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια εμπλέκονται στην ικανότητα αυτορρύθμισης των κυττάρων, στην κυτταρική διαίρεση, ενώ ρυθμίζουν και περιορίζουν την αντιγραφή του DNA. Όταν τα γονίδια αυτά υποστούν μεταλλάξεις όπως συμβαίνει στον καρκίνο, το αποτέλεσμα είναι να απώλεια τη λειτουργικότητα τους, και να εξουδετερώνονται βασικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί [36]. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι υπεύθυνα για τη επιδιόρθωση βλαβών του DNA, ενώ η απώλεια της λειτουργίας τους οδηγεί σε συσσώρευση μεταλλάξεων. Μεταξύ άλλων κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, είτε με την αναστολή του κυτταρικού κύκλου είτε επάγοντας την απόπτωση. Χαρακτηριστικό αναφέρεται το ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53 που μεταλλάσσεται συχνά στους καρκίνους, με επιπολασμό στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο που φθάνει και το 85% ανάλογα με την ιστολογία του όγκου και το ιστορικό έκθεσης σε καπνό τσιγάρου. [37]



Επιπολασμός των οδηγών μεταλλάξεων (Driver mutations)

Σε κλινικό επίπεδο, η σημασία των συγκεκριμένων μεταλλάξεων σχετίζεται με τη δυνατότητα στοχευμένης θεραπείας και παρέχουν πληροφορίες αναφορικά με την πρόγνωση. Στον ΜΜΚΠ οι οδηγές μεταλλάξεις αποτελούν σημείο αναφοράς σε κλινικό επίπεδο, όπου μαζί με τις μεταλλάξεις σε κατασταλτικά γονίδια, παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη βιολογία του όγκου αλλά και την πρόγνωση. Ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο του όγκου, το ιστορικό καπνίσματος και το εθνικό υπόβαθρο διαμορφώνεται και η αντίστοιχη συχνότητα ανεύρεσης τους στον γενικό πληθυσμό. Είναι πιο σπάνιες στα πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα, ενώ σημειώνονται πολύ συχνότερα στο αδenoκαρκίνωμα πνεύμονα [38]. Οι προγενέστερες κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν τη διενέργεια ελέγχου μόνο σε αδenoκαρκινώματα και επιλεγμένες περιπτώσεις με NSCLC NOS., ενώ εξέταση ρουτίνας σε καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων εξακολουθεί να μην αποτελεί συνήθη πρακτική. Οι διαφορές στο φάσμα των μεταλλάξεων που ανευρίσκονται παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια αναλόγως της εθνικότητας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο επιπολασμός των οδηγών μεταλλάξεων στο NSCLC, κυρίως των μεταλλάξεων EGFR και KRAS, μεταξύ των δυτικών καυκάσιων πληθυσμών και των αυτών ανατολικής ασιατικής καταγωγής. Η συχνότητα της μετάλλαξης EGFR στην Ασία εκτιμάται στο 49% σε σύγκριση με ένα ποσοστό περίπου στο 13% στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. [39] Αντίθετα, για τις μεταλλάξεις KRAS, ο επιπολασμός στην Ασία είναι περίπου 15% [40], ενώ οι αναφορές για τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς φτάνουν το 40% [41]. Δεδομένα από την Ελλάδα δεν



παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις από τα παραπάνω στατιστικά, με τις μεταλλάξεις EGFR να συναντώνται με συχνότητα της τάξεως του 10% ενώ αυτές του KRAS σε ποσοστό περίπου 17% [42].

Ογκογονίδιο KRAS

Το KRAS, μέλος της ομάδας πρωτο-ογκογονιδίων RAS, παρουσιάζεται με μεταλλαγές στις περιπτώσεις καρκίνου [43]. Μεταξύ άλλων, από τις πρωτεΐνες αυτές ρυθμίζεται η κυτταρική σηματοδότηση και ανάπτυξη αλλά και ο κυτταρικός θάνατος. Οι μεταλλάξεις που οδηγούν συχνότερα σε ενεργοποίηση του KRAS απαντώνται στα κωδικόνια 12, 13 και 61, με την συχνότητα και τον τύπο να ποικίλλουν. Πλην της εφαρμογής τους για τον καθορισμό της περαιτέρω θεραπευτικής αντιμετώπισης επί ανεύρεσης μεταλλαγής του KRAS, αναφέρονται και συσχετισμοί μεταξύ των διαφορετικών μεταλλαγών του με τον τύπο των όγκου, και με κάποιες καρκινογόνες ουσίες, όπως το κάπνισμα, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη βιολογία της εκάστοτε μεταλλαγής [44]. Η ανεύρεση μεταλλαγών KRAS στο ΜΜΚΠ σχετίζεται με μειωμένη συνολική επιβίωση και αντίσταση στη θεραπεία. Στον πληθυσμό της Ελλάδας οι μεταλλαγές του KRAS που επικρατούν είναι οι p.G12C, p.G12D και p.G12V, με συχνότητα 40%, 33% και 14% [42].

Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal growth factor receptor/ EGFR)

Ο EGFR με ρόλο διαμεμβρανικής πρωτεΐνης, είναι ένας υποδοχέας τυροσινικής κινάσης. Η πρωτεΐνη αυτή προέρχεται από την επιφάνεια του



κυττάρου και η σύνδεση της ενεργοποιεί την ενδοκυτταρική σηματοδότηση που οδηγεί στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι μεταλλαγές του EGFR προκαλούν συνεχή κυτταρικό πολλαπλασιασμό με αποτέλεσμα την ανάπτυξη του όγκου. Μαζί με τις μεταλλαγές του KRAS αποτελούν τις κυριότερες οδηγούς μεταλλαγές στο αδενικαρκίνωμα του πνεύμονα. Αποτελούν δε προγνωστικό δείκτη της κλινικής πορείας αλλά και της συνολικής πρόγνωσης και ανταπόκρισης στη στοχευμένη θεραπεία [45]. Σε περιπτώσεις ΜΜΚΠ όπου ανευρίσκεται υπερέκφραση ή μεταλλαγές του EGFR, σημειώνεται ευνοϊκή ανταπόκριση στους αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης τυροσίνης (TKIs). Η γεφιτινίμπη (gefitinib) και η ερλοτινίμπη (erlotinib) ήταν οι αρχικά χρησιμοποιούμενοι TKIs, ενώ ακολούθησαν οι δεύτερης γενιάς TKIs, όπως η αφατινίμπη (afatinib) και η δακομιτινίμπη (dacomitinib). Οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα με μεταλλαγές στο EGFR που λαμβάνουν στοχευμένη θεραπεία με τους παραπάνω παράγοντες σημειώνουν καλύτερη ανταπόκριση και μεγαλύτερο διάστημα χωρίς υποτροπή (progression-free survival, PFS) σε σύγκριση με την συμβατική χημειοθεραπεία. Οι TKIs σχετίζονται επίσης με χαμηλότερη τοξικότητα και καλύτερη ποιότητα ζωής, συγκριτικά με τα κυτταροτοξικά φάρμακα. Ανεξάρτητα όμως της ανταπόκρισης, παρατηρείται υποτροπή των ασθενών απότοκος της ανάπτυξης αντοχής από τα καρκινικά κύτταρα στους TKIs [46].

Κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)

Μια σχετικά νέα οδηγός μοριακή παρέκκλιση στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα αποτελεί η αναδιάταξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον



διαμεμβρανικό υποδοχέα της κινάσης τυροσίνης ALK (anaplastic lymphoma kinase). Η αναδιάταξη του ALK ανευρίσκεται σπανιότερα, περίπου σε συχνότητα 4-7%, σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, και αφορά συνήθως νέους, χωρίς ιστορικό καπνίσματος, με διάγνωση αδenoκαρκινώματος. Ανεύρεση της αναδιάταξη ALK σχετίζεται με ανταπόκριση στους αναστολείς της ALK, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την κριζοτινίμπη (crizotinib), για το λόγο αυτό είναι σημαντική η αναγνώριση των ασθενών αυτών διότι έτσι καθορίζεται η θεραπευτική τους προσέγγιση. Η κριζοτινίμπη στους παραπάνω ασθενείς συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία και μεγαλύτερη χρονική περίοδο άνευ υποτροπής (PFS) όταν η χορήγηση της συγκρίνεται με αυτήν της συμβατικής χημειοθεραπείας. Η κριζοτινίμπη έχει λάβει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία των προχωρημένου σταδίου ΜΜΚΠ που εμφανίζουν θετική για ALK αναδιάταξη, ενώ για τον διαγνωστικό έλεγχο της ALK αναδιάταξης προτείνεται η μέθοδος φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH), αλλά δύναται να ανιχνευθεί και με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας, γεγονός που συντελεί στην ευρεία εξέταση της, λόγω του σχετικά χαμηλού κόστους και της διαθεσιμότητας της ανοσοϊστοχημείας [47,48].

Programmed Death - Ligand 1 (PD-L1)

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη του καρκίνου βασίζεται, εκτός των άλλων, στην αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος για ικανοποιητική ανοσολογική απόκριση έναντι των καρκινικών κυττάρων. Ο PD-1 αποτελεί ανασταλτικό υποδοχέα, που εκφράζεται στην επιφάνεια ενεργοποιημένων T-



λεμφοκυττάρων, ενώ σε συνθήκες όπως η χρόνια φλεγμονή και ο καρκίνος, διατηρείται σε συνεχή διέγερση. Όταν αυτός συνδέεται με τους προσδέτες του, PD-L1 και PD-L2, έχει ως αποτέλεσμα να αναστέλλεται η ανοσολογική απόκριση, δεδομένης της καταστολής της δράσης των T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, αφού ο πολλαπλασιασμός τους, της παραγωγή κυτοκινών και η κυτταρολυτική τους δραστηριότητα αναστέλλονται. Τα καρκινικά κύτταρα, εκφράζοντας τον προσδέτη PD-L1, έχουν την ικανότητα να αξιοποιούν τον παραπάνω μηχανισμό αναστολής της δράσης των T λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα να διαφεύγουν της ανοσοεπιτήρησης [49]. Σε πολλούς συμπαγείς όγκους, όπως και στον ΜΜΚΠ παρατηρείται υπερέκφραση του PD-L1 . Στο ΜΜΚΠ τα αντισώματα κατά του υποδοχέα PD-1 και του συνδέτη του PD-L1 σχετίζονται με θετική κλινική αποτελεσματικότητα. Αναστολείς όπως η νιβολουμάβη και η πεμπρολιζουμάβη που στοχεύουν το PD-1, αλλά και η ατεζολιζουμάβη που στοχεύει το PD-L1 έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη για ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια, ενώ περαιτέρω φάρμακα και συνδυασμοί βρίσκονται εν εξελίξει [50].

Κλινική εικόνα

Συνηθέστερα ο καρκίνος του πνεύμονα στα πρώιμα στάδια δεν συνοδεύεται από συμπτωματολογία. Κατά τη διάγνωση, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, παρουσιάζεται με τοπικά εκτεταμένη ή και μεταστατική νόσο. Όταν εμφανίζονται τα συμπτώματα, αυτά είναι συνήθως μη ειδικά εκ του αναπνευστικού, όπως βήχας, δύσπνοια ή πόνος στο στήθος και διαφέρουν από άτομο σε άτομο[51]. Το συχνότερο σύμπτωμα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι ο **βήχας**, με τους ασθενείς αυτούς συνήθως να αιτιώνται



πρόσφατη έναρξη βήχα που εμμένει, είτε αύξηση της συχνότητας και της έντασης του εάν αυτός προϋπήρχε. Περίπου οι μισοί από όσους διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν **δύσπνοια**, ενώ το 25-50% εμφανίζουν υποξύ, εμμένων **θωρακικό άλγος**. Η δύσπνοια συνήθως αποδίδεται είτε σε σταδιακή απόφραξη μεγάλου βρόγχου από τον όγκο, είτε σε ύπαρξη πλευριτικής συλλογής, αλλά μπορεί και να σχετίζεται με παράλυση του σύστοιχου ημιδιαφράγματος λόγω διήθησης του φρενικού νεύρου, με πνευμοθώρακα ή και με πνευμονική εμβολή [52]. Η **αιμόπτυση** αποτελεί επίσης σύμπτωμα με σημαντική συχνότητα, και μπορεί να αναφέρεται ως επεισόδια αιμόφυρτων πτυέλων αλλά και ως επεισόδια άλλοτε άλλης ποσότητας ζηρού κόκκινου αίματος που συνοδεύουν το βήχα . Σπάνια συναντάται στον καρκίνο του πνεύμονα μεγάλης ποσότητας μαζική αιμόπτυση, ενώ καλοήθη νοσήματα του πνεύμονα όπως η φυματίωση, οι βρογχιεκτασίες ή το πνευμονικό απόστημα αποτελούν συχνότερο αίτιο. Η εμφάνιση γενικών συμπτωμάτων, όπως η απώλεια βάρους, η ανορεξία, η αδυναμία, και η δεκαημερή πυρετική κίνηση είναι συχνή, όπως συμβαίνει και σε πολλές κακοήθεις παθήσεις [52]. Το μέγεθος και η θέση του όγκου καθορίζουν την αντίστοιχη συμπτωματολογία. Επί διήθησης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου παρατηρείται **βράγχος φωνής** απότοκος της πάρεσης της φωνητικής χορδής. Αποτελεί συχνό σύμπτωμα όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό πνεύμονα , ενώ είναι υποδηλωτικό προχωρημένης, ανεγχείρητης νόσου [52]. **Πλευριτικού τύπου θωρακικό άλγος** παρατηρείται επί διήθησης του υπεζωκότα λόγω επέκταση του όγκου στο παρακείμενο θωρακικό τοίχωμα. Κάποιοι ασθενείς αιτιώνται προοδευτική **δυσφαγία**, η οποία οφείλεται σε



πιεστικά φαινόμενα του οισοφάγου, είτε από τον ίδιο τον όγκο, είτε από τους διογκωμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες. Σε όγκους με εντόπιση την κορυφή του πνεύμονα (όγκος Pancoast), μπορεί να προκληθεί το **σύνδρομο Horner**, με την κλινική του έκφραση να περιλαμβάνει μύση, ετερόπλευρο ενόφθαλμο, βλεφαρόπτωση και ετερόπλευρη ανιδρωσία του προσώπου και του άνω άκρου. Πλην του συνδρόμου Horner οι όγκοι αυτοί συνήθως προκαλούν σύστοιχη ωμαλγία, γεγονός που ωθεί τους συγκεκριμένους ασθενείς να αναζητήσουν αρχικά ιατρική συμβουλή από κάποιον ορθοπεδικό. Τα συμπτώματα αυτά συνδέονται με διήθηση των παρακείμενων ανατομικών δομών, όπως η συμπαθητική άλωσ και οι ρίζες του βραχιόνιου πλέγματος. Μια άλλη κατάσταση που σχετίζεται με το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου, είναι το **σύνδρομο απόφραξης της άνω κοίλης φλέβας**, και αποτελεί επείγουσα κατάσταση της ογκολογίας. Οφείλεται σε εξωτερική πίεση ή άμεση διήθηση του όγκου που εντοπίζεται στον δεξιό συνήθως πνεύμονα και σε κεντρική θέση, είτε από διογκωμένους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου. Χαρακτηριστικά κλινικά σημεία του συνδρόμου είναι το οίδημα του προσώπου και του τραχήλου και η διάταση των φλεβών του τραχήλου και των άνω άκρων, πιο σπάνια μπορεί να συνοδεύονται από κυάνωση, ενώ η παρουσία επίφλεβου στο άνω μέρος του κορμού μαρτυρά την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας [52]. Σε αρκετές περιπτώσεις, κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς, η συμπτωματολογία που αναφέρεται αποδίδεται σε μεταστατική νόσο, η οποία μπορεί να ανευρίσκεται σε οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα. Συνήθως το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα οστά, το ήπαρ, οι τραχηλικοί και οι υπερκλείδιοι λεμφαδένες αποτελούν εστίες δευτεροπαθών εντοπίσεων, οπότε και



σημειώνεται αντίστοιχη σημειολογία. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα αποδίδονται στην παρουσία του όγκου χωρίς ωστόσο να σχετίζονται με τοπική επέκταση του ή τις δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Οφείλονται στην πλειοψηφία τους σε απρόσφορη παραγωγή ορμονών ή πεπτιδίων με δράση ανάλογη ορμονών, αλλά και σε δράση ανοσοσυμπλεγμάτων, αντισωμάτων και κυτταροκινών που προέρχονται από κύτταρα του όγκου. Η συμπτωματολογία των παρανεοπλασματικών συνδρόμων δεν σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος ούτε και με την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου. Σε μερικές περιπτώσεις έπονται των υπολοίπων κλινικών συμπτωμάτων, ενώ είναι πιθανό να εμφανίζονται και εκδήλωση μιας υποτροπής της νόσου. Στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εκδηλώσεις παρανεοπλασματικού συνδρόμου ενδεικτικά αποτελούν η θρομβοκυττάρωση, η λευκοκυττάρωση, η ηωσινοφιλία, το σύνδρομο Cushing, και η περιφερική νευροπάθεια. Στα αδενοκαρκινώματα συχνή εκδήλωση παρανεοπλασματικού αποτελεί η υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια, ενώ η υπερασβεστιαμία, που δεν οφείλεται σε μετάσταση, παρατηρείται συχνά σε πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα [53].

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου έχει ως κύριο σκοπό τον καθορισμό της έκτασης της νόσου, προκειμένου να εκτιμηθεί η συνολική πρόγνωση. Επιπρόσθετα είναι καθοριστική στην επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης, ενώ επιτρέπει την σύγκριση θεραπευτικών αποτελεσμάτων αλλά και καθορίζει τον πληθυσμό των ασθενών που εντάσσονται σε κλινικές μελέτες. Στον καρκίνο του πνεύμονα χρησιμοποιείται το σύστημα σταδιοποίησης TNM [54,55].



Το σύστημα TNM προέρχεται από τα αρχικά tumor (όγκος), node (λεμφαδένας) και metastasis (μετάσταση) (Πίνακας 4).

- T - δηλώνει τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου όπως είναι το μέγεθος και η έκταση.

- N - δηλώνει την παρουσία και την έκταση της περιοχικής λεμφαδενικής προσβολής.

- M - δηλώνει την παρουσία και την έκταση των απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Μαζί οι διάφορες παράμετροι του συστήματος TNM καθορίζουν τα διαφορετικά στάδια της νόσου, όπως περιγράφονται στον πίνακα 5.



ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ (TUMOR-T)

T0	Δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος.
Tis	Καρκίνωμα in situ: Τα νεοπλασματικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται στη φυσική τους θέση, δηλαδή "In situ", "in its place"
T1	Ο όγκος στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος < από 3 cm.
T1a (mi)	Ελάχιστα διηθητικό αδenoκαρκίνωμα (minimal invasive adenocarcinoma)
T1a (ss)	Επιφανειακή ανάπτυξη όγκου οιοιδήποτε μεγέθους που περιορίζεται στη τραχεία ή το τοίχωμα των βρόγχων (superficial spreading tumor in central airways)
T1a	Ορίζεται όγκος < 1cm
T1b	Ορίζεται όγκος >1 cm αλλά < 2cm
T1c	Ορίζεται όγκος >2 cm αλλά < 3cm
T2	Ο όγκος που στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 3 cm αλλά < από 5 cm, ή με ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: διήθηση του σπλαχνικού υπεζωκότα, προσβολή του κύριου



T2a	βρόγχου (όχι της τρόπιδας), συνοδεύεται από ατελεκτασία που εκτείνεται έως τη πύλη του πνεύμονος.
T2b	Ορίζεται όγκος >3 αλλά < 4 cm.
	Ορίζεται όγκος >4 αλλά < 5 cm.
T3	<p>Ο όγκος που στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 5 cm αλλά < από 7 cm, ή ο όγκος με ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:</p> <p>διήθηση του θωρακικού τοιχώματος. διήθηση του περικαρδίου.</p> <p>διήθηση του φρενικού νεύρου ή με δορυφορικά οζίδια στον ίδιο λοβό.</p>
T4	<p>Ο όγκος που στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 7 cm, ή ο όγκος με ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: διήθηση του μεσοθωρακίου, του διαφράγματος, της καρδιάς, των μεγάλων αγγείων, του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, της τρόπιδος, της τραχείας, του οισοφάγου, της σπονδυλικής στήλης ή με δορυφορικά οζίδια σε άλλο λοβό αλλά ομόπλευρα ως προς τη πρωτοπαθή βλάβη.</p>



ΕΠΙΧΩΡΙΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ (N-NODES)

Nx	Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν δύναται να εκτιμηθούν.
N0	Δεν υπάρχουν επιχώριοι λεμφαδένες.
N1	Μετάσταση σε περιβρογχικούς λεμφαδένες ομοπλεύρως ή πυλαίους λεμφαδένες ομοπλεύρως ή και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου.
N2	Μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ομοπλεύρως ή σε λεμφαδένες της τρίπιδος.
N3	Μετάσταση σε ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, ετερόπλευρους πυλαίους, ομόπλευρους ή ετερόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες.

ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ –M (METASTASIS)

M0	Δεν υπάρχουν μεταστάσεις.
M1	Υπάρχουν μεταστάσεις.



M1a	Υπάρχουν οζίδια στον ετερόπλευρο πνεύμονα , στον υπεζωκότα ή το περικάρδιο ή θετική- κακοήθης- πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή.
M1b	Υπάρχει μονήρης εξωθωρακική μετάσταση.
M1c	Υπάρχουν πολλαπλές εξωθωρακικές μεταστάσεις σε ένα ή περισσότερα όργανα.

Πίνακας 4. Σταδιοποίηση καρκίνου του πνεύμονα κατά TNM

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Πίνακας 5. Σταδιοποίηση καρκίνου του πνεύμονα κατά TNM



Τα στάδια IA έως IIA του καρκίνου του πνεύμονα αντιστοιχούν σε μικρότερους όγκους χωρίς να σημειώνεται λεμφαδενική προσβολή, ενώ το IIB αφορά ή μεγαλύτερους σε μέγεθος πρωτοπαθείς όγκους ή περιοχική προσβολή λεμφαδένων. Τα στάδια IIIA έως IIIC αφορούν μεγαλύτερους σε μέγεθος όγκους με ή χωρίς διήθηση των λεμφαδένων και αποτελούν πρόκληση για ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα στάδια IVA και IVB αντιστοιχούν σε μεταστατική νόσο με την δυσμενέστερη πρόγνωση. Η αρχική σταδιοποίηση κατά την αρχική διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα για τον καθορισμό της πρόγνωσης. Η συνολική επιβίωση καθορίζεται από το στάδιο κατά τη διάγνωση, με την 5ετή επιβίωση στο στάδιο IA να προσεγγίζει το 75%, ενώ υποχωρεί σε μονοψήφια ποσοστά για τη μεταστατική νόσο σταδίου IV [56]. Ωστόσο, η επιβίωση σε βάθος χρόνου έχει βελτιωθεί με την ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας και κυμαίνεται πλέον μεταξύ 20-25% σε συγκεκριμένους πληθυσμούς.



Διάγνωση

Ακτινολογικές μέθοδοι

Οι ακτινολογικές μέθοδοι, κυρίως η αξονική τομογραφία, παραμένουν τα κύρια μέσα ανίχνευσης και κλινικής σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα. Για την εκτίμηση του σταδίου της νόσου απαιτείται καταρχήν αξονική τομογραφία του θώρακα και της κοιλίας. Ακολούθως συστήνεται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας ή μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου προς διερεύνηση τυχόν δευτεροπαθών εντοπίσεων στον εγκέφαλο[57]. Ανάλογα με την εντόπιση της μεταστατικής νόσου και της συμπτωματολογίας, μπορεί να απαιτηθούν κι άλλες μέθοδοι όπως υπερηχογράφημα (κυρίως για ηπατικές μεταστάσεις) ή μαγνητική τομογραφία και σπινθηρογράφημα (για τεκμηρίωση μετάστασης στον εγκέφαλο ή στα οστά με ή χωρίς συμμετοχή του νωτιαίου μυελού).

18F-FDG-PET-CT

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι μια μέθοδος κατά την οποία παράγεται ένας ραδιοανιχνευτής συνδυάζοντας έναν χημικό στόχο με ένα ραδιονουκλίδιο. Στον καρκίνο του πνεύμονα χρησιμοποιείται κυρίως το 18F-FDG, ένα ανάλογο γλυκόζης, μαζί με το ραδιονουκλεοτίδιο φθόριο-18. Κατά την εξέταση οι ιστοί με υψηλό μεταβολισμό προσλαμβάνουν κυρίως το ραδιοφάρμακο, με αποτέλεσμα να καθίσταται εξαιρετικά χρήσιμη για την ανίχνευση κακόηθων όγκων αλλά και μεταστάσεων.



Επεμβατική διάγνωση

Η ιστοπαθολογική διάγνωση μετά από εξέταση του βιοπτικού υλικού, παραμένει ο "χρυσός κανόνας" για την επιβεβαίωση της κακοήθειας. Ιστορικά, στα πλαίσια της διάγνωσης, η μόνη απαιτούμενη διάκριση ήταν ο διαχωρισμός του μικροκυτταρικού από τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, λόγω των ελάχιστων θεραπευτικών επιλογών που εκτός των άλλων, δεν ήταν εξατομικευμένες για τους διάφορους ιστολογικούς υποτύπους. Απόρροια τούτου ήταν να μην απαιτείται μεγάλη ποσότητα υλικού και αυτό να παρέχεται με διάφορες μεθόδους, από την κυτταρολογία πτυέλων έως τις χειρουργικές εκτομές [58]. Η πρώτη σημαντική εξέλιξη ήταν οι στοχευμένες θεραπείες στο πλακώδες και μη πλακώδες ΜΜΚΠ με αποτέλεσμα την ανάγκη διαχωρισμού διαφορετικών υποομάδων ΜΜΚΠ [59,60]. Τέλος, λόγω των πρόσθετων προγνωστικών βιοδεικτών όσον αφορά την ανοσοθεραπεία, κυρίως της εξέτασης του PD-L1, έγινε δεδομένη η ανάγκη για περισσότερο υλικό από τον όγκο [61, 62]. Καθώς η ανάγκη για όλο και περισσότερο βιοπτικό υλικό είναι πλέον επιτακτική, έχουν αναπτυχθεί διάφορες επεμβατικές προσεγγίσεις, με κύριους εκπροσώπους τις ενδοσκοπικές τεχνικές καθώς και τις διαδερμικές, ακτινολογικά καθοδηγούμενες, βιοψίες.

Ενδοσκοπικές μέθοδοι

Η εύκαμπτη βρογχοσκόπηση είναι η πιο διαδεδομένη εξέταση και διενεργείται συνήθως με τον ασθενή σε εγρήγορση υπό μέθη ενώ εφαρμόζεται τοπικό αναισθητικό στον ανώτερο αεραγωγό. Με την εφαρμογή ξιλοκαΐνης στις φωνητικές χορδές και την καταστολή του αντανακλαστικού του βήχα, ο



ενδοσκόπος μπορεί να επισκοπήσει τον ανώτερο αεραγωγό και ακολούθως διαμέσου της επιγλωττίδας και των φωνητικών χορδών να εισέλθει στο τραχειοβρογχικό δένδρο. Έτσι παρέχεται άμεση επισκόπηση έως και τους υποτομηματικούς βρόγχους, ενώ με διάφορες τεχνικές και εργαλεία παρέχεται η πρόσβαση περιφερικότερα του βρογχικού δέντρου [63].

Υπάρχουν διαθέσιμες πληθώρα τεχνικών που επιτρέπουν τη λήψη βιοπτικού ή κυτταρολογικού υλικού, ενώ η εφαρμογή τους και διαγνωστική τους ευαισθησία διαφέρει ανάλογα της εντόπισης της νεοπλασματικής αλλοίωσης. Εάν ο όγκος δεν προσεγγίζεται άμεσα ενδοσκοπικά, μια επιλογή για λήψη κυτταρολογικού υλικού είναι το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), όπου γίνεται έγχυση φυσιολογικού ορού, σε στόμιο που καταλήγει στον όγκο βάσει της απεικόνισης, και ακολούθως αποστέλλεται το υλικό προς κυτταρολογική εξέταση. Εναλλακτική επιλογή με μεγαλύτερη ευαισθησία αποτελεί η κυτταρολογική βούρτσα, όπου το εργαλείο προωθείται στην περιοχή του όγκου. Εφόσον ο όγκος είναι άμεσα ορατός ενδοσκοπικά, υπάρχει δυνατότητα λήψης βιοπτικού υλικού με τη χρήση λαβίδας βιοψίας η και με την μέθοδο της κρυοβιοψίας. Με τεχνικές αυτές το υλικό που λαμβάνεται είναι κατάλληλο για πιο λεπτομερή ιστολογική διάγνωση αλλά και για μοριακή ανάλυση. Οι βιοψίες με λαβίδα αποτελούν την κλασική και πιο διαδεδομένη μέθοδο, όπου ανάλογα με τον τύπο της λαβίδας δίνεται η δυνατότητα για λήψη άλλοτε άλλου μεγέθους ιστού. Η κρυοβιοψία είναι μια μέθοδος όπου με την βοήθεια ενός κρυοδίου που προωθείται μέσω του βρογχοσκοπίου αποδίδονται μεγαλύτερα ιστικά τεμάχια, ανατομικώς ακέραια σε σύγκριση με την κοινή λαβίδα. Βασικό μειονεκτήματα της μεθόδου είναι πως ενέχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας, ενώ



απαιτείται εξειδικευμένο κέντρο για τη διενέργεια της [64] Ο ενδοβρογχικός υπέρηχος και η διενέργεια διαβρογχικής αναρρόφησης με βελόνα (EBUS-TBNA) προϋποθέτει βρογχοσκόπιο με στην άκρη του διαθέτει κεφαλή υπερήχων. Με τη χρήση των υπερήχων μπορούν να αναγνωριστούν και να ληφθούν δείγματα από τους λεμφαδένες που γειτνιάζουν του τοιχώματος των αεραγωγών. Η κύρια χρήση του EBUS-TBNA είναι για τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων πριν από τη χειρουργική επέμβαση αλλά και η διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα όταν ο πρωτοπαθής όγκος εντοπίζεται κεντρικά και σε επαφή με τους μεγάλους βρόγχους [65]. Επί εντόπισης του όγκου σε περιφερικότερη θέση, το radial EBUS παρέχει τη δυνατότητα αναγνώρισης της θέσης της βλάβης και ακολούθως προσέγγισης αυτής και λήψης κυτταρολογικού ή και βιοπτικού υλικού με τη χρήση κυτταρολογικής βελόνας αναρρόφησης η και λαβίδας βιοψίας. Τελευταία, υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για την επέκταση του εύρους των τεχνικών για την διαγνωστική προσέγγιση των περιφερικών βλαβών, μιας και συνθήκες όπως η σταδιακή εφαρμογή προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του πνεύμονα, αλλά και η ευρεία εφαρμογή αξονικών θώρακος στα πλαίσια της πρόσφατης πανδημίας COVID 19, αποκαλύπτουν όλο και περισσότερες συμπαγείς αλλοιώσεις που χρήζουν ιστολογικής ταυτοποίησης. Τεχνικές μεταξύ άλλων που εφαρμόζονται για τον εντοπισμό και την προσέγγιση περιφερικών αλλοιώσεων, είναι η τρισδιάστατη ανασύνθεση για τον ακριβή εντοπισμό της αλλοίωσης, η σύγχρονη βρογχοσκόπηση και ακτινοσκόπηση με Cone beam computed tomography, η ρομποτική βρογχοσκόπηση κ.α.



Εξωτερικές βιοψίες

Πολλές φορές, ο πρωτοπαθής όγκος βρίσκεται εκτός της διαγνωστικής εμβέλειας της βρογχοσκόπησης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μια μεταστατική αλλοίωση αποτελεί ευκολότερο στόχο για τη λήψη υλικού. Η ακτινολογικά καθοδηγούμενη βιοψία, υπερηχογραφικά ή με την βοήθεια της υπολογιστικής τομογραφίας, αλλά και οι χειρουργικές βιοψίες, είναι στις περιπτώσεις αυτές το επόμενο βήμα. Οι παραπάνω τεχνικές, πλην των άλλων ενδείξεων, παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στα πλαίσια ολοένα και αυξανόμενης ανάγκης για λήψη μεγαλύτερου μεγέθους βιοπτικού υλικού. Ανάλογα με την εντόπιση του όγκου γίνεται χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας ή του υπερήχου, με σκοπό την καθοδήγηση, σε πραγματικό χρόνο, των εργαλείων λήψης κυτταρολογικού ή ιστολογικού υλικού, με το τελευταίο να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία. [66]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η παθολογοανατομική εξέταση και διάγνωση μιας κακοήθειας, επιτυγχάνεται μετά από χειρουργική εξαίρεση μια εγκεφαλικής ή οστικής δευτεροπαθούς εντόπισης.

Ιστολογική ταυτοποίηση όγκου

Οι διαφοροποίηση των δυο κύριων ιστολογικών τύπων του καρκίνου του πνεύμονα, σε μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό, βασίζεται κυρίως στα μορφολογικά χαρακτηριστικά με την κλασική μικροσκόπηση του υλικού που προκύπτει από τομές ιστού που έχει μονιμοποιηθεί σε παραφίνη μετά από βιοψία ή χειρουργική επέμβαση. [67]



Ο μικροκυτταρικός τύπος μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από κυτταρικούς σχηματισμούς με μικρά ωοειδή πυρήνια που συρρέουν και ελάχιστες ποσότητες βασεόφιλου κυτταροπλάσματος, ενώ συχνά ανευρίσκονται νεκρωτικές περιοχές, και αφορά το 15% του συνόλου των περιστατικών καρκίνου του πνεύμονα. Είναι νευροενδοκρινής όγκος και από την ανοσοιστοχημεία σημειώνεται έκφραση της συναπτοφυσίνης, της χρωμογρανίνης Α ή του CD56, ενώ παρουσιάζει υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού στην χρώση Ki67, δείκτης της έντονης μιτωτικής του δραστηριότητας. Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα είναι ο συχνότερος τύπος και αφορά το 80 % του συνόλου των περιπτώσεων. Ο επικρατέστερος υπότυπος του NSCLC είναι το αδenoκαρκίνωμα του πνεύμονα. Χαρακτηριστικό του γνώρισμα είναι έκκριση βλέννης από τα αδενικά του κύτταρα, ενώ η θετική χρώση για TTF-1 ή Napsin A μπορούν να υποστηρίξουν την ιστολογική του ταυτοποίηση. Το πλακώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από σημεία με κερατινοποίησης και γέφυρες μεταξύ των κυττάρων, ενώ η έκφραση των p40, p63 ή της κερατίνης 5/6 μπορούν να υποστηρίξουν την ιστολογική του ταυτοποίηση. Ως NSCLC NOS (not otherwise specified) χαρακτηρίζονται οι μη μικροκυτταρικοί όγκοι των οποίων τα χαρακτηριστικά δεν συνάδουν ούτε με αδenoκαρκίνωμα, ούτε με πλακώδες καρκίνωμα, ενώ στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονατο και περιπτώσεις με μικτά πρότυπα όπως το αδenoπλακώδες.



Θεραπεία

Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου είναι ο πλέον οριστικός τύπος θεραπείας που υπάρχει για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα. Εάν είναι επιτυχής, τότε πρόκειται για ριζική θεραπεία, ωστόσο, λόγω της επεμβατικής αυτής διαδικασίας και του κινδύνου επιπλοκών, είναι απαραίτητη η προσεκτική επιλογή των ασθενών με βάση τους παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο για διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές [70]. Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις περιορισμένης νόσου σταδίου I και II, ενώ υπό προϋποθέσεις θεωρείται θεραπευτική επιλογή στο στάδιο IIIA και μπορεί να εξεταστεί και σε επιλεγμένες περιπτώσεις που αφορούν το στάδιο IIIB.

Η διενέργεια θωρακοσκόπησης υποβοηθούμενης με βίντεο (VATS), όπου η προσπέλαση των απαραίτητων εργαλείων για τη διενέργεια της εκάστοτε επέμβασης επιτυγχάνεται από μικρές οπές στο θωρακικό τοίχωμα είναι η πιο διαδεδομένη, ενώ υπάρχει και η δυνατότητα της ανοικτής θωρακοτομής. Η μέθοδος της VATS είναι η λιγότερο επεμβατική, αλλά δεν αποτελεί πάντοτε την προσέγγιση που ενδείκνυται [71]. Η διάκριση μεταξύ εγχειρήσιμων και ανεγχείρητων όγκων αποτελεί το ζητούμενο και απορρέει από συνδυασμό χαρακτηριστικών του ασθενούς και του όγκου. Μάλιστα, σε επιλεγμένες περιπτώσεις ή στο πλαίσιο πολυπαραγοντικής θεραπείας, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να εξεταστεί ακόμη και σε ασθενείς με μεταστατική νόσο [72, 73, 74]. Η βασική πρόκληση είναι οι περιορισμοί των τρέχουσων μεθόδων ανίχνευσης στην ακτινολογία, αναφορικά με την ακριβή αναγνώριση της



(μικρο)μεταστατικής νόσου και την αξιολόγηση της λεμφαδενικής συμμετοχής. Ορισμένες φορές, η απόφαση για το αν μια καρκινική βλάβη είναι εξαιρεσιμη ή όχι μπορεί να ληφθεί μόνο διεγχειρητικά, καθώς η κλινική σταδιοποίηση δεν επαρκεί για την εκτίμηση αρχόμενης διήθησης σε παρακείμενες δομές. Οι ανωτέρω προβληματισμοί αποτέλεσαν αφορμή για αναθεωρήσεις του συστήματος TNM για την περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, προκειμένου να διακρίνονται οι υποψήφιοι προς χειρουργείο[75].

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία ανεξαρτήτου ιστολογικής, χρησιμοποιείται τόσο στην θεραπευτική όσο και στην παρηγορική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα [76]. Μέσω της ακτινοθεραπευτικής δέσμης δημιουργούνται άμεσες αλλά και απώτερες ιστικές βλάβες σ κυτταρικό επίπεδο, χωρίς όμως να διαχωρίζονται τα καρκινικά από τα φυσιολογικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο. Ο ασθενής υπόκειται αρχικά σε αξονική σκαεδιασμού (Dose-CT), με σκοπό να καθοριστεί η περιοχή και το πλάνο των περαιτέρω θεραπευτικών συνεδριών. Μετά την οριοθέτηση της θεραπείας, τον προγραμματισμό και τις απαραίτητες μετρήσεις, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει. Χρησιμοποιούνται διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα ακτινοθεραπειών, μια φορά ημερησίως ή και δις ημερησίως σε συγκεκριμένες ενδείξεις. Η χημειοθεραπεία δύναται να γίνει σύγχρονα με την ακτινοθεραπεία ωστόσο ενδέχεται να αυξήσει τις παρενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας κατά βάση αποδίδονται στην βλάβη των ιστών που γειτνιάζουν με τον όγκου, με χαρακτηριστικό παράδειγμα



στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα την οισοφαγίτιδα και την πνευμονίτιδα [77]. Οι νεότερες τεχνικές στην ακτινοθεραπεία επιτρέπουν τη διαμόρφωση της δέσμης με μεγαλύτερη ακρίβεια στον στόχο με αποτέλεσμα τον περιορισμό των δόσεων σε σημαντικά όργανα που διατρέχουν κίνδυνο, π.χ. στο μυελό [78].

SBRT - Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, είναι ένα επιπλέον όπλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα. Πρόκειται για μέθοδο ακτινοθεραπείας όπου οι δέσμες της ακτινοβολίας συγχωνεύονται για να χορηγηθούν πολύ υψηλές δόσεις ακτινοβολίας στο μικρότερο δυνατό θεραπευτικό πεδίο. Η διαχείριση ολιγομεταστατικής νόσου, αλλά και μικροί σε μέγεθος όγκοι είναι μερικές από τις ενδείξεις της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας, με την κύρια χρήση της να είναι ασθενείς μη κατάλληλους προς χειρουργική επέμβαση [82].

Ανακουφιστική ακτινοβολία

Η ανακουφιστική ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα έχει πληθώρα ενδείξεων, μερικές από τις οποίες είναι η ανακούφιση του άλγους σε οστικές μεταστάσεις, ως αποιδηματικό μέσο σε εγκεφαλικές μεταστάσεις, ως παρηγορική θεραπεία σε αποφρακτικά φαινόμενα σε βρόγχους, αγγεία ή επί διήθησης του νωτιαίου μυελού και άλλες [83].



Χημειοθεραπεία

Ιστορικά, τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας για τον καρκίνο του πνεύμονα ήταν αποθαρρυντικά, αλλά μετά τη δεκαετία του 1990 το προφίλ ασφάλειας τους και η αποτελεσματικότητά τους έδειξαν σαφές σχετικό όφελος σε ολόένα και μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών. Μια μέτρια, αλλά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης φάνηκε να επέρχεται με την εισαγωγή των πλατινούων συνδυασμών με σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη, μαζί με ένα από τα τρίτης γενιάς χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως για παράδειγμα η Πεμετρέξεδη [84]. Μια κλασική θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί τον πλατινούχο συνδυασμό από τέσσερις έως έξι κύκλους σε διαστήματα τριών εβδομάδων με αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, περίπου κατά τη διάρκεια του 3ου κύκλου. Σε περίπτωση προόδου της νόσου, η συνήθης θεραπεία δεύτερης γραμμής ήταν το Docetaxel ως μονοθεραπεία. Με την περαιτέρω εξέλιξη των θεραπευτικών επιλογών, προστέθηκαν οι αναστολείς της αγγειογένεσης και εισάχθηκε η θεραπεία συντήρησης με συνέχιση της χημειοθεραπείας μετά την εισαγωγική με μικρές βελτιώσεις στα θεραπευτικά αποτελέσματα [85]. Η χημειοθεραπεία παραμένει ως η κύρια επιλογή επικουρικά του χειρουργείου σε συγκεκριμένες ενδείξεις [86], ενώ σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία ενδείκνυται σε περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης νόσου ΜΜΚΠ. Σημαντικό ρόλο στην ογκολογική αντιμετώπιση των ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο διαδραματίζει η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία, που περιλαμβάνει τον συνδυασμό πλατίνας με Pembrolizumab ή Nivolumab για 4 κύκλους, με συγκεκριμένες ενδείξεις. Τέλος ο πλατινούχος συνδυασμός με έναν αναστολέα σημείου ελέγχου (checkpoint



inhibitor), εκτός και αν υπάρχει σχετική αντένδειξη για ανοσοθεραπεία, είναι η 1^η γραμμής θεραπεία στην περίπτωση μεταστατικής νόσου τόσο στον ΜΜΚΠ, όσο και στον ΜΚΠ.

Στοχευμένες θεραπείες

Με τον όρο αυτό περιγράφονται οι ειδικοί αναστολείς των ενδοκυττάρων σηματοδοτικών πρωτεϊνών σε όγκους που φέρουν συγκεκριμένες οδηγές μεταλλάξεις του καρκίνου. Οι μεταλλάξεις αυτές προκαλούν παθολογική ενεργοποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών που οδηγούν στην καρκινογένεση. Η σύνδεση των αναστολέων με την μεταλλαγμένη πρωτεΐνη, δημιουργεί φραγμό στην σηματοδότηση, αναστέλλοντας τελικά την ανάπτυξη του όγκου [87]. Οι μεταλλάξεις ενεργοποίησης του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης EGFR αποτελεί τυπικό παράδειγμα. Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs) είναι οι βασικοί αντιπρόσωποι των στοχευμένων θεραπειών, με καλό γενικά προφίλ ασφαλείας, ιδίως όταν συγκρίνονται με την κλασσική χημειοθεραπεία. Σημειώνεται βέβαια πως, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, διαπιστώνεται θεραπευτική αντίσταση, αποτέλεσμα της ανάπτυξης άλλων μεταλλάξεων στο καρκινικό κύτταρο, φαινόμενο που η σύγχρονη έρευνα ξεπερνά με την δημιουργία νέων παραγόντων δραστικών στις κοινές μεταλλάξεις [88, 89].

Ανοσοθεραπεία

Οι αναστολείς σημείων ελέγχου (checkpoint inhibitors) αποτέλεσαν το σημαντικότερο και πιο καινοτόμο όπλο στην νέα εποχή της θεραπείας των



συμπαγών όγκων. Τα φάρμακα αυτά στοχεύουν την πρωτεΐνη CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4), την πρωτεΐνη PD-1 (Programmed cell Death protein 1) και τον συνδέτη της PD-L1 [90]. Με την παρέμβαση τους στα μονοπάτια του ανοσοποιητικού, περιορίζεται η ανοσολογική απάντηση στα αντιγονικά ερεθίσματα του όγκου. Το μειονέκτημα είναι ότι αυτοί οι μηχανισμοί χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό για να αποφευχθεί η αυτοανοσία και οι παρενέργειες είναι συχνές, σε διάφορα όργανα και δυνητικά θανατηφόρες [91]. Χαρακτηριστικά αναφέρονται το Pembrolizumab και το Atezolizumab, με στόχο τον συνδέτη PDL1 και την πρωτεΐνη PD-L1 αντίστοιχα, που αποτελούν βασικά θεραπευτικά όπλα στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, είτε ως μονοθεραπεία 1^{ης} γραμμής στην περίπτωση ανεύρεσης PDL1>50%, είτε συνδυαστικά με χημειοθεραπεία ανεξαρτήτου PDL1, αλλά και με πληθώρα άλλων ενδείξεων. Η χρήση τους δεν περιορίζεται μόνο στην περίπτωση της μεταστατικής νόσου, αλλά προτείνονται και στην περιεγχειρητική αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένης νόσου σταδίου III, αλλά και μετεγχειρητικά με συγκεκριμένες ενδείξεις [90]. Το Durvalumab επίσης έχει λάβει έγκριση για την περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένης σταδίου III νόσου, αλλά μη χειρουργήσιμης, με συγκεκριμένες ενδείξεις και έπειτα από συνδυασμένη χημειο-ατινοθεραπεία.



Ασθενείς

Η μελέτη μας ήταν μια αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη ασθενών, η διεξαγωγή της οποίας ήταν σύμφωνη με την Διακήρυξη του Ελσίνκι και τους κανονισμούς και τις κατευθυντήριες γραμμές της επιτροπής δεοντολογίας του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας (251 ΓΝΑ). Η επιτροπή ενέκρινε τη μελέτη, όπως και την παραίτηση από ενημερωμένη συγκατάθεση για αναδρομική συλλογή δεδομένων και προσδιορισμένη ανάλυση. Τα δεδομένα από τα ιατρικά αρχεία των ασθενών που διαγνώστηκαν με καρκίνο του πνεύμονα από τον Ιανουάριο του 2023 έως τον Νοέμβριο του 2024 στο 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, συλλέχθηκαν αναδρομικά.

Τα κριτήρια ένταξης αφορούσαν ασθενείς είτε αρσενικού είτε θηλυκού γένους με ηλικία ≥ 18 ετών, με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα, που τελούσαν υπό ενεργό παρακολούθηση από την Ογκολογική κλινική του Νοσοκομείου. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν διακόψει τη θεραπεία τους στο Νοσοκομείο μας ή δεν προσήλθαν στην τακτική τους επανεξέταση και τέλος ασθενείς για τους οποίους, οι εργαστηριακές τιμές, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά, καθώς και οι κλινικές πληροφορίες έλλειπαν από τον ιατρικό τους φάκελο.

Τα κλινικοπαθολογικά δεδομένα εξήχθησαν αναδρομικά από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών στο Νοσοκομείο μας. Μεταξύ των 40 ασθενών με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα στο προαναφερθέν χρονικό



διάστημα, αναλύθηκαν τα δεδομένα 30 ασθενών λόγω των κριτηρίων αποκλεισμού από την μελέτη.

Συλλογή δεδομένων

Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το επιδημιολογικό προφίλ των ασθενών αυτών όπως η ηλικία και η καπνιστική συμπεριφορά, ακτινολογικά δεδομένα όπως η ύπαρξη εμφυσήματος ή ίνωσης στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος, δεδομένα που αφορούσαν την ιστολογική ταυτοποίηση, την κλινική σταδιοποίηση και το μοριακό υπόβαθρο του όγκου, ενώ καταγράφηκε το ανάλογο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (progression free survival – PFS).

Ως ενεργοί καπνιστές χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 100 τσιγάρων στη ζωή τους και είχαν καπνίσει τις τελευταίες 28 ημέρες, ενώ ως πρώην καπνιστές χαρακτηρίστηκαν όσοι είχαν διακόψει το κάπνισμα για διάστημα μεγαλύτερο των 28 ημερών με τον ίδιο αριθμό τσιγάρων. Τέλος ως μη καπνιστές χαρακτηρίστηκαν όσοι δεν είχαν καπνίσει ποτέ τους.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα έγινε σύμφωνα με την όγδοη έκδοση του συστήματος TNM για το σύνολο των ιστολογικών τύπων.

Στατιστική ανάλυση

Το δείγμα που συλλέχθηκε αφορούσε 30 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Για το εξής δείγμα συλλέχθηκαν τόσο ποσοτικές, όπως για παράδειγμα η ηλικία, όσο και ποιοτικές μεταβλητές όπως το φύλο και ο



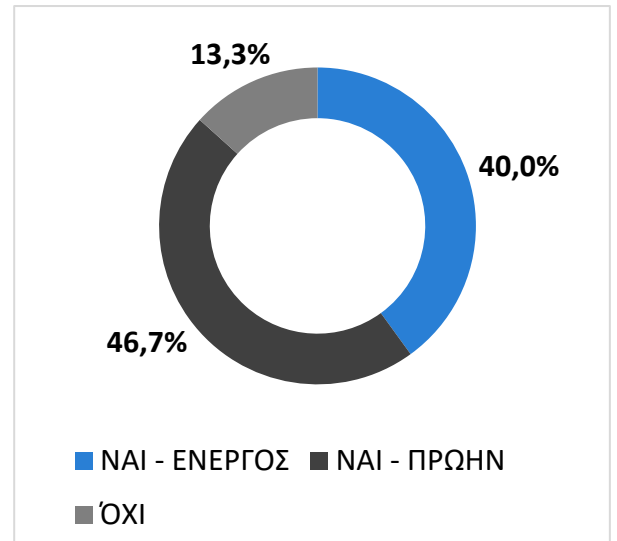
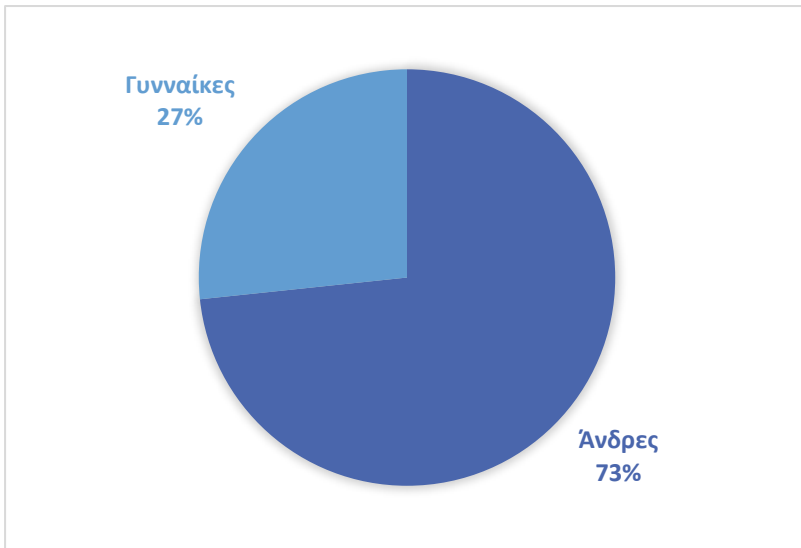
ιστολογικός τύπος. Για την περιγραφή των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν απόλυτες τιμές και αντίστοιχες συχνότητες (%) τα οποία αποτυπώθηκαν σε διαγράμματα και αναλύθηκαν.

Αποτελέσματα

Συνολικά αναλύθηκαν 30 ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα, το διάστημα από τον Ιανουάριο του 2023 έως τον Νοέμβριο του 2024, οι οποίοι τελούσαν υπό τακτική παρακολούθηση από την Ογκολογική κλινική του ιδρύματος μας, και των οποίων τα ιατρικά αρχεία ήταν πλήρως ενημερωμένα.

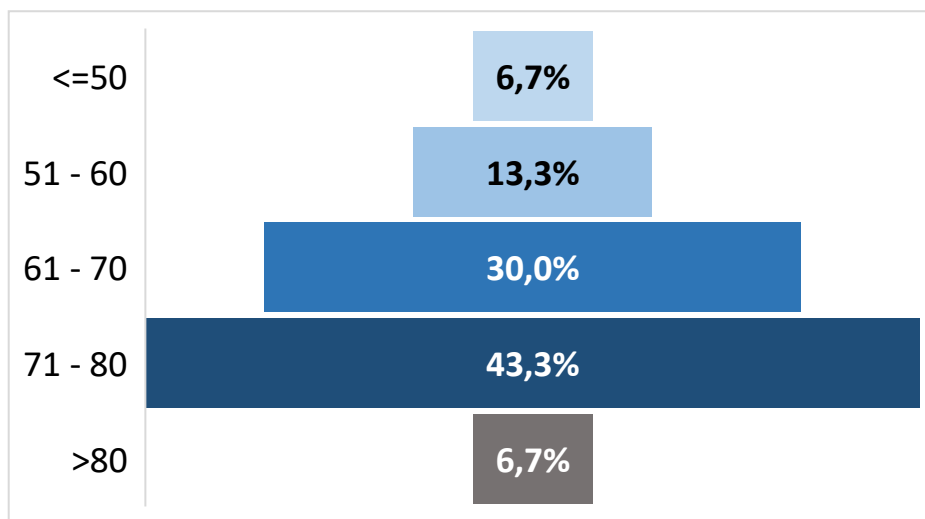
Από το παραπάνω δείγμα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, το 73% αφορούσε άνδρες, ενώ το 27% γυναίκες (πίνακας 7). Από αυτούς η πλειοψηφία ανέφερε ιστορικό καπνίσματος, με το 40% να είναι ενεργοί καπνιστές και το 46,7% να έχει διακόψει το κάπνισμα, ενώ το 13,3% αφορούσε εκείνους που δεν είχαν ποτέ καπνίσει (πίνακας 8). Από τους παραπάνω ασθενείς το μεγαλύτερο ποσοστό, που ανήλθε στο 73.3%, ανήκε στην ηλικιακή ομάδα από 61 έως και 80 ετών, ενώ οι επιμέρους ηλικιακές ομάδες μοιράστηκαν το υπόλοιπο 27,8% όπως φαίνεται στον πίνακα 9.





Πίνακας 7. Συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα στα δυο φύλα

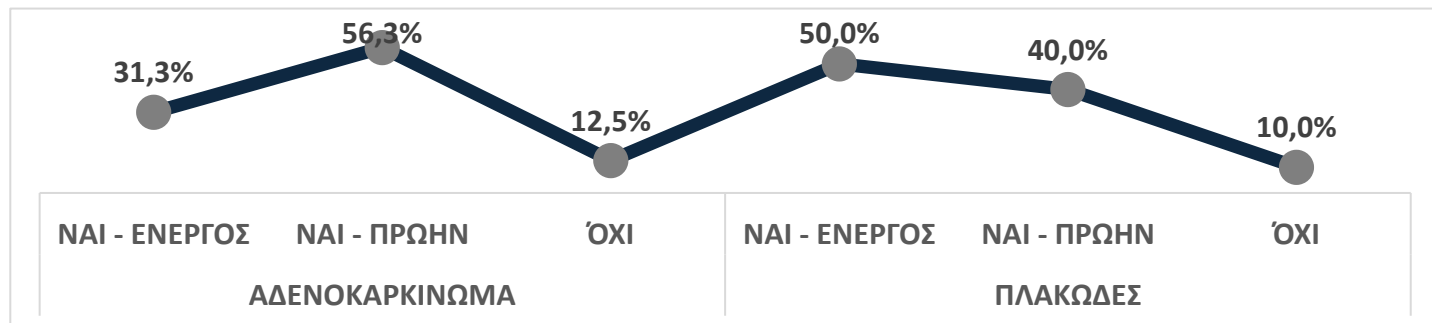
Πίνακας 8. Ιστορικό καπνίσματος



Πίνακας 9. Ηλικιακή κατανομή των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα του δείγματος της μελέτης



Όσον αφορά την συσχέτιση της καπνισματικής συμπεριφοράς με την αντίστοιχη εμφάνιση συγκεκριμένου ιστολογικού τύπου καρκίνου του πνεύμονα από την μελέτη μας φάνηκε πως η πλειοψηφία των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα ήταν ενεργοί ή πρώην καπνιστές. Πιο συγκεκριμένα, όπως προκύπτει από τον πίνακα 10, για την περίπτωση του αδενοκαρκινώματος το 87,6% των ασθενών ανέφερε ιστορικό καπνίσματος (31,3% ενεργοί, 56,3% πρώην), με το απομείναν 12,5% να μην υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Ομοίως και για το τύπο του πλακώδους, όπου βέβαια από το 90% των ασθενών με καπνισματική συνήθεια το 50% ήταν ενεργοί καπνιστές και το 40% πρώην, ενώ μόνον το 10% δεν εμφάνισε συσχέτιση με το κάπνισμα.

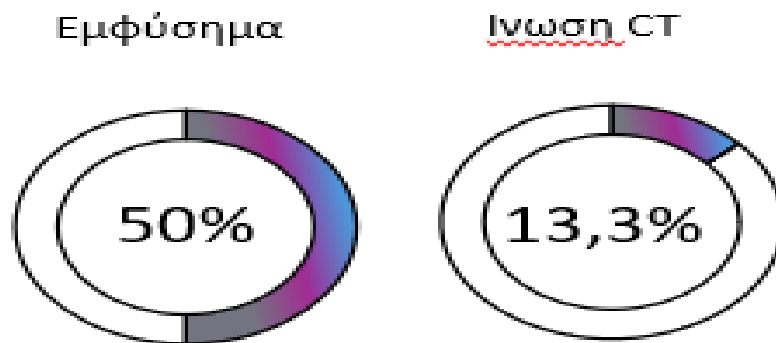


Πίνακας 10. Συσχέτιση καπνίσματος με τους ιστολογικούς τύπους του αδενοκαρκινώματος και του πλακώδους καρκίνου του πνεύμονα.

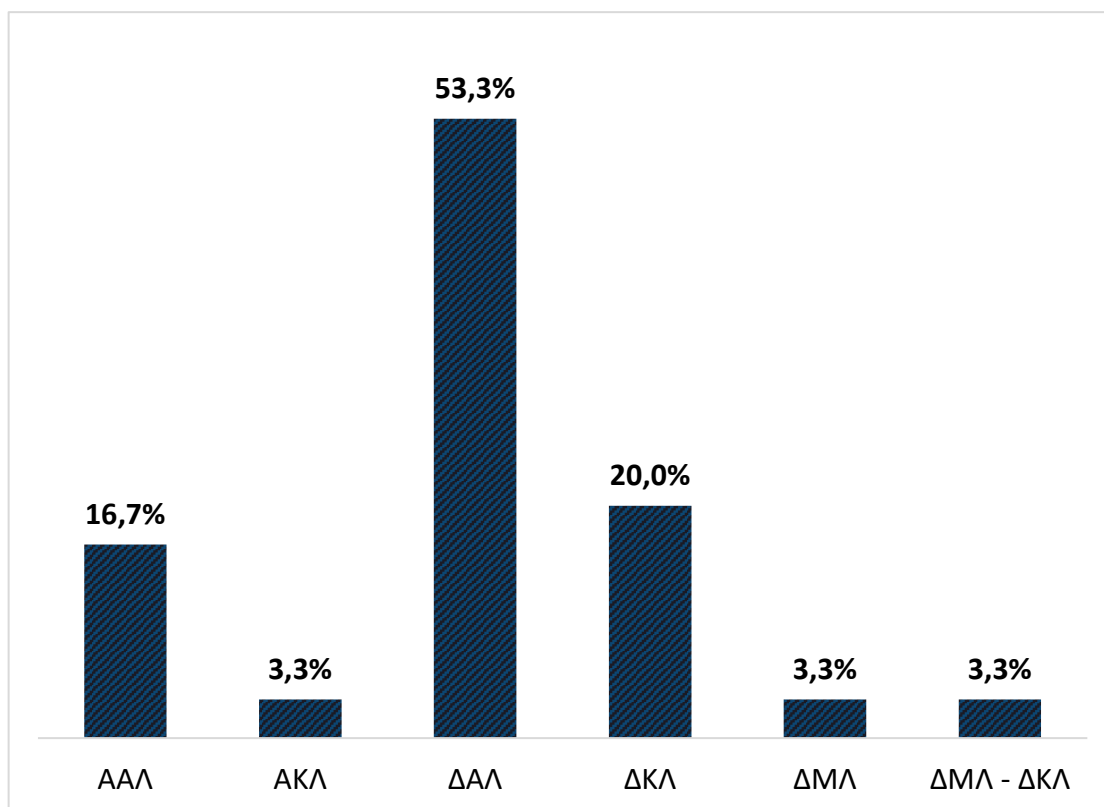


Ακολούθως συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα που αφορούσαν τον απεικονιστικό έλεγχο των ασθενών αυτών και πιο συγκεκριμένα η παρουσία ή όχι εμφυσήματος ή ευρημάτων υπέρ πνευμονικής ίνωσης. Από τους ασθενείς λοιπόν με καρκίνο του πνεύμονα, της συγκεκριμένης μελέτης, το ήμισυ εμφάνιζε αλλοιώσεις εμφυσήματος, ενώ το 13,3% αλλοιώσεις συμβατές με πνευμονική ίνωση (πίνακας 11). Αναφορικά με την εντόπιση του όγκου από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος, σημειώνεται πως στο 80% περίπου των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα της παρούσας μελέτης, ο όγκος ελέγχθηκε στον δεξιό πνεύμονα ενώ στο υπόλοιπο 20% στον αριστερό. Το μεγαλύτερο ποσοστό των όγκων από τον δεξιό πνεύμονα εντοπιζόταν στον δεξιό άνω λοβό, ομοίως και από τον αριστερό πνεύμονα στον αριστερό άνω λοβό (πίνακας 12).





Πίνακας 12. Συχνότητα αλλοιώσεων εμφυσήματος και ίνωσης από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα



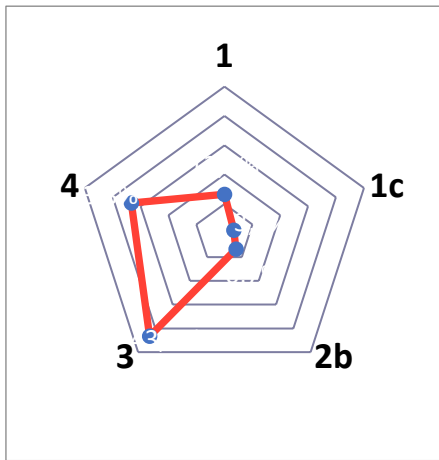
Πίνακας 13. Εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος.



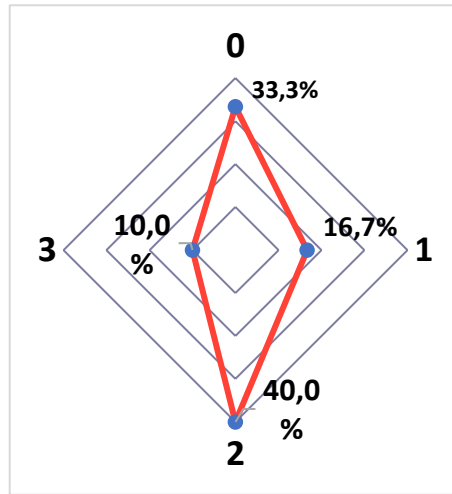
Από την ανάλυση των δεδομένων των ιατρικών φακέλων του δείγματος των ασθενών, έγινε η κλινική σταδιοποίηση της νόσου σύμφωνα με την όγδοη έκδοση του συστήματος TNM, για το σύνολο των ιστολογικών τύπων και αυτό αποτυπώνεται στον πίνακα 14 που ακολουθεί. Οι περισσότεροι όγκοι κατά την διάγνωση της νόσου ήταν μεγαλύτεροι των 5 εκατοστών ή πληρούσαν τα λοιπά κριτήρια κατάταξής τους ως T3 ή T4. Αναφορικά με την επέκτασή τους στους επιχώριους λεμφαδένες, σημειώνεται πως στο 33% δεν υπήρχε λεμφαδενική προσβολή, στο 16,7% και στο 40% ήταν σταδίου N1 και N2 αντίστοιχα, ενώ στο 10% διαπιστώθηκε προσβολή των N3 λεμφαδενικών σταθμών. Τέλος στο 46% περίπου των ασθενών δεν διαπιστώθηκε μεταστατική εστία, αντίθετα στο 30% ανευρέθηκε εστία στον υπεζωκότα ή στον έτερο πνεύμονα και στο 20% μονήρης μεταστατική εστία, ενώ στο υπόλοιπο 3,3% διαπιστώθηκαν πολλαπλές εξωθωρακικές εστίες. Από τα παραπάνω, όπως απεικονίζεται λεπτομερώς στον πίνακα 15, στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών του δείγματος μας η νόσος τους ήταν σταδίου IV, με το 50,3% να έχει μεταστατική νόσο την στιγμή της διάγνωσης. Ακολούθως το 33,4% έπασχε από τοπικά προχωρημένη νόσο σταδίου III, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν περιορισμένη νόσο.



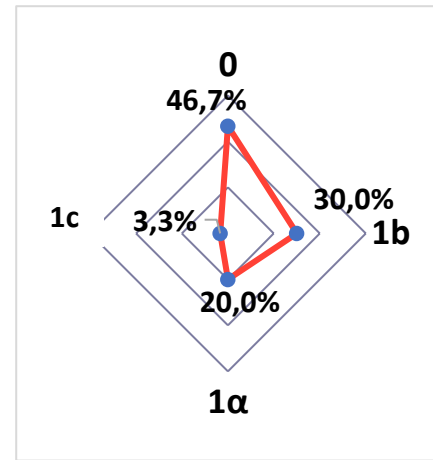
T



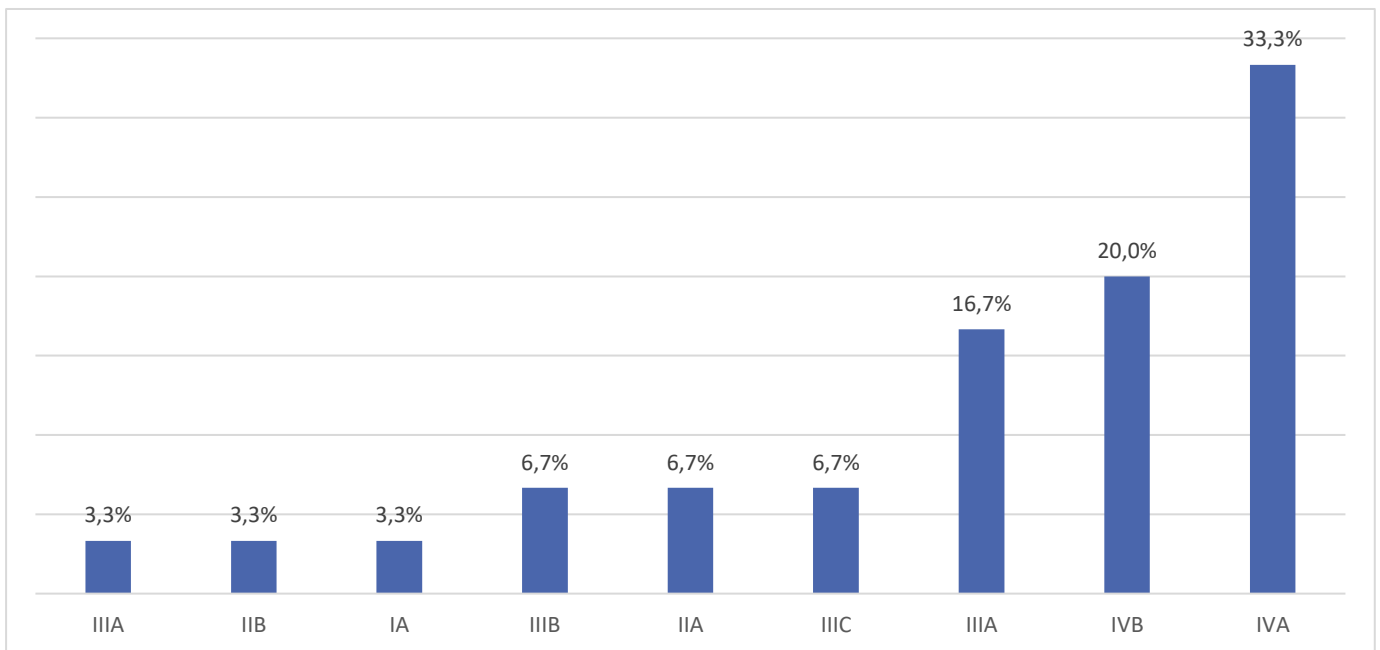
N



M



Πίνακας 14. Συχνότητα των διάφορων υποκατηγοριών της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα κατά TNM.



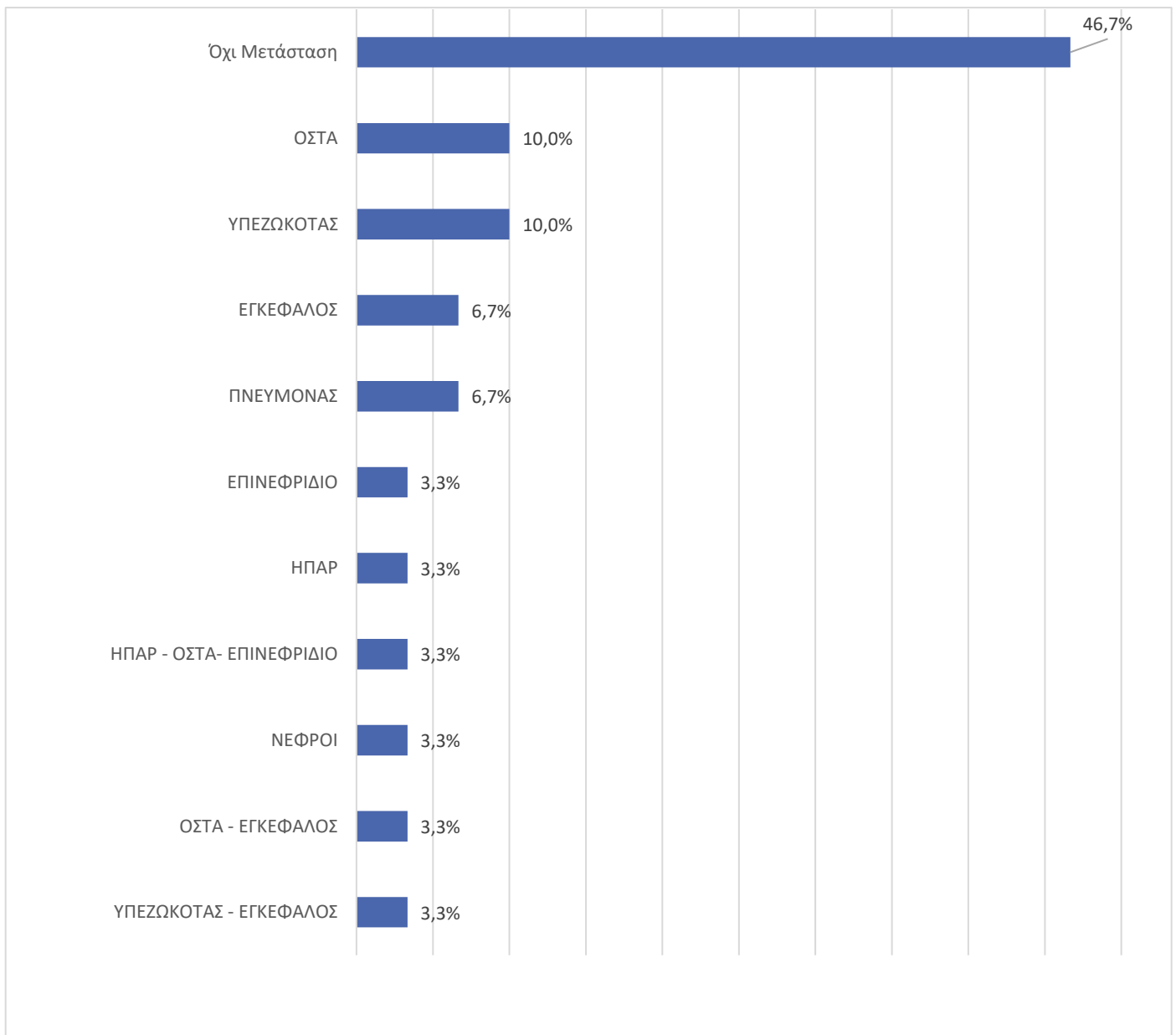
Πίνακας 15. Σταδιοποίηση κατά TNM των περιστατικών του δείγματος της μελέτης.



Το ήμισυ του πληθυσμού του δείγματος κατά την διάγνωση διεπιστώθη με μεταστατική εστία, μονήρη είτε πολλαπλή, με τις εντοπίσεις των μεταστάσεων και την ανάλογη συχνότητα τους να απεικονίζονται στον πίνακα 16. Η κακοήθης διήθηση του υπεζωκότα όπως και οι οστικές δευτεροπαθείς εστίες ήταν οι συχνότερες μεταστατικές εστίες του δείγματος μας, ισομοιράζοντας ένα ποσοστό τάξεως 20% . Ακολουθούσαν οι εγκεφαλικές μεταστάσεις σε ποσοστό 6,7%, οι εστίες στον έτερο πνεύμονα, ενώ παρόμοιο ποσοστό στο σύνολο των δευτεροπαθών εντοπίσεων τάξεως 3.3% σημειώθηκε σε ήπαρ, επινεφρίδια και νεφρούς.

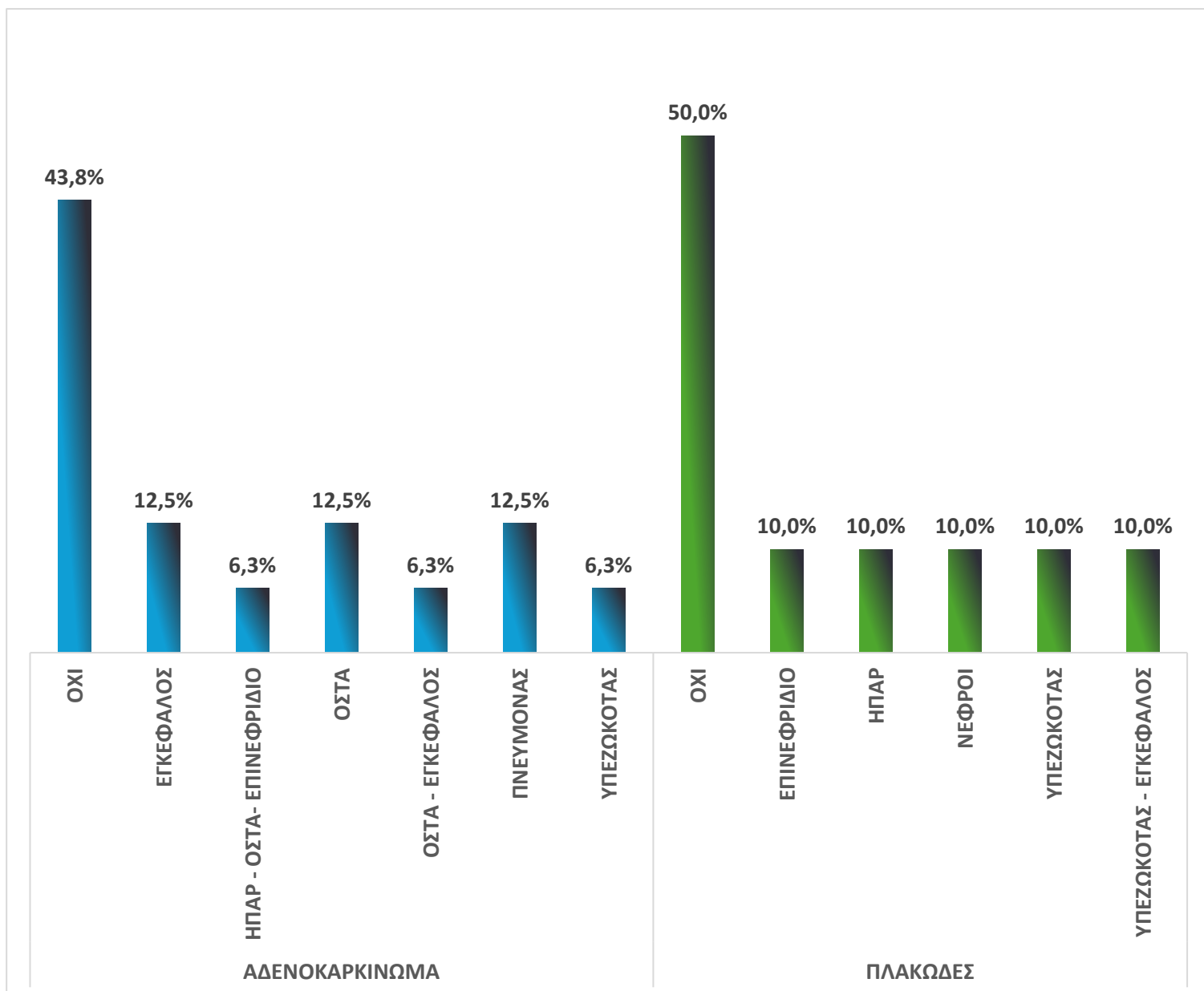
Στην μελέτη μας αναζητήθηκε ακολούθως τυχόν συσχέτιση της θέσης της εκάστοτε μεταστατικής εστίας με τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου του πνεύμονα των ασθενών του δείγματος. Οι ασθενείς με διάγνωση μεταστατικού αδενοκαρκινώματος πνεύμονα, εμφάνισαν συχνότερα δευτεροπαθή εντόπιση σε εγκέφαλο (12.5%), οστά (12.5%), έτερο πνεύμονα (12,5%), ενώ οι υπόλοιπες εντοπίσεις αφορούσαν σε ποσοστό έως 6,3%. Αναφορικά με τους ασθενείς οι οποίοι έφεραν τη διάγνωση του πλακώδους καρκίνου του πνεύμονα στο δείγμα μας, δεν σημειώθηκε διαφορά στην εντόπιση των μεταστάσεων όπως διαφαίνεται στον πίνακα 17.





Πίνακας 16. Συχνότητα των διαφόρων μεταστατικών εστιών καρκίνου του πνεύμονα του δείγματος της μελέτης.





Πίνακας 17. Συσχέτιση θέσης της εκάστοτε μεταστατικής εστίας με τον ιστολογικό τύπο καρκίνου του πνεύμονα των ασθενών του δείγματος.

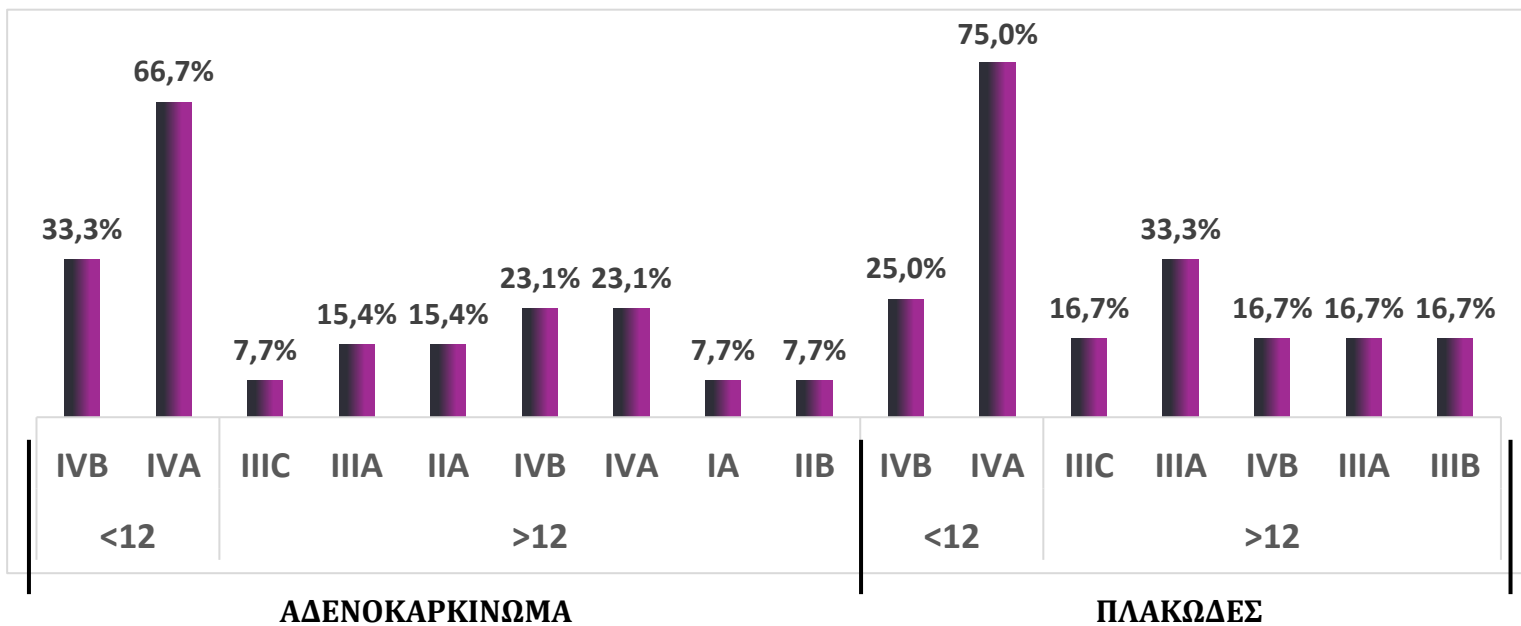


Η παράμετρος που ακολούθως μελετήθηκε, βαρύνουσας σημασίας στην θεραπευτική προσέγγιση ιδίως του μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονα, ήταν η έκφραση του PDL-1 στους ιστολογικούς τύπους του αδενοκαρκινώματος και του πλακώδους καρκινώματος. Την μεγαλύτερη έκφραση του PDL-1 είχαμε στον ιστολογικό τύπο του αδενοκαρκινώματος, η οποία έφτασε σε κάποιες περιπτώσεις και το 100%, ενώ στην περίπτωση του πλακώδους καρκινώματος το αντίστοιχο υψηλότερο ποσοστό έκφρασης του PDL-1 ήταν αυτό του 75%. Στις επιμέρους συχνότητες έκφρασης του PDL-1 και στους δυο διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα στο δείγμα μας, PD-L1 TPS \geq 50% είχαν το 25% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 75% είχαν PD-L1 TPS \geq 1% ή PD-L1 TPS $<$ 1%.

Οι ασθενείς του δείγματος της παρούσας μελέτης αντιμετώπιστηκαν ογκολογικά αναλόγως του ιστολογικού τους τύπου και της εκάστοτε σταδιοποίησης κατά την στιγμή της διάγνωσης. Για τον σκοπό της μελέτης, αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με το διάστημα ελεύθερο πρόοδο νόσου (PFS), το διάστημα αυτό καθορίστηκε ως οι 12 μήνες. Έτσι όπως διαφαίνεται από τον πίνακα 18, οι ασθενείς σταδίου IV ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου είχαν την χειρότερη πρόγνωση αφού εμφάνισαν σύντομα πρόοδο νόσου, ενώ την καλύτερη πρόγνωση είχαν όσοι κατά την διάγνωση είχαν περιορισμένη νόσο. Πιο συγκεκριμένα αναφορικά με το αδενοκαρκίνωμα σταδίου IV, το 91% εμφάνισε πρόοδο νόσου σε διάστημα λιγότερο των 12 μηνών, όπως και οι ασθενείς με διάγνωση πλακώδους καρκίνου πνεύμονα σταδίου IV εμφάνισαν πρόοδο νόσου στο 90% σε παρόμοιο χρονικό διάστημα. Για τις περιπτώσεις τοπικά προχωρημένου



καρκίνου του πνεύμονα ή του περιορισμένου κατά την διάγνωση, η πρόγνωση εδώ ήταν σαφώς πιο ευνοϊκή αφού στην πλειοψηφία τους το διάστημα ελεύθερο νόσου ξεπερνούσε τους 12 μήνες.



Πίνακας 18. Διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS), για τους ιστολογικούς τύπους του αδενοκαρκινώματος και πλακώδους καρκίνου πνεύμονα στα διάφορα στάδια της νόσου.



Συζήτηση

Στη συγκεκριμένη αναδρομική μελέτη ασθενών, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το επιδημιολογικό προφίλ των ασθενών αυτών όπως η ηλικία και η καπνιστική συμπεριφορά, ακτινολογικά δεδομένα όπως η ύπαρξη εμφυσήματος ή ίνωσης στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος, δεδομένα που αφορούσαν την ιστολογική ταυτοποίηση, την κλινική σταδιοποίηση και το μοριακό υπόβαθρο του όγκου, ενώ καταγράφηκε το ανάλογο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (progression free survival – PFS).

Στην μελέτη μας η πλειοψηφία των ασθενών με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα ανέφεραν καπνιστική συνήθεια, με τους ενεργούς και πρώην καπνιστές να αγγίζουν το ποσοστό του 87%. Το κάπνισμα αποτελεί σαφώς καθαρισμένο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα στην βιβλιογραφία, με ποσοστό αιτιολογικής συσχέτισης που αγγίζει το 90% [97]. Το άρρεν φύλο φαίνεται διαχρονικά να υπερτερεί του θήλεος όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, μια ψαλίδα βέβαια που τείνει να κλείσει με την πάροδο των ετών [98]. Το 73% των ασθενών του δείγματος μας ήταν άνδρες και το 27% ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία διάγνωσης καρκίνου του πνεύμονα του δείγματος μας συμφωνεί απόλυτα με αυτήν της βιβλιογραφίας, με την μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών αυτών να διαγιγνώσκονται στην διάμεση ηλικία των 70 ετών [99]. Όσον αφορά την συσχέτιση της καπνισματικής συνήθειας με την αντίστοιχη εμφάνιση συγκεκριμένου ιστολογικού τύπου καρκίνου του πνεύμονα από την μελέτη μας φάνηκε πως η πλειοψηφία των ασθενών με αδονοκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα ήταν ενεργοί ή πρώην καπνιστές. Πιο συγκεκριμένα για την περίπτωση του



αδενοκαρκινώματος το 87,6% των ασθενών ανέφερε ιστορικό καπνίσματος (31,3% ενεργοί, 56,3% πρώην), με το απομείναν 12,5% να μην υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Ομοίως και για το τύπο του πλακώδους, όπου βέβαια από το 90% των ασθενών με καπνισματική συνήθεια το 50% ήταν ενεργοί καπνιστές και το 40% πρώην, ενώ μόνον το 10% δεν εμφάνισε συσχέτιση με το κάπνισμα. Οι βιβλιογραφικές αναφορές που συσχετίζουν τους δυο αυτούς κύριους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του πνεύμονα με το κάπνισμα διαφέρουν στην αντίστοιχη συχνότητα, και αυτό κυρίως λόγω της γεωγραφικής τους κατανομής. Πιο συγκεκριμένα στις χώρες της ανατολικής Ασίας πάνω από τα μισά περιστατικά αδενοκαρκινώματος πνεύμονα αφορούν γυναίκες μη καπνίστριες σε αντίθεση με τις αναπτυγμένες χώρες της Ευρώπης όπου τα ποσοστά αυτά είναι πολύ χαμηλότερα [106].

Η ύπαρξη εμφυσήματος ή/και ίνωσης στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος, αποτελεί ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα [100]. Η επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση κυμαίνεται από 4,4% σε 13%, ποσοστό που φτάνει στο 48% σε ιστολογικά παρασκευάσματα [101]. Το 13,3% των ασθενών της μελέτης μας κατά την στιγμή της διάγνωσης είχαν ευρήματα ίνωσης από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος, γεγονός που συμβαδίζει με τα αναφερόμενα στην βιβλιογραφία ποσοστά. Η ύπαρξη εμφυσήματος αποτελεί παράγοντά κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα με ποσοστό που κυμαίνεται από 15% έως και 50% στις διάφορες μελέτες [102]. Έτσι και στην συγκεκριμένη μελέτη, το 50% των υποκειμένων με καρκίνο του πνεύμονα, ανευρέθη με αλλοιώσεις εμφυσήματος στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος, με την πλειοψηφία



τους βέβαια το εύρημα αυτό να συσχετίζεται με το κάπνισμα. Πλην των ακτινολογικών αλλοιώσεων συμβατών με εμφύσημα ή ίνωση, από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος συλλέχθηκε επίσης η πληροφορία της αρχικής εντόπισης του όγκου την στιγμή της διάγνωσης. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών της παρούσης μελέτης ο αρχικός όγκος εντοπιζόταν στον δεξιό πνεύμονα (80%), με το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών να σημειώνεται στον δεξιό άνω λοβό (53%). Αντίστοιχα στον αριστερό πνεύμονα η συχνότερη αρχική εντόπιση σημειωνόταν στον αριστερό άνω λοβό. Η εντόπιση του όγκου την στιγμή της διάγνωσης είναι βαρύνουσας σημασίας στις διάφορες μελέτες, διότι καθορίζεται όχι μόνον η πιθανότητα κακοήθειας σε μια υπό διερεύνηση αλλοίωση, αλλά αποτελεί και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη απάντησης στη θεραπεία και συνολικής επιβίωσης της νόσου [103].

Η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι λιγότερο από 18%, γεγονός που αποδίδεται στην καθυστερημένη εμφάνιση των συμπτωμάτων και κατ' επέκταση της διάγνωσης της νόσου, αντίθετα, στην περίπτωση που ανιχνεύεται εγκαίρως, η πενταετής επιβίωση αυξάνεται σημαντικά [12]. Στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών του δείγματος μας η νόσος τους ήταν προχωρημένη, σταδίου IV, με το 50,3% να έχει μεταστατική νόσο την στιγμή της διάγνωσης, το 33,4% να έχει τοπικά προχωρημένη νόσο σταδίου III, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν περιορισμένη νόσο. Τα αντίστοιχα ποσοστά επιβεβαιώνονται και από μια διεθνή πολυκεντρική μελέτη [104], σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα είχαν μεταστατική νόσο σταδίου IV σε ποσοστά που κυμαίνονταν από 46% έως και 61%. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η συχνότητα στην εντόπιση των



διαφορετικών μεταστατικών εστιών, όπου τα βιβλιογραφικά δεδομένα συμφωνούν πως οι δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις είναι οι συχνότερες στην πλειοψηφία των ιστολογικών υποτύπων καρκίνου του πνεύμονα [105]. Ακολουθούν σε σειρά συχνότητας οι μεταστατικές εστίες στο πνευμονικό παρέγχυμα και τον εγκέφαλο, αλλά και αυτές του ήπατος, με την ίδια συχνότητα εμφάνισης. Στην δική μας μελέτη, οι οστικές δευτεροπαθείς εστίες και η διήθηση του υπεζωκότα ήταν οι συχνότερες μεταστατικές θέσεις, ισομοιράζοντας ένα ποσοστό της τάξεως του 20% . Ακολουθούσαν οι εγκεφαλικές μεταστάσεις σε ποσοστό 6,7% και οι εστίες στον έτερο πνεύμονα με όμοιο ποσοστό. Η παραπάνω συχνότητες επιβεβαιώθηκαν και στον ιστολογικό τύπο του αδενοκαρκινώματος, όπου οι ασθενείς του δείγματος μας εμφάνισαν συχνότερα δευτεροπαθή εντόπιση σε εγκέφαλο (12.5%), τα οστά (12.5%), τον έτερο πνεύμονα (12,5%), ενώ οι υπόλοιπες εντοπίσεις αφορούσαν σε ποσοστό έως 6,3%. Στην περίπτωση του πλακώδους καρκινώματος στον πληθυσμό της μελέτης μας δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον επιπολασμό των διάφορων μεταστατικών εστιών.

Η παράμετρος που ακολούθως μελετήθηκε, βαρύνουσας σημασίας στην θεραπευτική προσέγγιση ιδίως του μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονα, ήταν η έκφραση του PDL-1 στους ιστολογικούς τύπους του αδενοκαρκινώματος και του πλακώδους καρκινώματος. Αναφορικά με την συχνότητα έκφρασης του PDL-1 και στους δυο διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα στο δείγμα μας, PD-L1 TPS \geq 50% είχαν το 25% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 75% είχαν PD-L1 TPS \geq 1% ή PD-L1 TPS < 1%. Από την ανδρομή της βιβλιογραφίας και την μελέτη των



Dietel M και συν. [107], προκύπτει πως σε ποσοστό της τάξεως του 22% οι αντίστοιχοι ασθενείς είχαν PD-L1 TPS $\geq 50\%$, στο 52% είχαν PD-L1 TPS $\geq 1\%$ και τέλος στο 48% είχαν PD-L1 TPS $< 1\%$. Ο συνηθέστερος λόγος για τον οποίο δεν υπήρχαν δεδομένα PD-L1 στο σύνολο των μελετών ήταν η ανεπαρκής ποσότητα βιοπτικού υλικού. Από την ίδια μελέτη τα ποσοστά των ασθενών με PD-L1 TPS $\geq 50\%$ και TPS $\geq 1\%$, αντίστοιχα ήταν 22%/52% στην Ευρώπη, 22%/53% στην περιοχή Ασίας-Ειρηνικού, 21%/47% στην Αμερική και 24%/55% σε άλλες χώρες.

Για τον σκοπό της μελέτης, αναφορικά με την εξαγωγή συμπερασμάτων για το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS), το διάστημα αυτό καθορίστηκε ως οι 12 μήνες. Έτσι οι ασθενείς σταδίου IV ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου είχαν την χειρότερη πρόγνωση αφού εμφάνισαν σύντομα πρόοδο νόσου, ενώ την καλύτερη πρόγνωση είχαν όσοι κατά την διάγνωση είχαν περιορισμένη νόσο. Πιο συγκεκριμένα αναφορικά με το αδενοκαρκίνωμα σταδίου IV, το 91% εμφάνισε πρόοδο νόσου σε διάστημα λιγότερο των 12 μηνών, όπως και οι ασθενείς με διάγνωση πλακώδους καρκίνου πνεύμονα σταδίου IV εμφάνισαν πρόοδο νόσου στο 90% σε παρόμοιο χρονικό διάστημα. Ιστορικά, για τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, η μέση επιβίωση μετά την πρώτης γραμμής θεραπεία υπολογίζεται στους 8–10 μήνες, με ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος στο 33% των περιπτώσεων και διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) τους 3–5 μήνες. Με την εισαγωγή της στοχευμένης θεραπείας αλλά και της θεραπείας συντήρησης, τα ποσοστά αυτά έχουν βελτιωθεί, με χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτό της θεραπείας



συντήρησης με Pemetrexed στο αδενοκαρκίνωμα, όπου το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) αυξήθηκε κατά 3,7 μήνες [108].

Συμπεράσματα

Η παρούσα μονοκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών ανέδειξε το επιδημιολογικό προφίλ των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, τα χαρακτηριστικά του όγκου όταν γίνεται η διάγνωση, αλλά και μια αδρή εικόνα της απάντησης στην θεραπεία πρώτης γραμμής. Το άρρεν φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, η ηλικία άνω των 60 ετών, η παρουσία εμφυσήματος ή/και ίνωσης στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος, αποτελούν κοινά χαρακτηριστικά ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και συγκαταλέγονται ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου. Τα χαρακτηριστικά του όγκου, όπως, η εντόπιση όπου υπερέχουν οι άνω λοβοί ιδίως ο δεξιός, η υπεροχή του μεταστατικού έναντι του περιορισμένου κατά την αρχική διάγνωση, το μοτίβο των απομακρυσμένων μεταστάσεων, η συχνότητα έκφρασης του PDL-1 και στους δυο διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, είναι δεδομένα που καθορίζουν τελικά την περαιτέρω θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του πνεύμονα. Τα χαρακτηριστικά αυτά από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχουν έναν συγκεκριμένο επιπολασμό όσον αφορά την συχνότητα τους, και η καταγραφή τους είναι απαραίτητη ώστε να καθορίζεται η έκβαση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, αλλά και να ενημερώνονται τα αντίστοιχα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Διαχρονικά, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, όπως και τα διάφορα επιμέρους χαρακτηριστικά των όγκων, αποτελούν αντικείμενο



μελέτης πολλών εργασιών με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικών με την περαιτέρω έρευνα και θεραπευτική αντιμετώπιση.



Βιβλιογραφία

1. Witschi H. A Short History of Lung Cancer. *Toxicological Sciences*. 2001;64(1):4-6. doi: 10.1093/toxsci/64.1.4.
2. Abbas AE. Surgical Management of Lung Cancer: History, Evolution, and Modern Advances. *Current Oncology Reports*. 2018;20(12):98. doi: 10.1007/s11912-018-0741-7.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
4. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology*. 2015 Jul;1(4):505-27. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.
5. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022;72:7-33
6. World Health Organization (WHO). *WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025*. 2nd ed. WHO; 2018.
7. Sung H, et al. Global cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2021;71:209-249
8. Mu L, Liu L, Niu R, et al. Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers. *Cancer Causes Control*. 2013; **24**: 439-450.
9. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020; **70**: 460-479.



10. Greece-Global Cancer Observatory. [(accessed on 26 february 2024)]. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets.pdf>
11. WHO WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000–2025. Second Edition. [(accessed on 26 february 2024)]. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272694/9789241514170-eng.pdf?ua=1>
12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:39–51.
13. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395–409.
14. De Koning HJ, Van Der Aalst CM, Ten Haaf K, Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. *J Thorac Oncol.* 2018;13:S185.
15. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol.* 2017;369:910–919.
16. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2020; 30: 3277–3294.



17. Souliotis K, Golna C, Golnas P, Markakis IA, Linardou H, Sifaki-Pistolla D, Hatzianeou E. Lung Cancer Screening in Greece: A Modelling Study to Estimate the Impact on Lung Cancer Life Years. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 8;14(22):5484. doi: 10.3390/cancers14225484. PMID: 36428577; PMCID: PMC9688856
18. Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA, et al. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(4):371–383.
19. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, et al. "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(9):825–848
20. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC cancer*. 2012 Sep 3;12:385. doi: 10.1186/1471-2407-12-385.
21. Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 1994 Nov-Dec;85(6):385-8.
22. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, et al. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–8. *BMJ*. 2004;328(7431):72.
23. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, et al. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res*. 1984;44(12 Pt 1):5940–5958.



24. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002;97(1):72–81.
25. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74–108
26. Chien LH, Chen CH, Chen TY, et al. Predicting lung cancer occurrence in never-smoking females in Asia: TNSF-SQ, a prediction model. *Cancer Epidemiol Bio- markers Prev* 02. 2020;29:452–459.
27. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med*. 2008;5:e185.
28. Fajersztajn L, Veras M, Barrozo LV, et al. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013 2013/09/01;13(9):674-678. doi: 10.1038/nrc3572.
29. Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1753–1759
30. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287(9):1132–1141.
31. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*. 1955;12(2):81–86.
32. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*. 1979;330:473–490.



33. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Jan 29;330(7485):223. doi: 10.1136/bmj.38308.477650.63.
34. Lubin JH, Boice JD, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):817–827
35. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
36. La Fleur L, Falk-Sörqvist E, Smeds P, et al. Mutation patterns in a population-based non-small cell lung cancer cohort and prognostic impact of concomitant mutations in KRAS and TP53 or STK11. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2019 Apr;130:50-58. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.01.003.
37. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non-small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mut-Map). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2371-6. doi: 10.1093/annonc/mdt205.
38. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non-small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mut-Map). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2371-6. doi: 10.1093/annonc/mdt205.
39. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung



- Cancer: A Meta-Analysis. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2022 2022/01/01;26(1):7-18. doi: 10.1007/s40291-021-00563-1.
40. Loong HH, Du N, Cheng C, et al. KRAS G12C mutations in Asia: a landscape analysis of 11,951 Chinese tumor samples. *Translational lung cancer research*. 2020 Oct;9(5):1759-1769. doi: 10.21037/tlcr-20-455.
41. Boch C, Kollmeier J, Roth A, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open*. 2013;3(4). doi: 10.1136/bmjopen-2013-002560.
42. Linardou H, Kotoula V, Kouvatseas G, Mountzios G, Karavasilis V, Samantas E, Kalogera-Fountzila A, Televantou D, Papadopoulou K, Mavropoulou X, Daskalaki E, Zaramboukas T, Efstratiou I, Lampaki S, Rallis G, Res E, Syrigos KN, Kosmidis PA, Pectasides D, Fountzilias G. Genotyping *KRAS* and *EGFR* Mutations in Greek Patients with Non-small-cell Lung Cancer: Incidence, Significance and Implications for Treatment. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019 Nov-Dec;16(6):531-541. doi: 10.21873/cgp.20155. PMID: 31659106; PMCID: PMC6885370.
43. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A Comprehensive Survey of Ras Mutations in Cancer. *Cancer research*. 2012;72(10):2457-2467. doi: 10.1158/0008-5472.Can-11-2612.
44. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6):1525-30. doi: 10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1525::aid-cnrcr1478>3.0.co;2h.



45. Sabari JK, Santini F, Bergagnini I, Lai WV, Arbour KC, Drilon A. Changing the Therapeutic Landscape in Non-small Cell Lung Cancers: the Evolution of Comprehensive Molecular Profiling Improves Access to Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2017 Apr;19(4):24.
46. Kumarakulasinghe NB, van Zanwijk N, Soo RA. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Respirology.* 2015 Apr;20(3):370-8.
47. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007 Aug 2;448(7153):561-6.
48. To KF, Tong JH, Yeung KS, et al. Detection of ALK rearrangement by immunohistochemistry in lung adenocarcinoma and the identification of a novel EML4-ALK variant. *J Thorac Oncol.* 2013 Jul;8(7):883-91.
49. Peters S, Kerr KM, Stahel R. PD-1 blockade in advanced NSCLC: A focus on pembrolizumab. *Cancer Treat Rev.* 2018 Jan; 62:39-49.
50. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest.* 2013;94(1):107-16.
51. Cancer: Diagnosis and Staging". In Broaddus C, Ernst JD, King TE, et al. (eds.). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (7th ed.)*. Elsevier. pp. 1039–1051
52. Cancer: Diagnosis and Staging". In Broaddus C, Ernst JD, King TE, et al. (eds.). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (7th ed.)*. Elsevier. pp. 1039–1051



53. 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;123(1 Suppl):97S-104S.
54. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016 Jan;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
55. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons; 2011.
56. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer treatment and research*. 2016;170:47-75. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2_3.
57. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
58. Yung RCW. Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am*. 2003;9(1):51-76. doi: 10.1016/s1078-5337(02)00083-7.
59. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic Diagnosis of Advanced Lung Cancer Based on Small Biopsies and Cytology: A



- Paradigm Shift. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(4):411-414. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d57f6e.
60. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
61. Taillade L, Penault-Llorca F, Boulet T, et al. Immunohistochemical expression of biomarkers: a comparative study between diagnostic bronchial biopsies and surgical specimens of non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2007 2007/06/01;18(6):1043-1050. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm072>.
62. Munari E, Zamboni G, Marconi M, et al. PD-L1 expression heterogeneity in non-small cell lung cancer: evaluation of small biopsies reliability. *Oncotarget*. 2017;8(52):90123-90131. doi: 10.18632/oncotarget.21485.
63. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2012 May;79 Electronic Suppl 1:eS11-6. doi: 10.3949/ccjm.79.s2.03.
64. Giri M, Huang G, Puri A, et al. Efficacy and Safety of Cryobiopsy vs. Forceps Biopsy for Interstitial Lung Diseases, Lung Tumors, and Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis [Systematic Review]. *Frontiers in Medicine*. 2022 2022-March-10;9. doi: 10.3389/fmed.2022.840702. English



65. Fielding DI, Kurimoto N. EBUS-TBNA/staging of lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 2013 Sep;34(3):385-94. doi: 10.1016/j.ccm.2013.06.003
66. Yao X, Gomes MM, Tsao MS, et al. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2012;19(1):e16-e27. doi: 10.3747/co.19.871.
67. WHO classification of tumors. Thoracic tumors. (WHO classification of tumors series, 5th ed.; vol. 5). Vol. 5. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021; 2021.
68. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
69. Pisapia P, Malapelle U, Troncione G. Liquid Biopsy and Lung Cancer. *Acta cytologica*. 2019;63(6):489-496. doi: 10.1159/000492710.
70. Lang-Lazdunski L. Surgery for nonsmall cell lung cancer. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013 Sep 1;22(129):382-404. doi: 10.1183/09059180.00003913.
71. Mun M, Nakao M, Matsuura Y, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer. *General thoracic and*



- cardiovascular surgery. 2018 Nov;66(11):626-631. doi: 10.1007/s11748-018-0979-x.
72. Mielgo-Rubio X, Montemuiño S, Jiménez U, et al. Management of Resectable Stage III-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) in the Age of Immuno-therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 26;13(19). doi: 10.3390/cancers13194811.
73. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World journal of clinical oncology*. 2017 Feb 10;8(1):1-20. doi: 10.5306/wjco.v8.i1.1.
74. Euhus CJ, Ripley TR, Medina CG. The Role of Surgery for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 May 20;14(10). doi: 10.3390/cancers14102524.
75. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, et al. The 8(th) lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2018 Aug;8(7):709-718. doi: 10.21037/qims.2018.08.02.
76. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2020 Nov;25 Suppl 2:61-71. doi: 10.1111/resp.13870.
77. Koning CC, Wouterse SJ, Daams JG, et al. Toxicity of concurrent radiochemotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clinical lung cancer*. 2013 Sep;14(5):481-7. doi: 10.1016/j.clcc.2013.03.002.



78. Hunte SO, Clark CH, Zyuzikov N, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT): a review of clinical outcomes—what is the clinical evidence for the most effective implementation? *The British Journal of Radiology*. 2022;95(1136):20201289. doi: 10.1259/bjr.20201289.
79. Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, et al. Long-term results of concurrent chemo- radiotherapy using cisplatin and vinorelbine for stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer science*. 2013 Jan;104(1):93-7. doi: 10.1111/cas.12028.
80. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2018 Dec 13;379(24):2342-2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
81. Kepka L, Sprawka A, Casas F, et al. Radiochemotherapy in small-cell lung cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009 2009/10/01;9(10):1379- 1387. doi: 10.1586/era.09.122.
82. Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, et al. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive re- view. *Cancer*. 2018 Feb 15;124(4):667-678. doi: 10.1002/cncr.31196.
83. Lester JF, Macbeth FR, Toy E, et al. Palliative radiotherapy regimens for non- small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 Oct 18(4):Cd002143. doi: 10.1002/14651858.CD002143.pub2.



84. Bunn PA, Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clinical Cancer Research*. 1998;4(5):1087-1100.
85. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, et al. First-Line Systemic Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010 2010/02/01;5(2):260-274. doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c6f035>.
86. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(4):351-360. doi: 10.1056/NEJMoa031644.
87. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet (London, England)*. 2017 Jan 21;389(10066):299-311. doi: 10.1016/s0140-6736(16)30958-8.
88. Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nature medicine*. 2013 Nov;19(11):1389-400. doi: 10.1038/nm.3388.
89. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016 Oct;6(10):1118-1133. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-16-0596.
90. Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)*. 2021;91:111-139. doi: 10.1016/bs.apha.2021.01.002.



91. Shao J, Wang C, Ren P, et al. Treatment- and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer.
92. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G, Sharma S, Dubinett SM. Smoking and lung cancer: the role of inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Dec 1;5(8):811-5. doi: 10.1513/pats.200809-100TH. PMID: 19017734; PMCID: PMC4080902.
93. May L, Shows K, Nana-Sinkam P, Li H, Landry JW. Sex Differences in Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 8;15(12):3111. doi: 10.3390/cancers15123111. PMID: 37370722; PMCID: PMC10296433.
94. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):45-52. doi: 10.5114/wo.2021.103829. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33911981; PMCID: PMC8063897.
95. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):889-902. doi: 10.1183/13993003.00359-2016. Epub 2016 May 12. PMID: 27174888.
96. Abu Qubo A, Numan J, Snijder J, Padilla M, Austin JHM, Capaccione KM, Pernia M, Bustamante J, O'Connor T, Salvatore MM. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: future directions and challenges. *Breathe (Sheff)*. 2022 Dec;18(4):220147. doi: 10.1183/20734735.0147-2022. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36865932; PMCID: PMC9973524.
97. González J, Henschke CI, Yankelevitz DF, Seijo LM, Reeves AP, Yip R, Xie Y, Chung M, Sánchez-Salcedo P, Alcaide AB, Campo A, Bertó J, Del Mar Ocón M, Pueyo J, Bastarrika G, de-Torres JP, Zulueta JJ.



- Emphysema phenotypes and lung cancer risk. *PLoS One*. 2019 Jul 25;14(7):e0219187. doi: 10.1371/journal.pone.0219187. PMID: 31344121; PMCID: PMC6657833.
98. Xie X, Li X, Tang W, Xie P, Tan X. Primary tumor location in lung cancer: the evaluation and administration. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Nov 15;135(2):127-136. doi: 10.1097/CM9.0000000000001802. PMID: 34784305; PMCID: PMC8769119.
99. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, Bergström S, Hanna L, Jakobsen E, Kölbek K, Sundstrøm S, Engholm G, Gavin A, Gjerstorff ML, Hatcher J, Johannesen TB, Linklater KM, McGahan CE, Steward J, Tracey E, Turner D, Richards MA, Rachet B; ICBP Module 1 Working Group. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. *Thorax*. 2013 Jun;68(6):551-64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202297. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23399908.
100. Xie, T., Qiu, BM., Luo, J. *et al*. Distant metastasis patterns among lung cancer subtypes and impact of primary tumor resection on survival in metastatic lung cancer using SEER database. *Sci Rep* **14**, 22445 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73389-6>
101. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J*



Cancer. 2012 Sep 1;131(5):1210-9. doi: 10.1002/ijc.27339. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22052329; PMCID: PMC3296911.

102. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, Antunez J, Guldhammer Skov B, Hutarew G, Sua LF, Akita H, Chan OSH, Piperdi B, Burke T, Khambata-Ford S, Deitz AC. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer*. 2019 Aug;134:174-179. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.06.012. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31319978.
103. Polo, V. et al. Maintenance strategies in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): in which patients, with which drugs? *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue 7, 1283 – 1293



Εκτεταμένη σύνοψη

Σε παγκόσμιο επίπεδο η επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα έχει αυξηθεί στα χρόνια, με αποτέλεσμα πλέον να αποτελεί την 2^η συχνότερη μορφή και στα δυο φύλα. Ωστόσο, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου που αφορά τον καρκίνο, κυρίως λόγω του υψηλού ποσοστού των ασθενών με αρχική διάγνωση μεταστατικής νόσου που συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση. Το ποσοστό θανάτων από καρκίνο, από δεδομένα των ΗΠΑ, αυξήθηκε κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα, κυρίως λόγω της ραγδαίας αύξησης των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ των ανδρών ως συνέπεια της επιδημίας του καπνού. Ωστόσο, η μείωση του καπνίσματος, καθώς και οι δυνατότητες της έγκαιρης ανίχνευσης και θεραπείας ορισμένων μορφών καρκίνου οδήγησαν σε συνεχή μείωση του ποσοστού θανάτου από καρκίνο. Η πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι λιγότερο από 18%, γεγονός που αποδίδεται στην καθυστερημένη εμφάνιση των συμπτωμάτων και κατ' επέκταση της διάγνωσης της νόσου.

Ο καπνός του τσιγάρου επί ενεργητικής ή παθητικής έκθεσης αποτελεί την κύρια αιτία για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Προκαλούνται τοπικές βλάβες από τις ουσίες που περιέχονται στον καπνό με αποτέλεσμα να οδηγούν σε δυσπλασία, πρόκληση βλαβών όπως και μεταλλάξεων στο DNA. Ο αθροιστικός κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μεταξύ των βαρέων καπνιστών μπορεί να ανέλθει στο 30%, σε σύγκριση με τον κίνδυνο που διατρέχουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους οι μη καπνιστές, ο οποίος είναι μικρότερος από 1%. Η ατμοσφαιρική ρύπανση, κυρίως απόρροια της καύσης διαφόρων καύσιμων υλών, συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Ο αμίαντος



είναι η πιο γνωστή και πιο κοινή αιτία καρκίνου του πνεύμονα που σχετίζεται με επαγγελματική έκθεση. Όταν στην έκθεση σε αμίαντο συνυπάρχει και έκθεση σε καπνό τσιγάρου, ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα αυξάνεται εκθετικά. Συνηθέστερα ο καρκίνος του πνεύμονα στα πρώιμα στάδια δεν συνοδεύεται από συμπτωματολογία. Όταν εμφανίζονται τα συμπτώματα, αυτά είναι συνήθως μη ειδικά εκ του αναπνευστικού, όπως βήχας, δύσπνοια ή πόνος στο στήθος και διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Το μέγεθος και η θέση του όγκου καθορίζουν την αντίστοιχη συμπτωματολογία. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα οφείλονται στην πλειοψηφία τους σε απρόσφορη παραγωγή ορμονών ή πεπτιδίων με δράση ανάλογη ορμονών, αλλά και σε δράση ανοσοσυμπλεγμάτων από κύτταρα του όγκου. Η σταδιοποίηση του καρκίνου έχει ως κύριο σκοπό τον καθορισμό της έκτασης της νόσου, είναι καθοριστική στην επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης, ενώ επιτρέπει την σύγκριση θεραπευτικών αποτελεσμάτων και καθορίζει τον πληθυσμό των ασθενών που εντάσσονται σε κλινικές μελέτες. Στον καρκίνο του πνεύμονα χρησιμοποιείται το σύστημα σταδιοποίησης TNM. Τα στάδια IA έως IIA του καρκίνου του πνεύμονα αντιστοιχούν σε μικρότερους όγκους χωρίς να σημειώνεται λεμφαδενική προσβολή, ενώ το IIB αφορά μεγαλύτερους σε μέγεθος πρωτοπαθείς όγκους ή περιοχική προσβολή λεμφαδένων. Τα στάδια IIIA έως IIIC αφορούν μεγαλύτερους σε μέγεθος όγκους με ή χωρίς διήθηση των λεμφαδένων και αποτελούν πρόκληση για ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα στάδια IVA και IVB αντιστοιχούν σε μεταστατική νόσο με την δυσμενέστερη πρόγνωση. Η αρχική σταδιοποίηση κατά την αρχική διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα για τον καθορισμό της



πρόγνωσης. Η συνολική επιβίωση καθορίζεται από το στάδιο κατά τη διάγνωση, με την ετή επιβίωση στο στάδιο IA να προσεγγίζει το 75%, ενώ υποχωρεί σε μονοψήφια ποσοστά για τη μεταστατική νόσο σταδίου IV. Ωστόσο, η επιβίωση σε βάθος χρόνου έχει βελτιωθεί με την ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας και κυμαίνεται πλέον μεταξύ 20-25% σε συγκεκριμένους πληθυσμούς.

Η ιστοπαθολογική διάγνωση μετά από εξέταση του βιοπτικού υλικού, παραμένει ο "χρυσός κανόνας" για την επιβεβαίωση της κακοήθειας. Με την εύκαμπτη βρογχοσκόπηση ο ενδοσκόπος μπορεί να επισκοπήσει τον ανώτερο αεραγωγό και ακολούθως διαμέσου της επιγλωττίδας και των φωνητικών χορδών να εισέλθει στο τραχειοβρογχικό δένδρο. Έτσι παρέχεται άμεση επισκόπηση έως και τους υποτμηματικούς βρόγχους, ενώ με διάφορες τεχνικές και εργαλεία παρέχεται η πρόσβαση περιφερικότερα του βρογχικού δέντρου. Υπάρχουν διαθέσιμες πληθώρα τεχνικών που επιτρέπουν τη λήψη βιοπτικού ή κυτταρολογικού υλικού. Με τη χρήση των υπερήχων μπορούν να αναγνωριστούν και να ληφθούν δείγματα από τους λεμφαδένες που γειτνιάζουν του τοιχώματος των αεραγωγών. Η κύρια χρήση του EBUS-TBNA είναι για τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων πριν από τη χειρουργική επέμβαση αλλά και η διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα όταν ο Πολλές φορές, ο πρωτοπαθής όγκος βρίσκεται εκτός της διαγνωστικής εμβέλειας της βρογχοσκόπησης, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μια μεταστατική αλλοίωση αποτελεί ευκολότερο στόχο για τη λήψη υλικού. Η ακτινολογικά καθοδηγούμενη βιοψία, υπερηχογραφικά ή με την βοήθεια της υπολογιστικής τομογραφίας, αλλά και οι χειρουργικές βιοψίες, είναι στις περιπτώσεις αυτές το επόμενο βήμα. Οι



διαφοροποίηση των δυο κύριων ιστολογικών τύπων του καρκίνου του πνεύμονα, σε μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό, βασίζεται κυρίως στα μορφολογικά χαρακτηριστικά με την κλασική μικροσκόπηση του υλικού. Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου είναι ο πλέον οριστικός τύπος θεραπείας που υπάρχει για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα. Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις περιορισμένης νόσου, ενώ υπό προϋποθέσεις θεωρείται θεραπευτική επιλογή για την τοπικά εκτεταμένη νόσο.

Η ακτινοθεραπεία ανεξαρτήτου ιστολογικής, χρησιμοποιείται τόσο στην θεραπευτική όσο και στην παρηγορική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα. Ο πλατινούχος συνδυασμός με έναν αναστολέα σημείου ελέγχου (checkpoint inhibitor), εκτός και αν υπάρχει σχετική αντένδειξη για ανοσοθεραπεία, είναι η 1^η γραμμής θεραπεία στην περίπτωση μεταστατικής νόσου τόσο στον ΜΜΚΠ, όσο και στον ΜΚΠ. Οι αναστολείς σημείων ελέγχου (checkpoint inhibitors) αποτέλεσαν το σημαντικότερο και πιο καινοτόμο όπλο στην νέα εποχή της θεραπείας των συμπαγών όγκων. Στον NSCLC, οι αναστολείς των σημείων ελέγχου κατά του PD-(L)1 είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με διπλή πλατίνα σε μεταστατικό στάδιο.

Στην μελέτη μας αυτή συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το επιδημιολογικό προφίλ ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα όπως η ηλικία και η καπνιστική συνήθεια, ακτινολογικά δεδομένα όπως η ύπαρξη εμφυσήματος ή ίνωσης στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος, δεδομένα που αφορούσαν την ιστολογική ταυτοποίηση, την κλινική σταδιοποίηση και το μοριακό



υπόβαθρο του όγκου, ενώ καταγράφηκε το ανάλογο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (progression free survival – PFS). Το δείγμα που συλλέχθηκε αφορούσε 30 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Συνολικά αναλύθηκαν 30 ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα, το διάστημα από τον Ιανουάριο του 2023 έως τον Νοέμβριο του 2024, οι οποίοι τελούσαν υπό τακτική παρακολούθηση από την Ογκολογική κλινική του ιδρύματός μας.

Στην μελέτη μας η πλειοψηφία των ασθενών με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα ανέφεραν καπνιστική συνήθεια, με τους ενεργούς και πρώην καπνιστές να αγγίζουν το ποσοστό του 87%. Το κάπνισμα αποτελεί σαφώς καθαρισμένο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα στην βιβλιογραφία, με ποσοστό αιτιολογικής συσχέτισης που αγγίζει το 90%.

Το άρρεν φύλο φαίνεται να υπερτερεί του θήλεος όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, έτσι και στην μελέτη μας το 73% των ασθενών ήταν άνδρες και το 27% ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία διάγνωσης καρκίνου του πνεύμονα του δείγματος μας συμφωνεί με αυτήν της βιβλιογραφίας, με την μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών αυτών να διαγιγνώσκονται στην διάμεση ηλικία των 70 ετών.

Όσον αφορά την συσχέτιση της καπνισματικής συνήθειας με την αντίστοιχη εμφάνιση συγκεκριμένου ιστολογικού τύπου καρκίνου του πνεύμονα από την μελέτη μας φάνηκε πως η πλειοψηφία των ασθενών με αδονοκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα ήταν ενεργοί ή πρώην καπνιστές. Πιο συγκεκριμένα για την περίπτωση του αδονοκαρκινώματος το 87,6% των ασθενών ανέφερε ιστορικό καπνίσματος (31,3% ενεργοί, 56,3% πρώην), ομοίως και για το τύπο του πλακώδους, όπου βέβαια από το 90% των



ασθενών με καπνισματική συνήθεια το 50% ήταν ενεργοί καπνιστές και το 40% πρώην.

Η ύπαρξη εμφυσήματος ή/και ίνωσης στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος, αποτελεί ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Η επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση κυμαίνεται από 4,4% σε 13%, ποσοστό που φτάνει στο 48% σε ιστολογικά παρασκευάσματα. Το 13,3% των ασθενών της μελέτης μας κατά την στιγμή της διάγνωσης είχαν ευρήματα ίνωσης από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος, γεγονός που συμβαδίζει με τα αναφερόμενα στην βιβλιογραφία ποσοστά. Η ύπαρξη εμφυσήματος αποτελεί παράγοντά κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα με ποσοστό που κυμαίνεται από 15% έως και 50% στις διάφορες μελέτες, έτσι και στην δική μας μελέτη, το 50% των υποκειμένων με καρκίνο του πνεύμονα, ανευρέθη με αλλοιώσεις εμφυσήματος στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος. Πλην των ακτινολογικών αλλοιώσεων συμβατών με εμφύσημα ή ίνωση, από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος συλλέχθηκε επίσης η πληροφορία της αρχικής εντόπισης του όγκου την στιγμή της διάγνωσης. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών της παρούσης μελέτης ο αρχικός όγκος εντοπιζόταν στον δεξιό πνεύμονα (80%), με το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών να σημειώνεται στον δεξιό άνω λοβό (53%). Αντίστοιχα στον αριστερό πνεύμονα η συχνότερη αρχική εντόπιση σημειωνόταν στον αριστερό άνω λοβό. Η εντόπιση του όγκου την στιγμή της διάγνωσης είναι βαρύνουσας σημασίας στις διάφορες μελέτες, διότι καθορίζεται όχι μόνον η πιθανότητα κακοήθειας σε μια υπό διερεύνηση αλλοίωση, αλλά



αποτελεί και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη απάντησης στη θεραπεία και συνολικής επιβίωσης της νόσου.

Στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών του δείγματος μας η νόσος τους ήταν προχωρημένη, σταδίου IV, με το 50,3% να έχει μεταστατική νόσο την στιγμή της διάγνωσης, το 33,4% να έχει τοπικά προχωρημένη νόσος σταδίου III, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν περιορισμένη νόσο. Τα αντίστοιχα ποσοστά επιβεβαιώνονται και από μια διεθνή πολυκεντρική μελέτη, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα είχαν μεταστατική νόσο σταδίου IV σε ποσοστά που κυμαίνονταν από 46% έως και 61%.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η συχνότητα στην εντόπιση των διαφορετικών μεταστατικών εστιών, όπου τα βιβλιογραφικά δεδομένα συμφωνούν πως οι δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις είναι οι συχνότερες στην πλειοψηφία των ιστολογικών υποτύπων καρκίνου του πνεύμονα και ακολουθούν οι εστίες στο πνευμονικό παρέγχυμα, εγκέφαλο, ήπαρ. Στην δική μας μελέτη, οι οστικές δευτεροπαθείς εστίες και η διήθηση του υπεζωκότα ήταν οι συχνότερες μεταστατικές θέσεις, ισομοιράζοντας ένα ποσοστό της τάξεως του 20%, ακολουθούμενες από τις εγκεφαλικές μεταστάσεις σε ποσοστό 6,7% και τις εστίες στον έτερο πνεύμονα με όμοιο ποσοστό.

Αναφορικά με την συχνότητα έκφρασης του PDL-1 και στους δυο διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα στο δείγμα μας, PD-L1 TPS \geq 50% είχαν το 25% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 75% είχαν PD-L1 TPS \geq 1% ή PD-L1 TPS $<$ 1%. Από την ανδρομή της βιβλιογραφίας προκύπτει πως σε ποσοστό της τάξεως του 22%



οι αντίστοιχοι ασθενείς είχαν PD-L1 TPS \geq 50%, στο 52% είχαν PD-L1 TPS \geq 1% και τέλος στο 48% είχαν PD-L1 TPS $<$ 1%.

Από την μελέτη μας φάνηκε πως οι ασθενείς σταδίου IV ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου είχαν την χειρότερη πρόγνωση αφού εμφάνισαν σύντομα πρόοδο νόσου, ενώ την καλύτερη πρόγνωση είχαν όσοι κατά την διάγνωση είχαν περιορισμένη νόσο. Πιο συγκεκριμένα αναφορικά με το αδενοκαρκίνωμα σταδίου IV, το 91% εμφάνισε πρόοδο νόσου σε διάστημα λιγότερο των 12 μηνών, όπως και οι ασθενείς με διάγνωση πλακώδους καρκίνου πνεύμονα σταδίου IV εμφάνισαν πρόοδο νόσου στο 90% σε παρόμοιο χρονικό διάστημα. Ιστορικά, για τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, η μέση επιβίωση μετά την πρώτης γραμμής θεραπεία υπολογίζεται στους 8–10 μήνες, με ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος στο 33% των περιπτώσεων και διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) τους 3–5 μήνες. Με την εισαγωγή της στοχευμένης θεραπείας αλλά και της θεραπείας συντήρησης, τα ποσοστά αυτά έχουν βελτιωθεί, με χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτό της θεραπείας συντήρησης με Pemetrexed στο αδενοκαρκίνωμα, όπου το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) αυξήθηκε κατά 3,7 μήνες.

Συμπερασματικά η παρούσα μονοκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών ανέδειξε το επιδημιολογικό προφίλ των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, τα χαρακτηριστικά του όγκου όταν γίνεται η διάγνωση, αλλά και μια αδρή εικόνα της απάντησης στην θεραπεία πρώτης γραμμής. Τα χαρακτηριστικά αυτά από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχουν έναν συγκεκριμένο επιπολασμό όσον αφορά την συχνότητα τους, και η καταγραφή τους είναι απαραίτητη ώστε



να καθορίζεται η έκβαση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, αλλά και να ενημερώνονται τα αντίστοιχα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

