



Evangelismos Hospital

Προγνωστικοί παράγοντες στη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα: Παθολογοανατομική προσέγγιση

*Προβατάς Ιωάννης
Επικουρικός Ιατρός
Παθολογοανατομικό Τμήμα*



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ



24^ο

Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 18 - 22 Φεβρουαρίου 2019

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

American Joint Committee on Cancer (AJCC) : Αμερικανική Συλλογική Επιτροπή για τον Καρκίνο.

Η Ταξινόμηση των όγκων του Πνεύμονα, Υπεζωκότα, Θύμου & Καρδιάς [WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Προγνωστικοί παράγοντες οι οποίοι απαιτούνται για την ομαδοποίηση των σταδίων [Prognostic Factors Required for Stage Grouping].

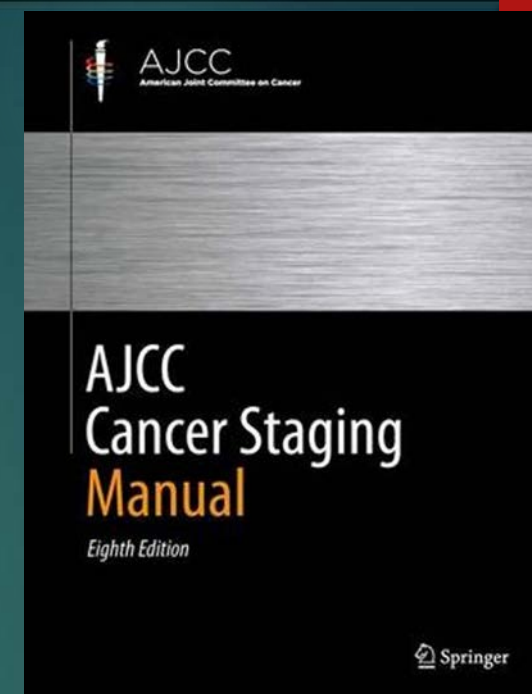
AJCC TNM= ΟΡΙΣΜΟΣ

Ανατομικής έκτασης / μεγέθους του όγκου [Tumor: **(T)**].

Διήθησης λεμφαδένων [Nodes **(N)**].

Παρουσία μεταστάσεων [Metastasis **(M)**] = TNM

Πέραν των παραγόντων οι οποίοι καθορίζουν τις κατηγορίες T, N, M δεν υπάρχουν ουσιαστικά επιπρόσθετοι προγνωστικοί παράγοντες για την σταδιοποίηση [AJCC 8th Edition]



Ταξινομήσεις του Καρκίνου του Πνεύμονα

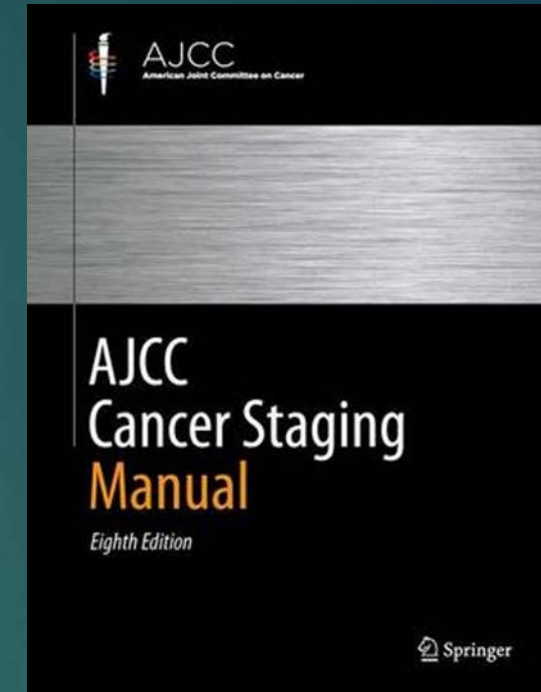
Table 1: Stage Classifications of Lung Cancer

Stage Classifications	Definitions
Clinical (cTNM)	Data obtained before definitive treatment as part of primary treatment or within 4 months of diagnosis, whichever is shorter; pretreatment diagnostic data include data obtained from CT, PET, mediastinoscopy, thoracoscopy, endobronchial ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and thoracentesis
Pathologic (pTNM)	Data obtained through definitive surgery as part of primary treatment or within 4 months of diagnosis, whichever is longer
Posttherapy (clinical [ycTNM], pathologic [ypTNM])	Data obtained after systemic or radiation therapy, before surgery, or as primary therapy; denoted with a clinical or pathologic prefix
Re-treatment (rTNM)	Data obtained at the time of retreatment for recurrence or progression
Autopsy (aTNM)	Data obtained at autopsy

Παθολογοανατομική Ταξινόμηση - Σταδιοποίηση

Η Παθολογοανατομική ή μετεγχειρητική ιστολογική ταξινόμηση, αποκαλούμενη και ως **pathological TNM**, χρησιμοποιείται για την **καθοδήγηση της neoadjuvant χημειοθεραπείας** και παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την εκτίμηση της **πρόγνωσης** και τον υπολογισμό των **τελικών αποτελεσμάτων**.

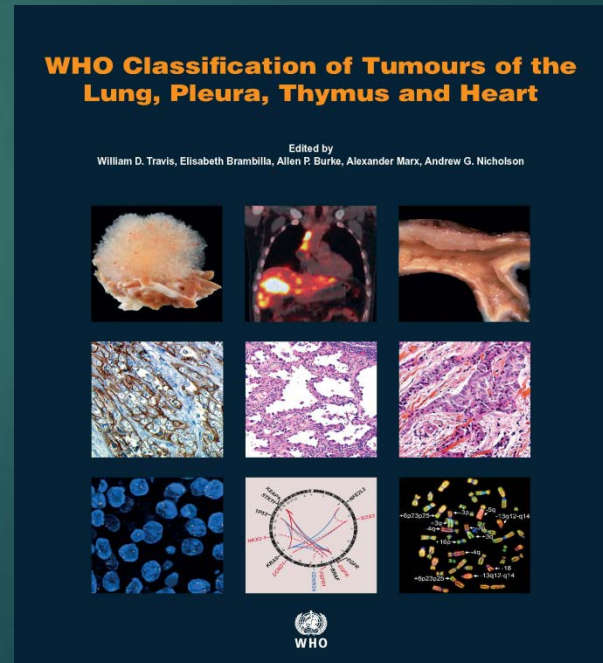
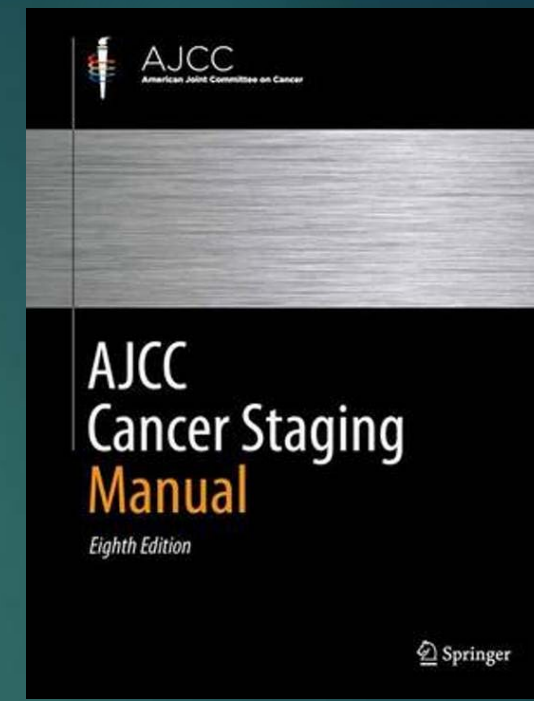
Βασίζεται σε δεδομένα τα οποία συλλέγονται πριν την θεραπεία και τα οποία συμπληρώνονται ή μεταβάλλονται από επιπρόσθετα δεδομένα μετά την χειρουργική επέμβαση και την παθολογοανατομική εξέταση των ιστών.



Αν και η TNM Ταξινόμηση δεν επεξηγεί όλη την προγνωστική μεταβλητότητα στον καρκίνο του πνεύμονα αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα.

Η ταξινόμηση και η **ονοματολογία** των όγκων του πνεύμονα **αποδίδεται και κωδικοποιείται** σύμφωνα την **Ταξινόμηση κατά WHO** [WHO Classification of Tumors με ειδικούς κωδικούς για την συμπεριφορά των όγκων [Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)]. Οι πλείστοι των όρων της ταξινόμησης αντιπροσωπεύουν κακοήγη συμπεριφορά.

Σταδιοποίηση μικροκυτταρικού καρκινώματος:
απλοποιημένο σύστημα κλινικά περιορισμένης ή εκτεταμένης νόσου.
TNM ταξινόμηση κατά AJCC 8th Edition: Βελτίωση της ειδικότητας της πληροφορίας και της πρόγνωσης [UptoDate]



WHO Classification of Tumours

Code Description

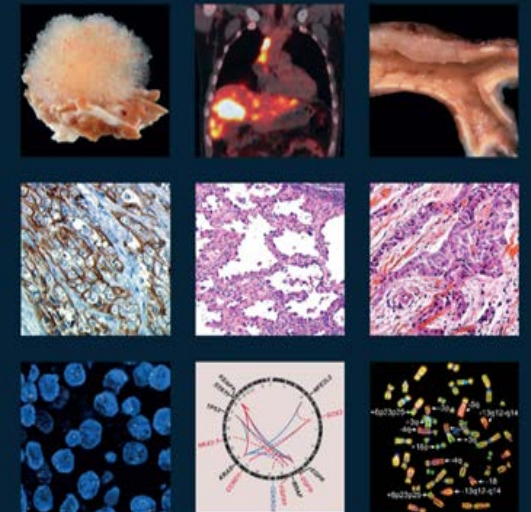
8012 Large cell carcinoma
8013 Large cell neuroendocrine carcinoma
8013 Combined large cell neuroendocrine carcinoma
8022 Pleomorphic carcinoma
8023 NUT carcinoma
8031 Giant cell carcinoma
8032 Spindle cell carcinoma
8040 Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
8041 Small cell carcinoma
8045 Combined small cell carcinoma
8070 Squamous cell carcinoma
8070 Squamous cell carcinoma in situ
8071 Keratinizing squamous cell carcinoma
8072 Non-keratinizing squamous cell carcinoma
8082 Lymphoepithelioma-like carcinoma
8083 Basaloid squamous cell carcinoma

Code Description

8140 Adenocarcinoma
8140 Adenocarcinoma in situ
8140 Adenocarcinoma in situ, non-mucinous
8144 Enteric adenocarcinoma
8200 Adenoid cystic carcinoma
8230 Solid adenocarcinoma
8240 Typical carcinoid
8249 Atypical carcinoid
8250 Lepidic adenocarcinoma
8253 Invasive mucinous adenocarcinoma
8253 Adenocarcinoma in situ, mucinous
8254 Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma
8256 Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous
8257 Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous
8260 Papillary adenocarcinoma
8265 Micropapillary adenocarcinoma
8333 Fetal adenocarcinoma
8430 Mucoepidermoid carcinoma
8480 Colloid adenocarcinoma
8551 Acinar adenocarcinoma
8560 Adenosquamous carcinoma
8562 Epithelial–myoepithelial carcinoma
8972 Pulmonary blastoma
8980 Carcinosarcoma

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

Edited by
William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burke, Alexander Marx, Andrew G. Nicholson



Large cell carcinoma
Smoker
Non-smoker

Non-smoker
Smoker

Squamous
cell carcinoma

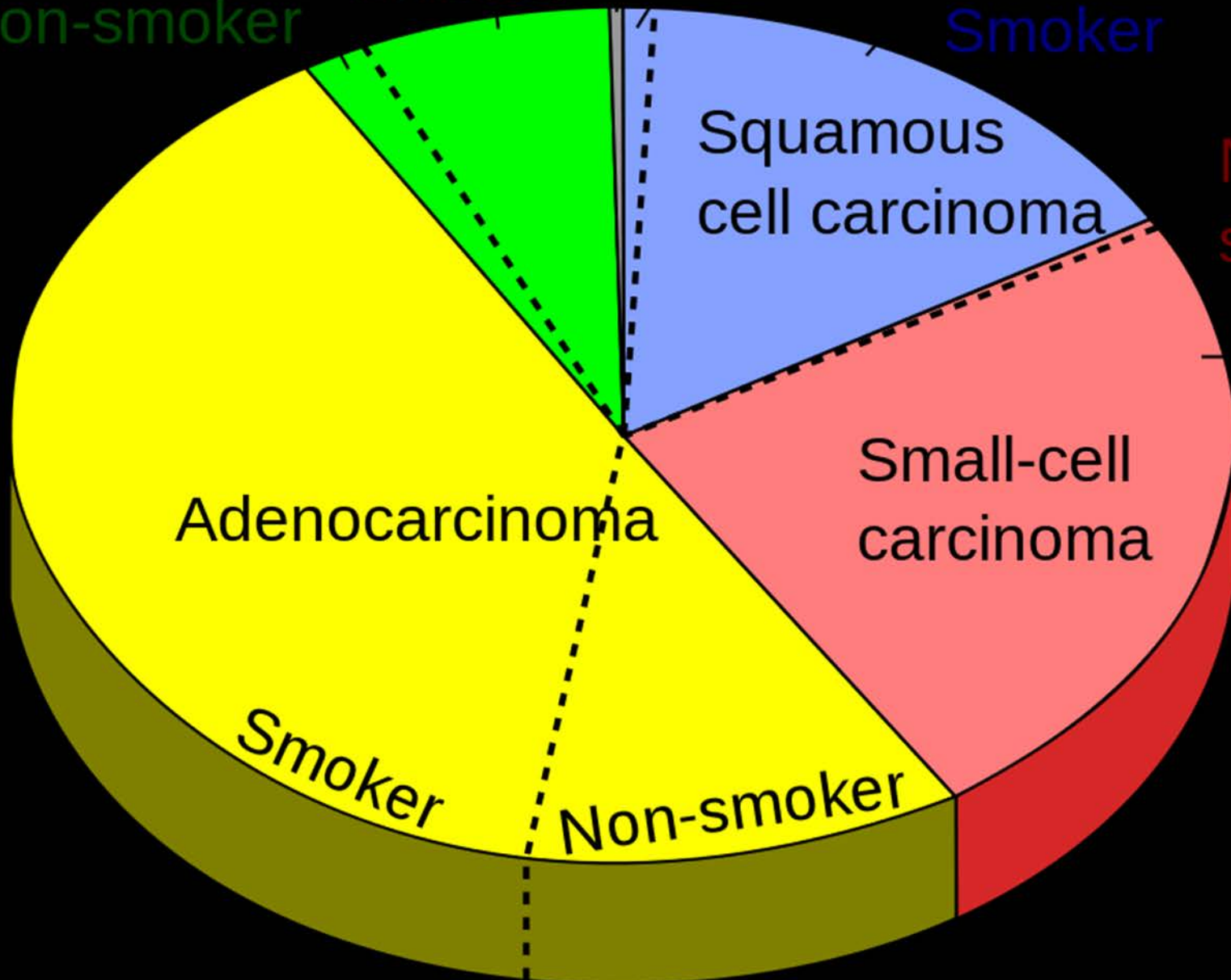
Non-
smoker
Smoker

Small-cell
carcinoma

Adenocarcinoma

Smoker

Non-smoker



Επιπρόσθετοι παράγοντες για την κλινική αντιμετώπιση

Η πρόγνωση πέραν της ταξινόμησης κατά TNM και της ανατομικής έκτασης του όγκου περιλαμβάνει και μη ανατομικούς παράγοντες σε αμφότερες τις κλινικές ή παθολογοανατομικές ταξινομήσεις.

Επιπρόσθετα του ανατομικού σταδίου η γενική κατάσταση του ασθενούς, η ηλικία και το φύλο αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες και ο συνδυασμός όλων αυτών διαχωρίζει ομάδες όγκων με σημαντικά διαφορετική πρόγνωση

Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer
Tumor related:

Ιστολογικός τύπος

Βαθμός διαφοροποίησης

Διήθηση αγγείων

Διήθηση λεμφαγγείων

Περινευριδιακή διήθηση

Τύπος διήθησης σπλαγχνικού υπεζωκότα: PL1 vs PL2

Θετική κυτταρολογική πλευριτικού υγρού

SUV max του πρωτοπαθούς όγκου

Μοριακοί / βιολογικοί δείκτες

Παθολογοανατομική Ταξινόμηση- Σταδιοποίηση

1. Η παθολογοανατομική αξιολόγηση του πρωτοπαθούς όγκου (pT) προϋποθέτει είτε την **εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου** είτε **επαρκές βιοπτικό υλικό για την αξιολόγηση της υψηλότερης κατηγορίας T**.
2. Η παθολογοανατομική αξιολόγηση των επιχώριων λεμφαδένων (pN) περιλαμβάνει την **εξαίρεση αρκετών λεμφαδένων ή διαγνωστικό βιοπτικό υλικό** για την επιβεβαίωση είτε της απουσίας μεταστατικής διήθησης (pN0) ή για την αξιολόγηση της υψηλότερης pN κατηγορίας.
3. Η παθολογοανατομική εκτίμηση της απομακρυσμένης μετάστασης (pM) περιλαμβάνει μικροσκοπική εξέταση.

Για την παθολογοανατομική σταδιοποίηση, ισχύουν επίσης και οι κατηγορίες cM0 και cM1

TX	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ; Tis (AIS) for AIS, Tis (SCIS) for SCIS
T1	Tumor 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus ^b
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma ^c
T1a	Tumor 1 cm or less in greatest dimension ^b
T1b	Tumor more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension ^b
T1c	Tumor more than 2 cm but not more than 3 cm in greatest dimension ^b
T2	Tumors more than 3 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or tumor with any of the following features ^d : Involves the main bronchus Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, either involving part of the lung or the whole lung T2 tumors with these features are classified as T2a if 4 cm or less, or cannot be determined, or T2b if more than 4 cm but not more than 5 cm
T2a	Tumor more than 3 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumor more than 4 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 7 cm in greatest dimension, or one that directly invades one of the following: parietal pleura (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium; or associated separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumor more than 7 cm or one of any size that directly invades one of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, esophagus, vertebra; or separate tumor nodule(s) in different ipsilateral lobe to that of the primary
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional node involvement
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar nodes and/or intrapulmonary nodes (node stations 10–14), including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal node(s) (node stations 2–9)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular nodes
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural/pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion ^e
M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ ^f
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or several organs

Abbreviations: AIS, adenocarcinoma in situ; M, metastasis; N, node; SCIS, squamous cell carcinoma in situ; T, tumor.

^a With permission from the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Manual of Thoracic Oncology. Reprinted courtesy of the International Association for the Study of Lung Cancer. Copyright ©2016, IASLC. For small cell carcinomas, staging via 8th TNM is recommended, especially for those with limited disease. For carcinoid tumors, staging via 8th TNM is recommended for all cases.

^b The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.

^c Solitary adenocarcinoma (not more than 3 cm in greatest dimension), with a predominantly lepidic pattern and not more than 5 mm invasion in greatest dimension in any one focus.

^d T2 tumors with these features are classified T2a if 4 cm or less or if size cannot be determined and T2b if larger than 4 cm but not larger than 5 cm.

^e Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and the fluid is nonbloody and is not an exudate. Where these elements on clinical judgement dictate that the effusion is not related to tumor, the effusion should be excluded as a staging descriptor.

^f This includes involvement of a single nonregional node.

TABLE 5] Lung Cancer Stage Grouping (Eighth Edition)

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤ 1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b $>1-2$	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c $>2-3$	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a <i>Cent, Yisc Pl</i>	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a $>3-4$	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b $>4-5$	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 $>5-7$	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Inv</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Satell</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Inv</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Ipsi Nod</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a <i>Contr Nod</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a <i>Pl Dissem</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b <i>Single</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c <i>Multi</i>	IVB	IVB	IVB	IVB

See [Table 3](#) text and legend for expansion of abbreviations.

Στατιστικά διαφορές στην επιβίωση μεταξύ όγκων T3 και T4 χωρίς λεμφαδενικές διηθήσεις ή / και μεταστάσεις της νέας TNM ταξινόμησης

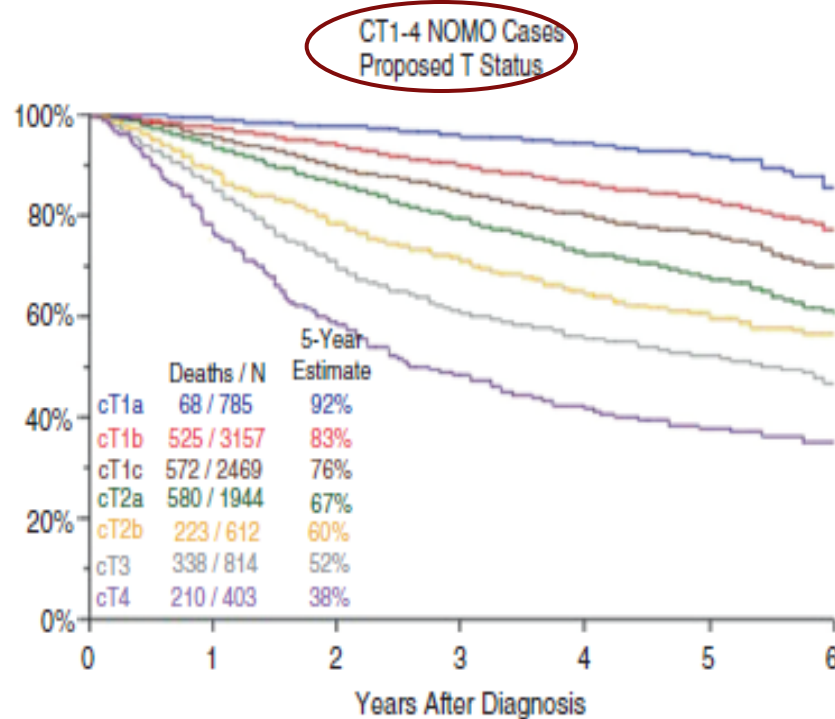


Fig. 36.2 Overall survival according to the proposed T categories for the 8th Edition of the TNM classification for clinically staged T1–T4N0M0 tumors. $p < 0.001$ (From Rami-Porta et al.³)

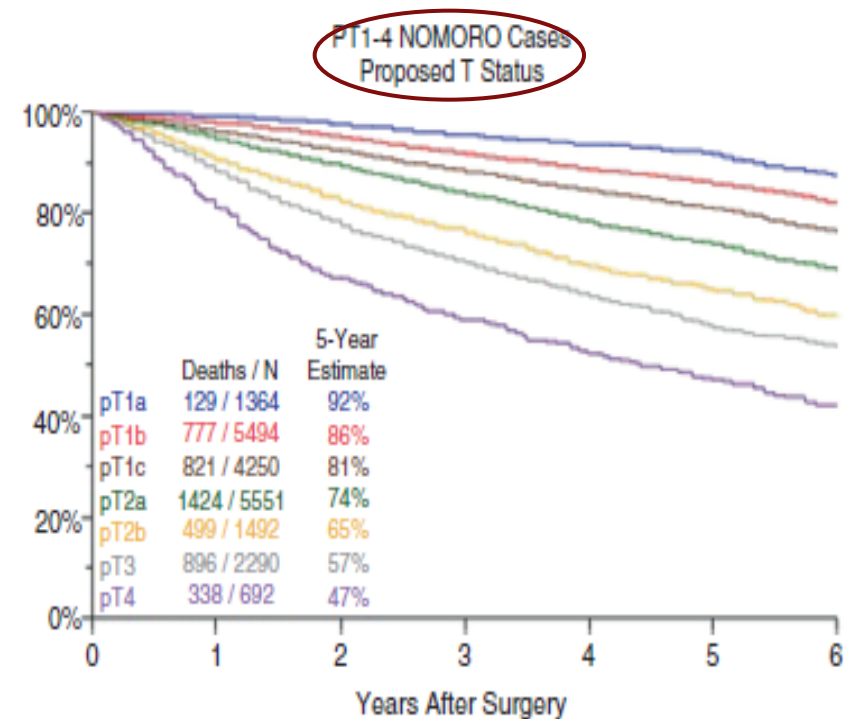
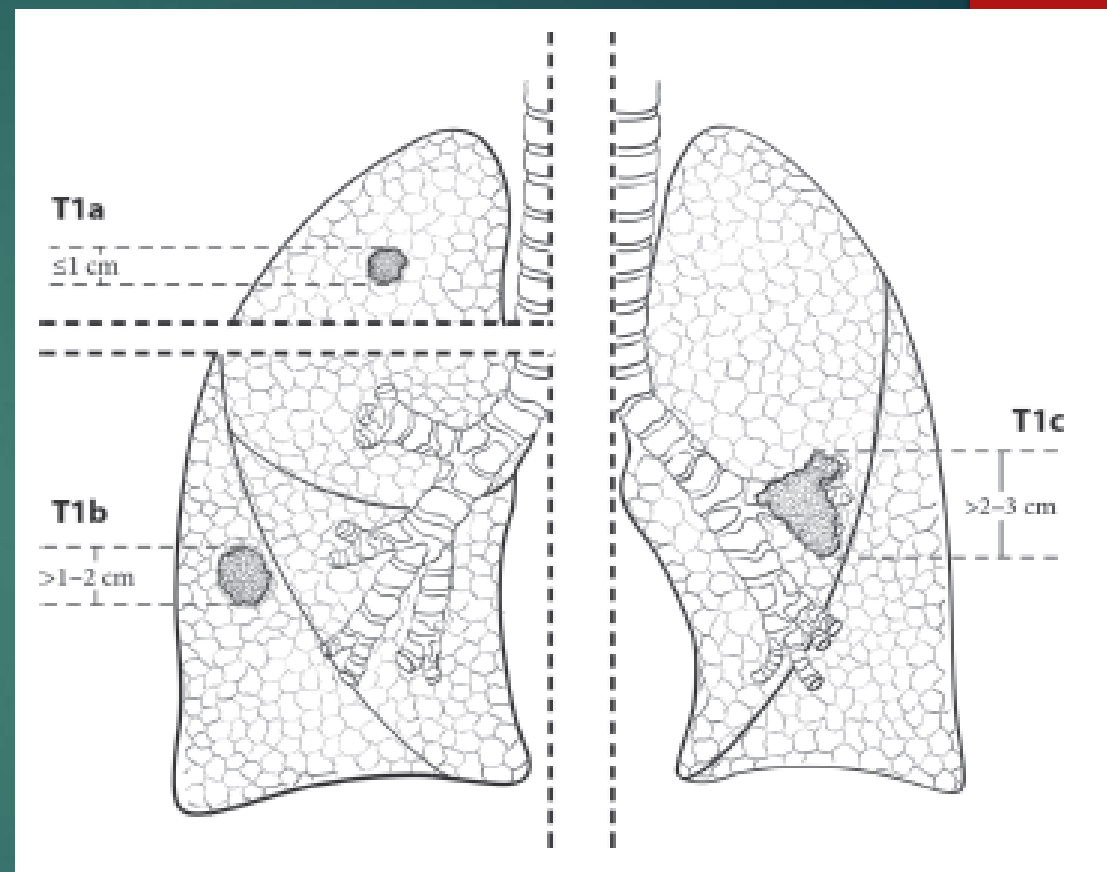


Fig. 36.3 Overall survival according to the proposed T categories for the 8th Edition of the TNM classification for pathologically staged T1–T4N0M0R0 tumors. $p < 0.001$ (From Rami Porta et al.³)

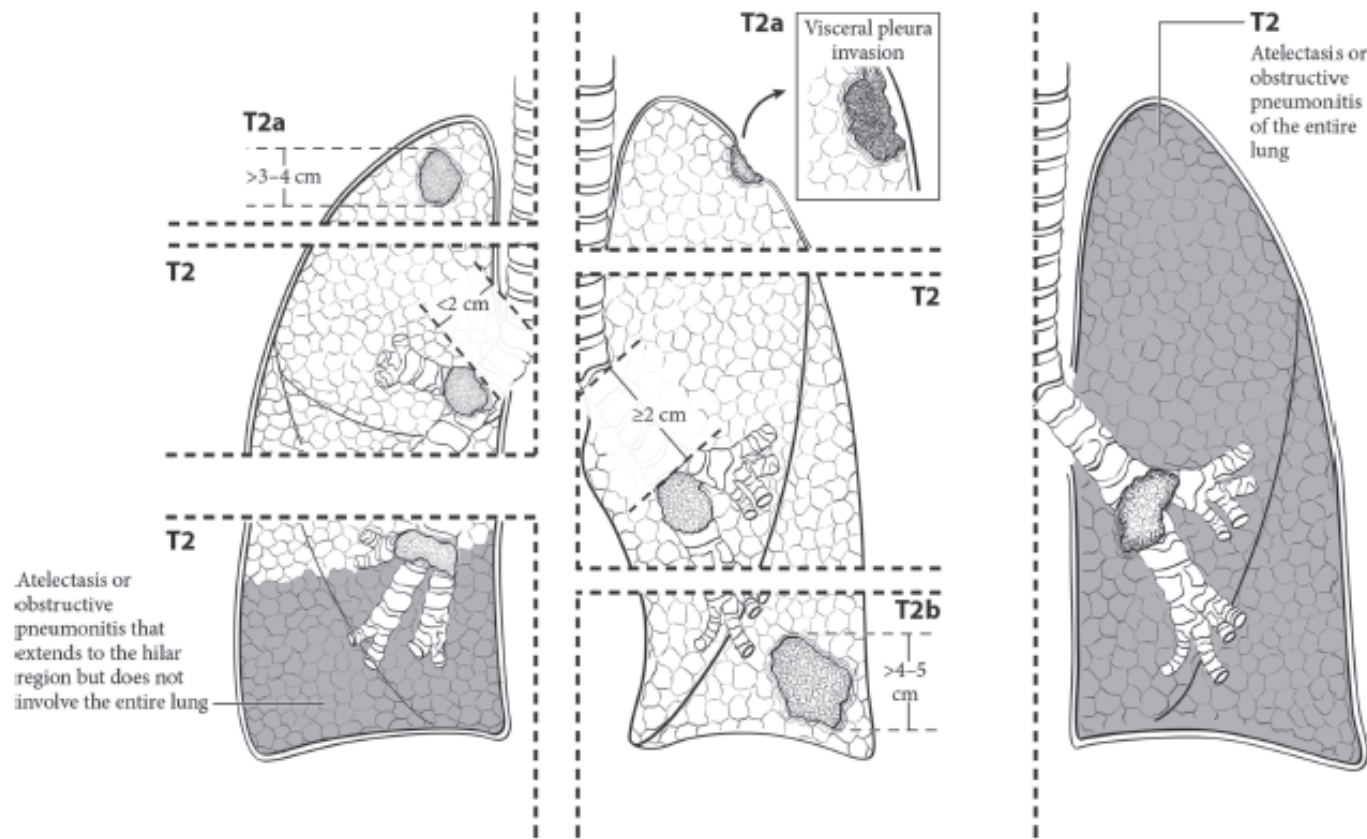
T1	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma: adenocarcinoma (≤ 3 cm in greatest dimension) with a predominantly lepidic pattern and ≤ 5 mm invasion in greatest dimension
T1a	Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension. A superficial, spreading tumor of any size whose invasive component is limited to the bronchial wall and may extend proximal to the main bronchus also is classified as T1a, but these tumors are uncommon.
T1b	Tumor >1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension
T1c	Tumor >2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension

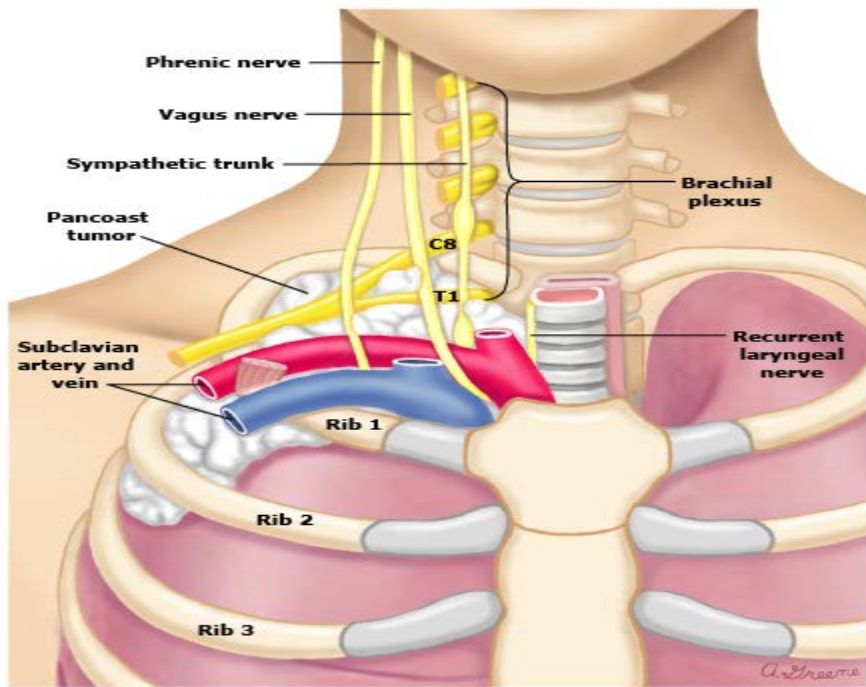
1. Απουσία διήθησης του κύριου βρόγχου.
2. Μέγεθος < 3 κ.
3. T1mi: Ελάχιστα διηθητικό με lepidic pattern & ≤ 5 mm διήθηση.
4. T1a: ≤ 1 cm ή όγκος όποιου μεγέθους [**any size**] επιφανειακά επεκτεινόμενος μέχρι εγγύς του κύριου βρόγχου / περιοριζόμενος στο τοίχωμα του βρόγχου [**uncommon**]



T2	Tumor >3 cm but ≤5 cm or having any of the following features: • Involves the main bronchus regardless of distance to the carina, but without involvement of the carina • Invades visceral pleura (PL1 or PL2) • Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung T2 tumors with these features are classified as T2a if ≤4 cm or if the size cannot be determined and T2b if >4 cm but ≤5 cm.
T2a	Tumor >3 cm but ≤4 cm in greatest dimension
T2b	Tumor >4 cm but ≤5 cm in greatest dimension

1. Όγκος > 3εκ. & ≤ 5 εκ.
ή
2. Διήθηση του κύριου βρόγχου με απουσία διήθησης της τρόπιδας.
3. Διήθηση σπλαγχνικού υπεζωκότα.
4. Ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα.

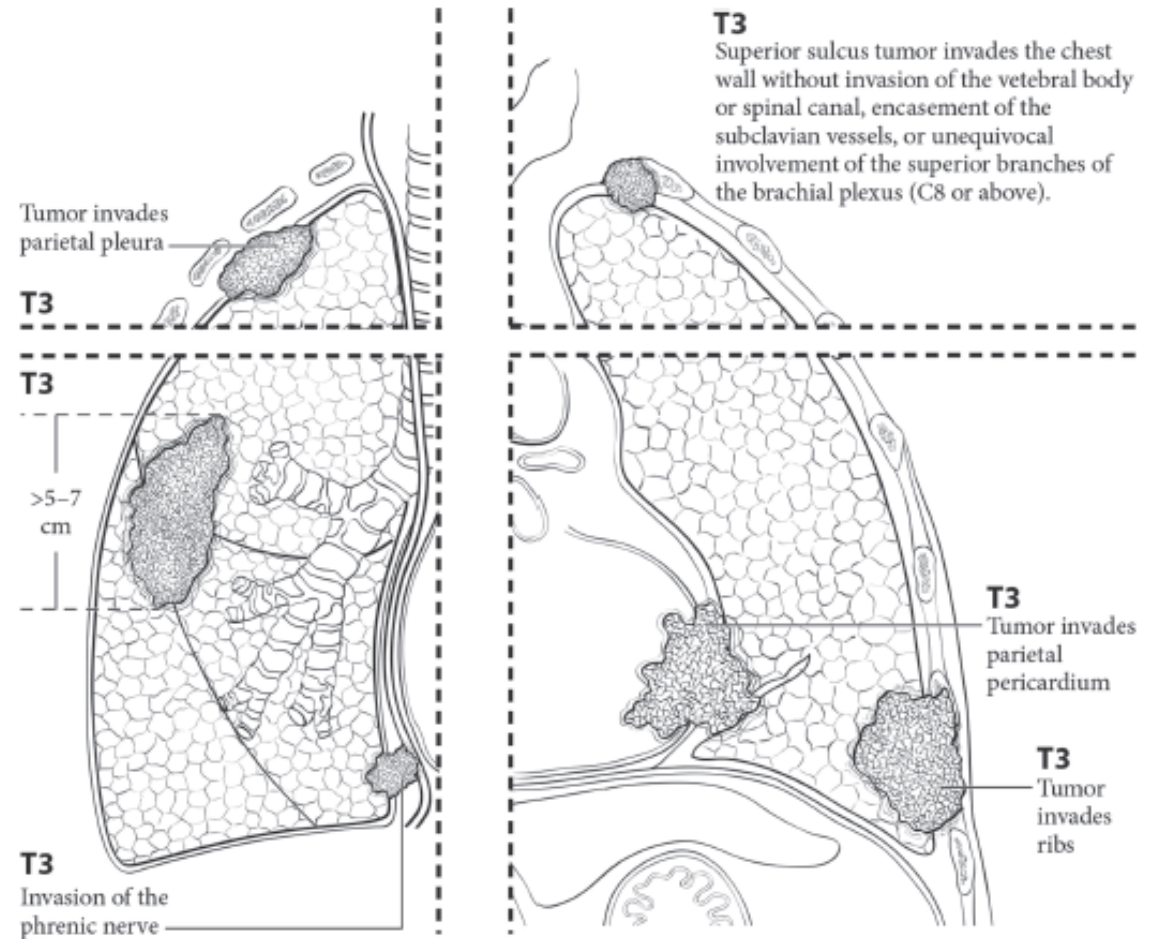




1. Όγκος $>5\text{εκ.}$ & $\leq 7\text{εκ.}$
2. PL3.
3. Διήθηση **θωρακικού τοιχώματος** (όγκοι ανώτερης θωρακικής αύλακας Superior sulcus /Pancoast tumors).
4. Διήθηση φρενικού νεύρου.
5. Διήθηση τοιχωματικού **περικαρδίου** ή
6. **Ανεξάρτητος [separate] όγκος / όγκοι στον ίδιο λοβό.**

T3

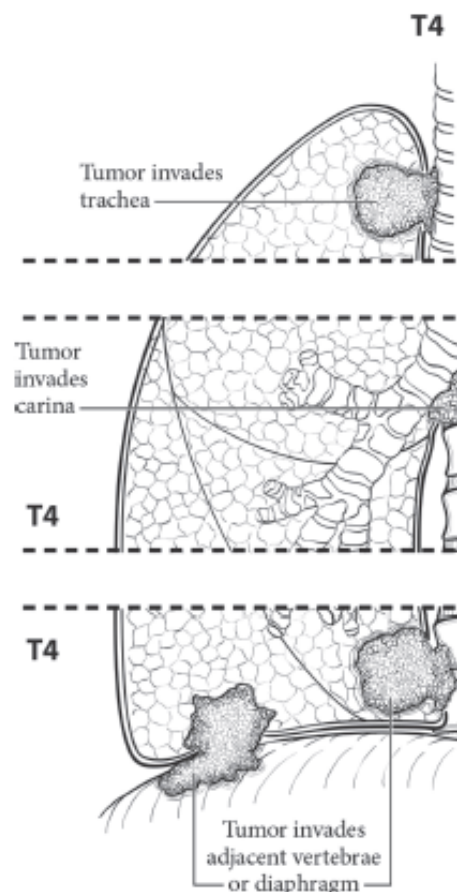
Tumor $>5\text{ cm}$ but $\leq 7\text{ cm}$ in greatest dimension or directly invading any of the following: parietal pleura (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium; or separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary



T4

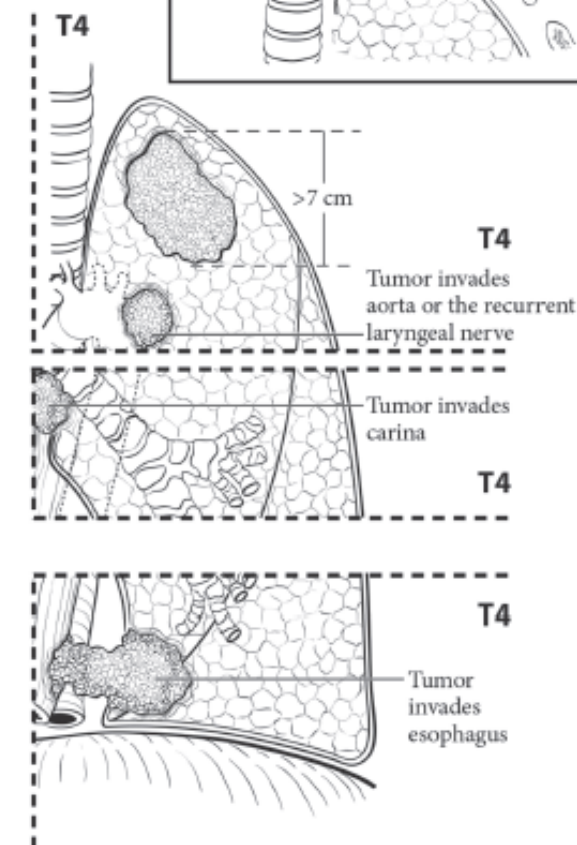
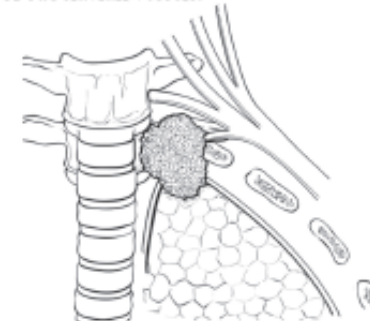
Tumor >7 cm or tumor of any size invading one or more of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, or carina; separate tumor nodule(s) in an ipsilateral lobe different from that of the primary

1. Όγκος >7εκ.
2. Διήθηση διαφράγματος.
3. Διήθηση μεσοθωρακίου.
4. Διήθηση καρδιάς.
5. Διήθηση μεγάλων αγγείων.
6. Διήθηση τραχείας.
7. Διήθηση παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου.
8. Διήθηση οισοφάγου.
9. Διήθηση σώματος σπονδύλου.
10. Διήθηση τρόπιδας
11. **Ανεξάρτητος [separate] όγκος / όγκοι σε διαφορετικό λοβό του πρωτοπαθούς ομόπλευρα.**



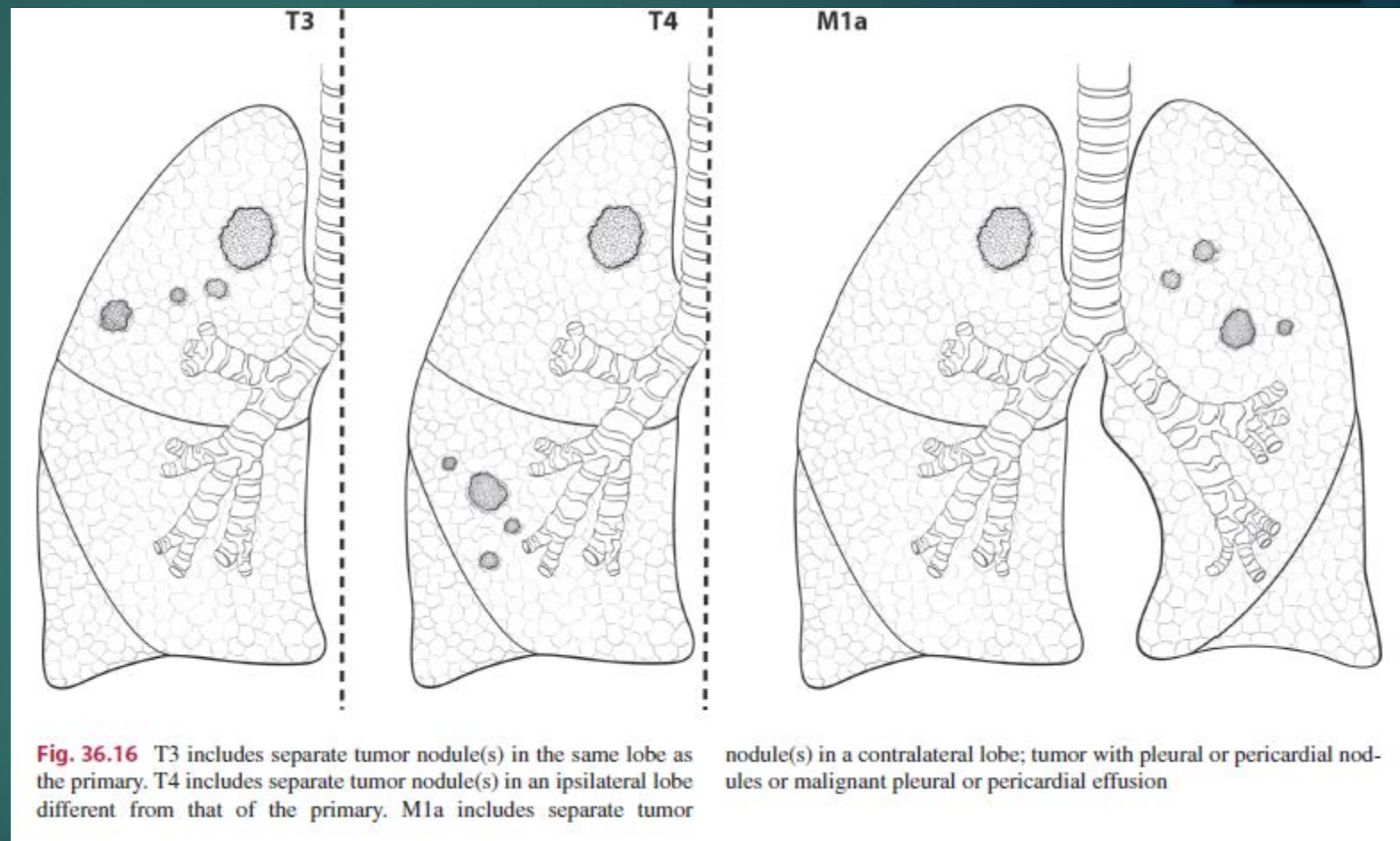
T4

Superior sulcus tumor is an apical tumor invading the chest wall and one or more of the following structures: vertebral body or spinal canal, brachial plexus (C8 or above) or subclavian vessels.



T3	Tumor >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension or directly invading any of the following: parietal pleura (PL3), chest wall (including superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium; or separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumor >7 cm or tumor of any size invading one or more of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, or carina; separate tumor nodule(s) in an ipsilateral lobe different from that of the primary

M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion. Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are a result of the tumor. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and the fluid is nonbloody and not an exudate. If these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging descriptor.
-----	--



M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ (including involvement of a single nonregional node)
M1c	Multiple extrathoracic metastases in a single organ or in multiple organs

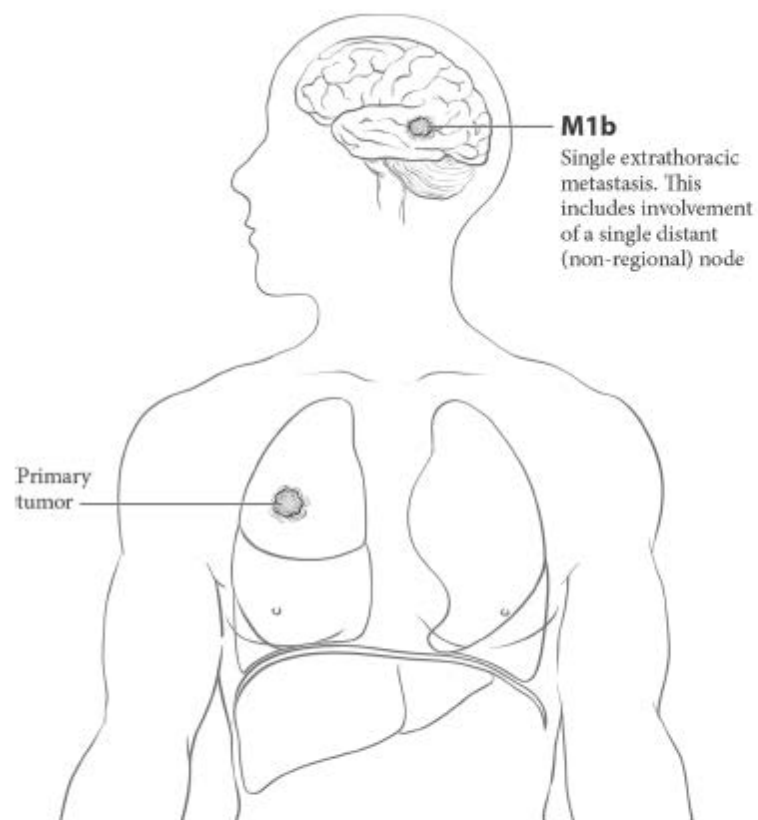


Fig. 36.17 M1b is defined as single extrathoracic metastasis in a single organ (including involvement of a single nonregional node)

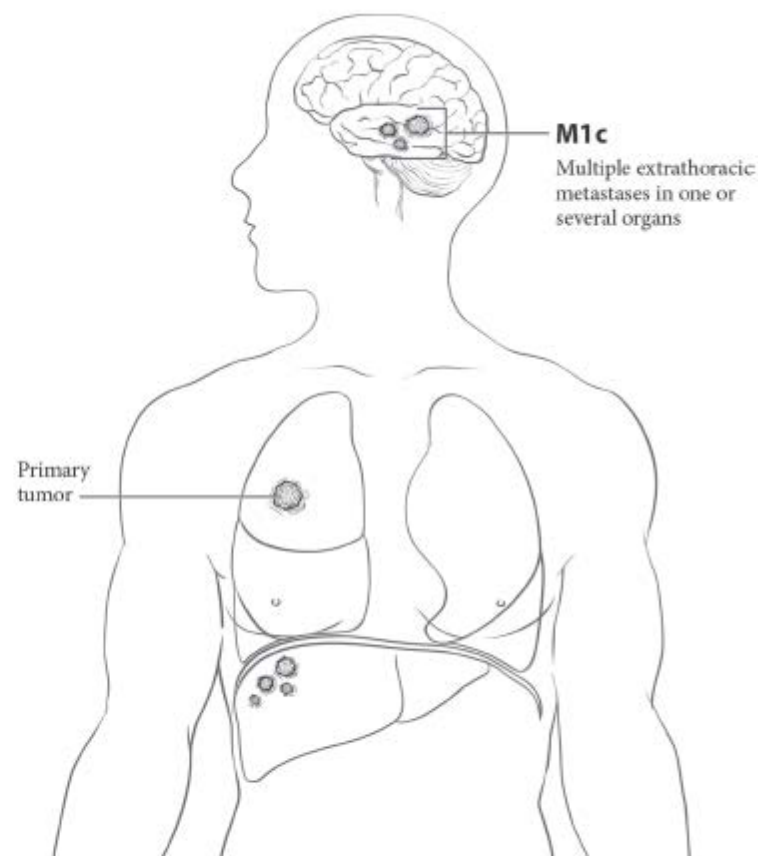


Fig. 36.18 M1c includes multiple extrathoracic metastases in a single organ or in multiple organs

Παθολογοανατομική Ταξινόμηση διήθησης του σπλαγχνικού υπεζωκότα:

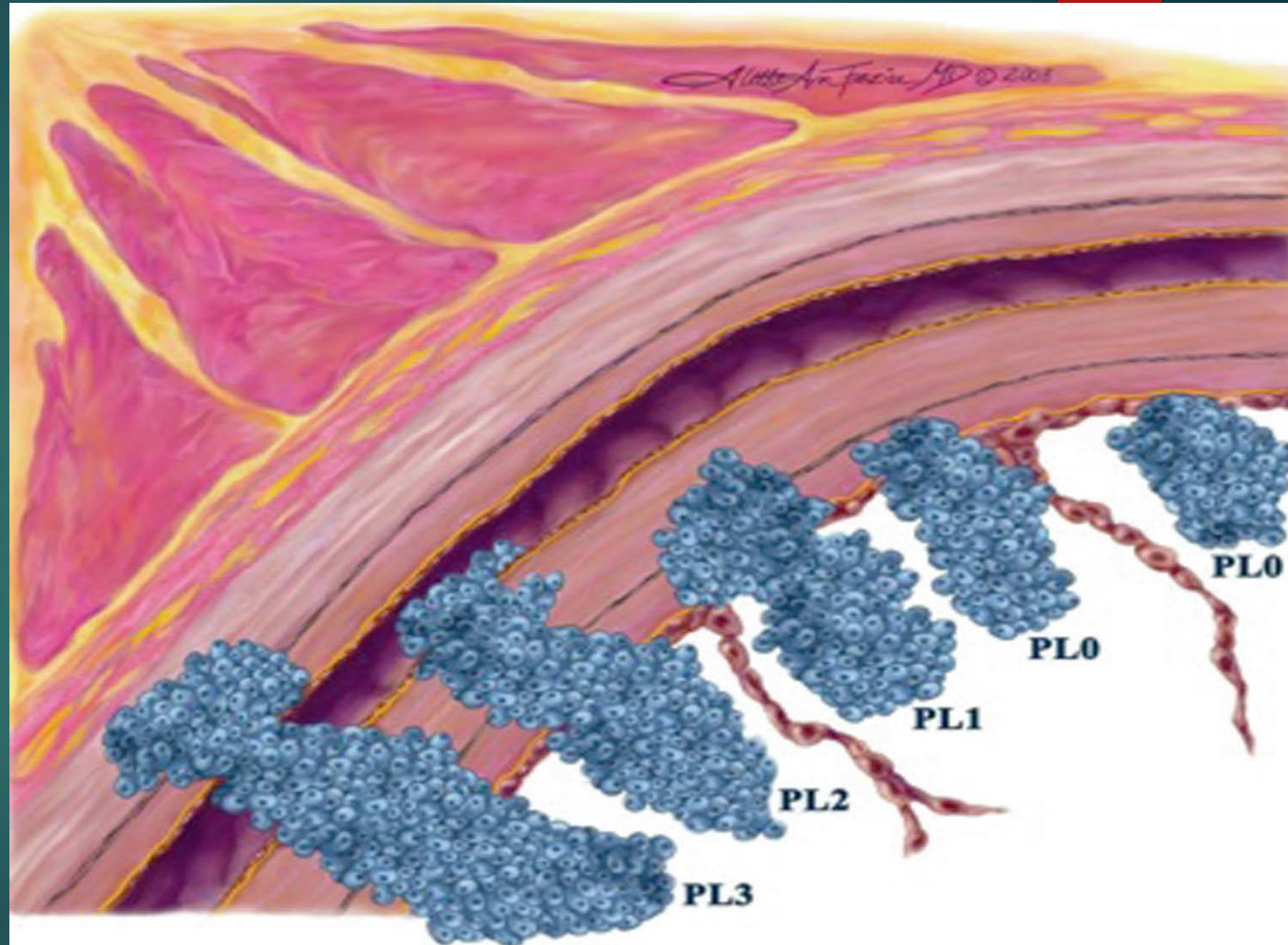
Διήθηση πέραν της ελαστικής στιβάδας ή στην επιφάνεια του υπεζωκότα.

1. Μη διάσπαση: **PL0**.
2. Επέκταση μέσω της ελαστικής στιβάδας: **PL1**
3. Επέκταση στην επιφάνεια του σπλαγχνικού υπεζωκότα: **PL2**.

Το status **PL1** ή **PL2** επιτρέπει την κατάταξη του πρωτοπαθούς όγκου ως **T2**.

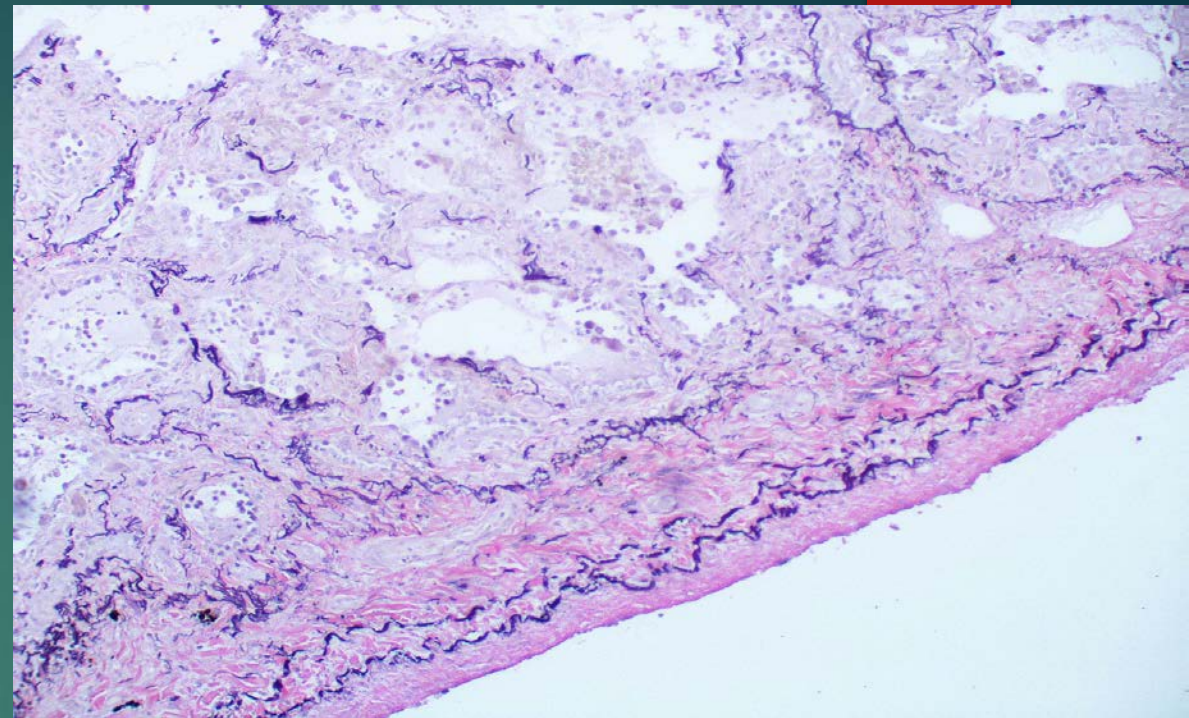
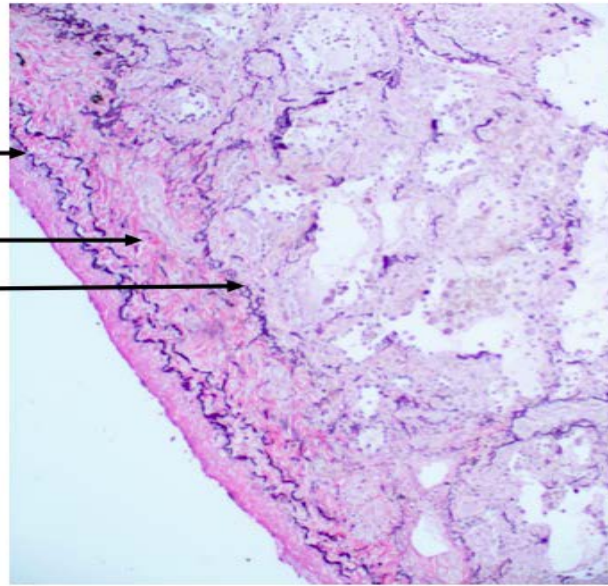
4. Επέκταση του όγκου στον τοιχωματικό υπεζωκότα ή στο θωρακικό τοίχωμα: **PL3** και σταδιοποιεί τον όγκο ως **T3**.

Άμεση διήθηση του όγκου σε παρακείμενο ομόπλευρο λοβό (π.χ. διήθηση δια μέσου της μεσολόβιας πτυχής) κατατάσσεται ως T2a εκτός και εάν το μέγεθος του όγκου αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη κατηγορία T.



Visceral Pleura

- Mesothelial layer
- Connective tissue
- Superficial elastic layer
- Connective tissue
- Deep fibroelastic layer



Σπλαγχνικός Υπεζωκώτας:

- Μεσοθηλιακή στιβάδα
- Συνδετικός ιστός
- Επιφανειακή ελαστική στιβάδα
- Συνδετικός ιστός
- Εν τω βάθει ινοελαστική στιβάδα

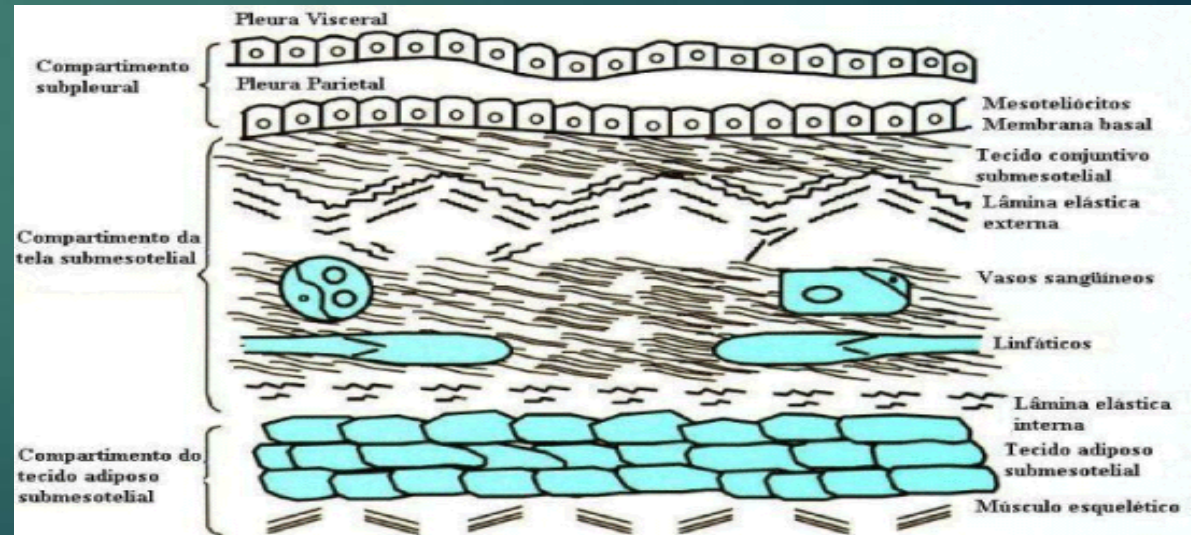
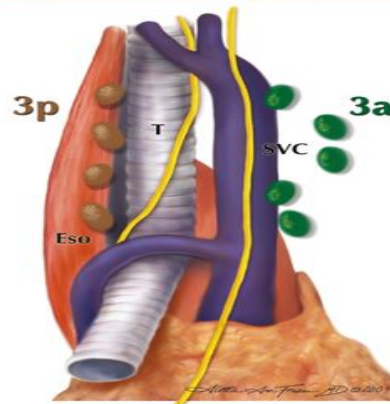
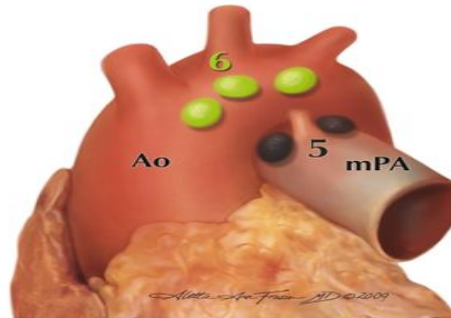
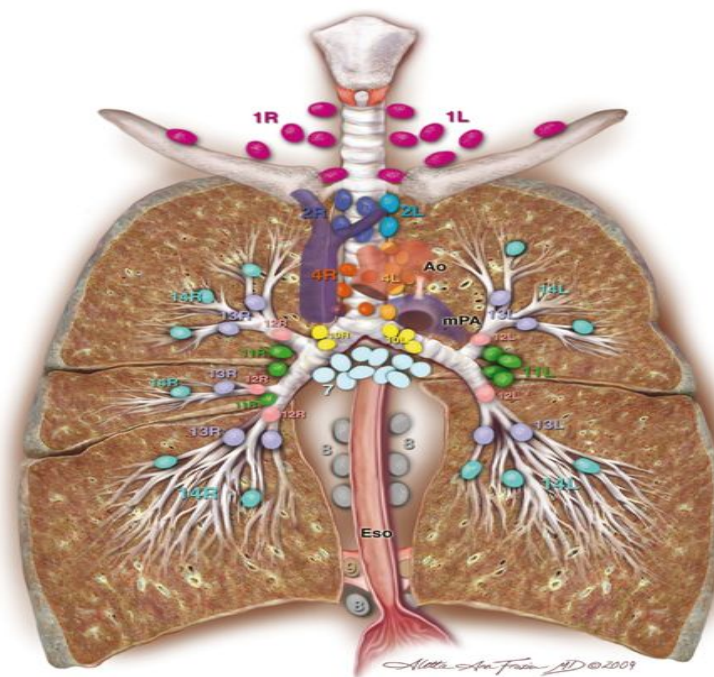


Figure 5 - Illustration of the 3 histological anatomical compartments of the pleural biopsy

N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)



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

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

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

AORTIC NODES

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

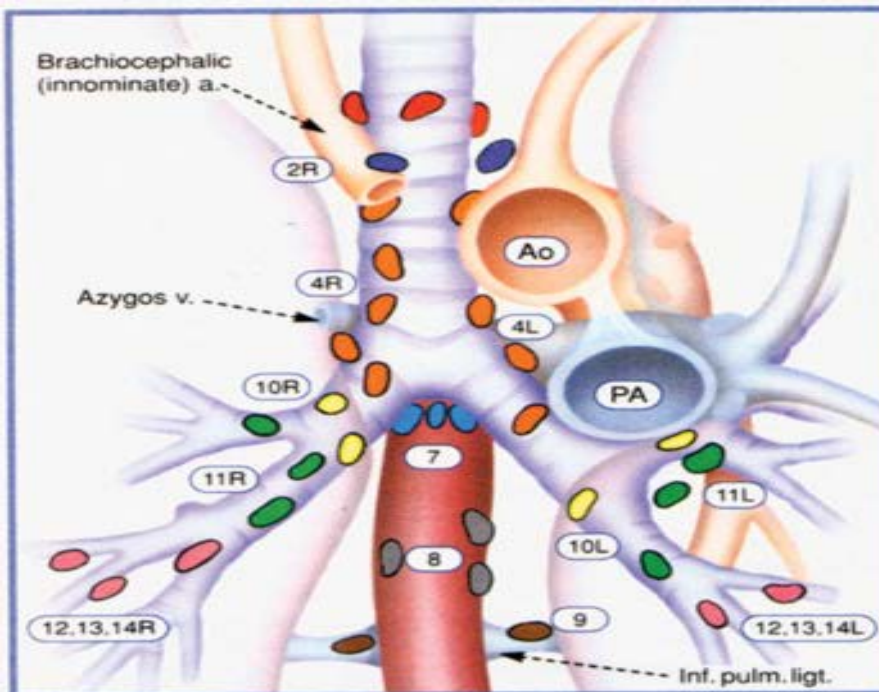
INFERIOR MEDIASTINAL NODES

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

N1 NODES

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

- Δεξιός άνω και μέσος λοβός: 7, 2R, and 4R
- Δεξιός κάτω λοβός: 7, 4R, and 8 or 9
- Αριστερός άνω λοβός: 7, 5, and 6
- Αριστερός κάτω λοβός: 7, 8, and 9



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N₂ = single digit, ipsilateral

N₃ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

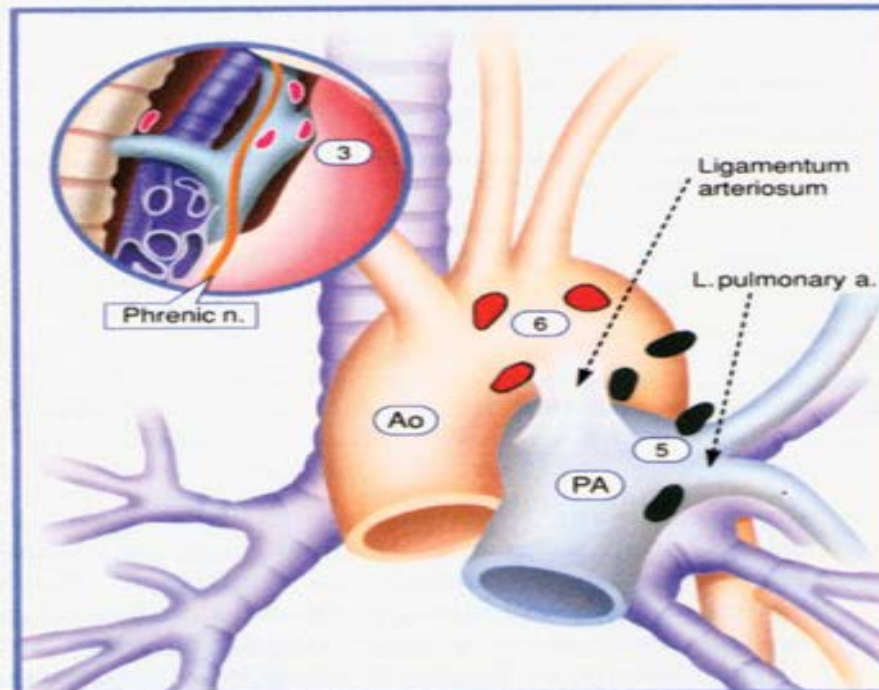


Table 2: Nodal Stations and Zones in the IASLC Lymph Node Map (4)

Supraclavicular zone
Station 1L: right low cervical, supraclavicular, and sternal notch lymph nodes
Station 1L: left low cervical, supraclavicular, and sternal notch lymph nodes
Upper zone (superior mediastinal nodes)
Station 2R: right upper paratracheal lymph node
Station 2L: left upper paratracheal lymph node
Station 3A: prevascular lymph node
Station 3P: retrotracheal lymph node
Station 4R: right lower paratracheal lymph node
Station 4L: left lower paratracheal lymph node
Aortopulmonary zone
Station 5: subaortic lymph node
Station 6: paraaortic lymph node
Subcarinal zone
Station 7: subcarinal lymph node
Lower zone (inferior mediastinal nodes)
Station 8: paraesophageal lymph node
Station 9: pulmonary ligament lymph node
Hilar and Interlobar zone (pulmonary nodes)
Station 10: hilar lymph node
Station 11: interlobar lymph node
Peripheral zone (pulmonary nodes)
Station 12: lobar lymph node
Station 13: segmental lymph node
Station 14: subsegmental lymph node

Συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός με en bloc εξαίρεση του λιπώδους ιστού του μεσοθωρακίου, των λεμφαδένων της πύλης και των ενδοπνευμονικών λεμφαδένων.

Οι ομάδες των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου οι οποίες εξαιρούνται σύμφωνα με την εντόπιση του όγκου (based on the IASLC lymph node map) είναι:

- Δεξιός άνω και μέσος λοβός: 7, 2R, and 4R
- Δεξιός κάτω λοβός: 7, 4R, and 8 or 9
- Αριστερός άνω λοβός: 7, 5, and 6
- Αριστερός κάτω λοβός: 7, 8, and 9

Απαραίτητος αριθμός: τουλάχιστον έξι (6) λεμφαδένες από τουλάχιστον έξι (6) ομάδες (stations).

Σύσταση κατά το ACCP [American College of Chest Physicians]: pN0(un), un από uncertain, [ανεπαρκής αριθμός]

Το πρόθεμα (un) ~ pN1 & pN2

Δεν υπάρχει ομοφωνία [consensus].

Table 3: N1, N2, and N3 Stage Classifications for Right- and Left-sided Lung Cancers

Side of Cancer and N-Stage	Nodal Stations
Right lung	
N1	10R, 11R, 12R, 13R, 14R
N2	2R, 3A*, 3P, 4R, 7, 8†, 9R
N3	1R, 1L, 2L, 3A‡, 4L, 5, 6, 8§, 9L, 10L, 11L, 12L, 13L, 14L
Left lung	
N1	10L, 11L, 12L, 13L, 14L
N2	2L, 3A‡, 4L, 5, 6, 7, 8§, 9L
N3	1R, 1L, 2R, 3A*, 3P, 4R, 8†, 9R, 10R, 11R, 12R, 13R, 14R

*Right of the midline of the trachea.

†Right of the midline of the esophagus.

‡Left of the midline of the trachea.

§Left of the midline of the esophagus.

Προοδευτική επιδείνωση της επιβίωσης – Υποταξινόμηση λεμφαδενικής νόσου:

1. **N1a:** Διήθηση μίας ομάδας λεμφαδένων N1 - καλύτερη πρόγνωση
2. **N1b:** Διήθηση πολλαπλών ομάδων N1
3. **N2a1:** Διήθηση μίας ομάδας N2 χωρίς N1:
(skip metastasis) - παρόμοια πρόγνωση με N1
4. **N2a2:** Διήθηση μίας ομάδας N2 με N1 νόσο.
5. **N2b:** Η διήθηση πολλών ομάδων N2 - χειρότερη πρόγνωση

- Τα ανωτέρω στοιχεία εξάγονται από την παθολογοανατομική κατάταξη και δεν επιβεβαιώνονται στην κλινική κατάταξη
- Παρ' όλα αυτά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση των όγκων σε μελλοντικές δοκιμές με επίκεντρο την λεμφαδενική νόσο.
- Η υποταξινόμηση συνιστάται σε προοπτική ταξινόμηση κλινικών και παθολογοανατομικών στοιχείων

Table 36.2 Subclassification of nodal disease^a

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1a	Single-station N1
N1b	Multiple-station N1
N2a1	Single-station N2 without N1 (skip metastasis)
N2a2	Single-station N2 with N1
N2b	Multiple-station N2
N3	As defined in the 8 th Edition

Πρότυπα νόσου – Νόσος με πολλαπλές εντοπίσεις

* Δεύτερος πρωτοπαθής όγκος [secondary primary cancers]

* Ανεξάρτητα / ξεχωριστά οζίδια [separate tumor nodules]

* Πολυεστιακό καρκίνωμα με εικόνα δίκην θαμβής υάλου / λεπιδικού τύπου [Multifocal Ground Glass / Lepidic lung cancer]

* Πνευμονικού τύπου καρκίνωμα πνεύμονα (Pneumonic-type of lung cancer)

Representative examples of 4 patterns of disease which manifest multiple pulmonary sites of lung cancer.

- A. Second primary cancers. A patient with 2 primary lung cancers in the RUL. CT images of each in the left 2 panels, corresponding microscopic images showing an adenocarcinoma and a squamous carcinoma in the next 2 panels. Note that most 2nd primary cancers are of the same (not a different) histologic type.
- B. Separate tumor nodules. A patient with a separate tumor nodule of the same histotype as the index tumor. The left panels show CT images of each lesion; the right panels the corresponding microscopic images.
- C. Multifocal GG/L lung cancer. A patient with multifocal GG/L tumors in the right upper lobe (who had other GG/L tumors in other lobes). Arrows point to 2 GG/L tumors on CT in the left 2 panels; the next 2 panels show corresponding microscopic images (both were adenocarcinoma with a prominent lepidic component, although with different other adenocarcinoma subtypes). These tumors are classified together as GG/L tumors regardless of such secondary differences.
- D. Pneumonic-type of lung cancer. A patient with pneumonic-type of lung cancer (this patient also had focal sites of disease in the RLL). The left panels show CT images of the RUL and RML with the typical regional areas with a ground glass and consolidative appearance; the next panels show the corresponding microscopic images.

Adeno, adenocarcinoma; CT, computed tomography; GG/L tumors, tumors with prominent ground glass (imaging) or lepidic (histologic) features; MIA, minimally invasive adenocarcinoma; RLL, right lower lobe; RML, right middle lobe; RUL, right upper lobe; Squam, squamous cell carcinoma.

Παθολογοανατομικά κριτήρια (π.χ. μετά από εκτομή) για ανεξάρτητους έναντι σχετιζόμενων όγκων πνεύμονα*

Όγκοι θεωρούμενοι ως δεύτεροι (2^{οι}) πρωτοπαθείς:

1. Διαφορετικού ιστολογικού τύπου [π.χ. πλακώδες καρκίνωμα & αδenoκαρκίνωμα] σε βιοψία ή εκτομή
2. Διαφορετικοί με βάση εμπειριστατωμένη ιστολογική αξιολόγηση.
3. Πλακώδες καρκίνωμα με συνύπαρξη πλακώδους καρκινώματος in situ.

Όγκοι οι οποίοι θεωρούνται ότι προέρχονται από μία πρωτοπαθή εστία / εστία προέλευσης :

Exactly matching breakpoints are identified by comparative genomic hybridization.
(Ταυτοποίηση με συγκριτικό γονιδιακό υβριδισμό)

Στοιχεία συνηγορητικά υπέρ ανεξάρτητων / ξεχωριστών όγκων (σε συνδυασμό με κλινικούς παράγοντες) :

1. Διαφορετικά πρότυπα βιοδεικτών
2. Απουσία λεμφαδενικών ή συστηματικών μεταστάσεων

Στοιχεία συνηγορητικά μίας πρωτοπαθούς εστίας / εστίας προέλευσης (σε συνδυασμό με κλινικούς παράγοντες):

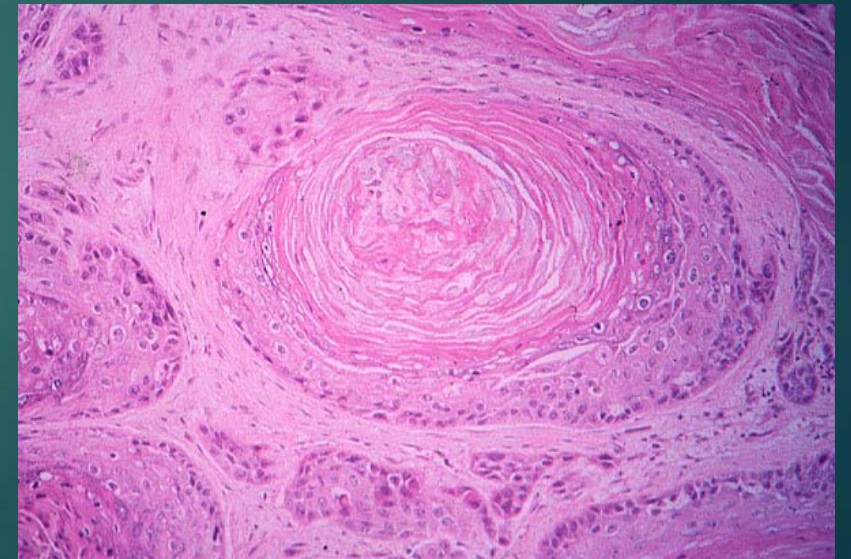
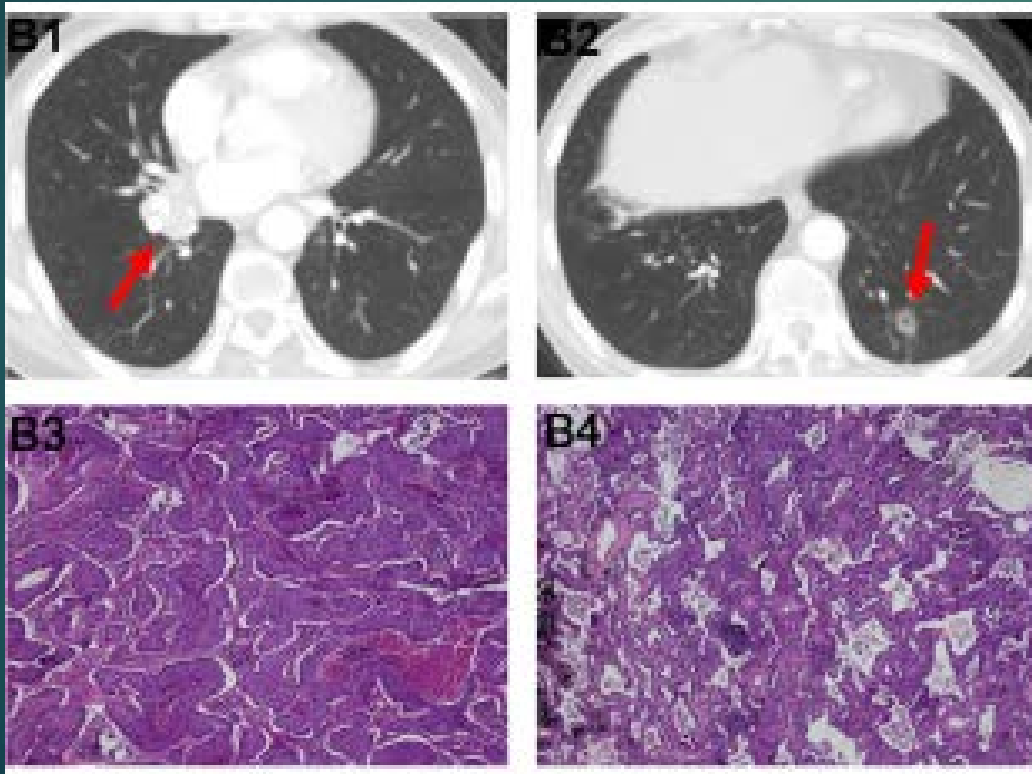
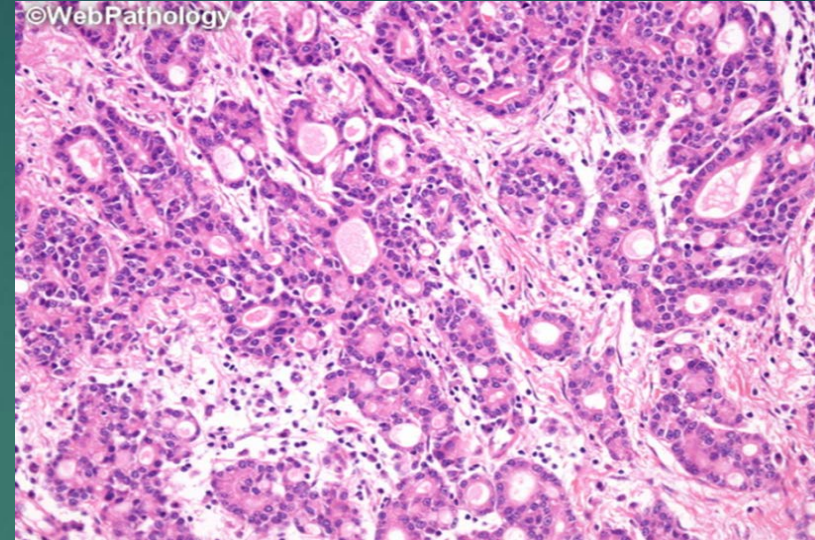
1. Συμβατή εμφάνιση κατά την εμπειριστατωμένη ιστολογική εξέταση
2. Ίδια πρότυπα βιοδεικτών
3. Σημαντικές λεμφαδενικές ή συστηματικές μεταστάσεις

*Η λεπτομερής ιστολογική εκτίμηση δεν περιλαμβάνεται στην κλινική σταδιοποίηση [clinical staging] καθώς απαιτείται εκτομή του όγκου.

Δεύτερος Πρωτοπαθής Όγκος

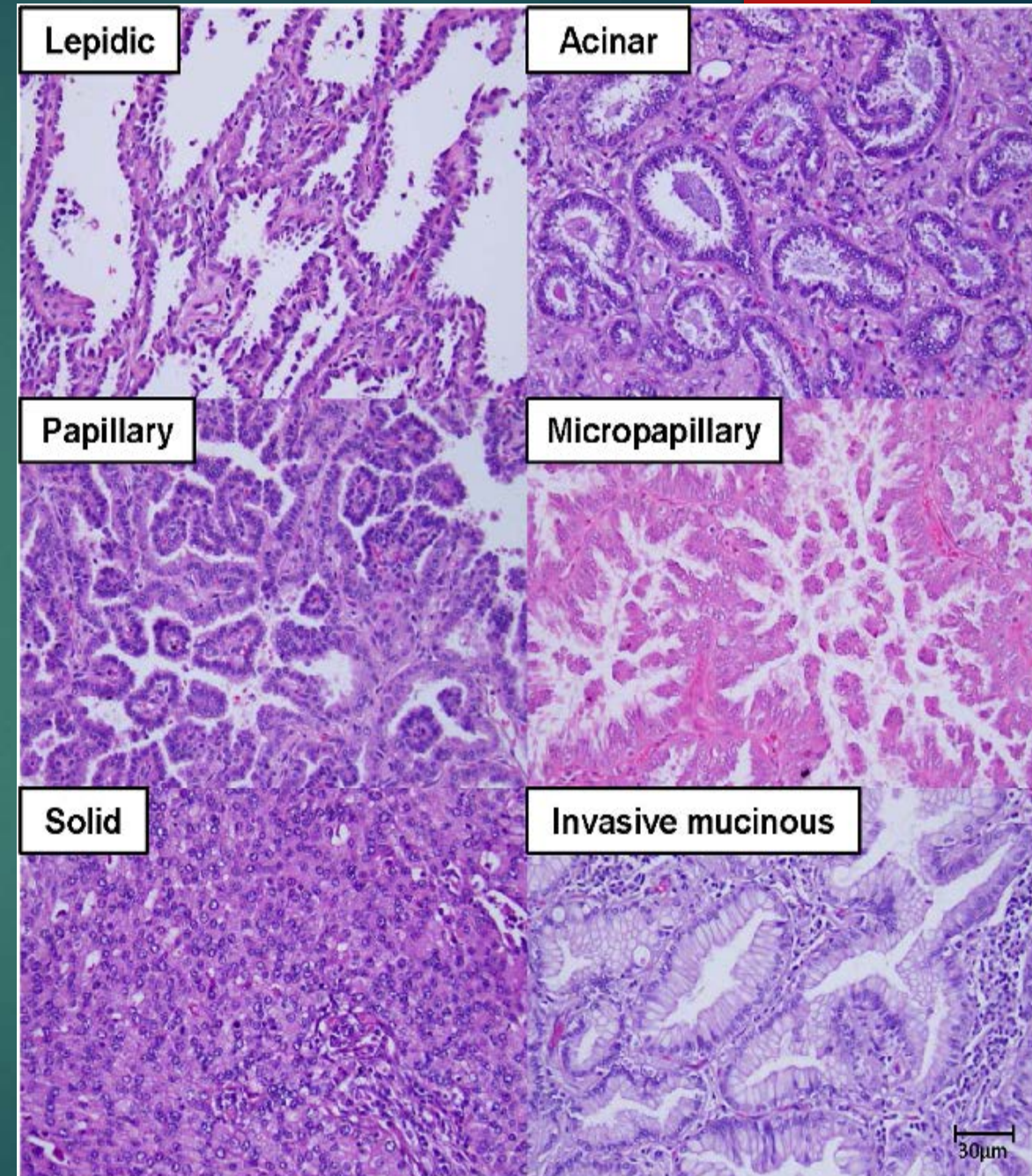
Ο διαφορετικός ιστολογικός τύπος αρκεί για την διάγνωση δύο **πρωτοπαθών** καρκινωμάτων

Δύο σύγχρονοι πρωτοπαθείς όγκοι ταξινομούνται ξεχωριστά κατά TNM



Δεύτερος Πρωτοπαθής Όγκος

- Λεπτομερής εξέταση των ιστολογικών παραμέτρων (proportion of subtypes, grade, cytologic and stromal features, etc.): καθορισμός 2^{ου} πρωτοπαθούς όγκου.
- Ο επικρατών (predominant) ιστολογικός τύπος δεν είναι πάντα απόλυτα αξιόπιστος.
- Κλωνικές μελέτες και η έκβαση της νόσου δείχνουν ότι η πλειονότητα του 2^{ου} όγκου του ίδιου ιστολογικού τύπου είναι πιθανότερα **2^{ος} πρωτοπαθής όγκος** [second primary lung cancer].
- Παρόμοια μορφολογική εικόνα δεν σημαίνει απαραίτητα τον ίδιο όγκο. Είναι μόνο ενδεικτική [suggestive] ότι οι δύο αλλοιώσεις είναι σχετιζόμενες.
- Η εκτίμηση ομοίως των βιοδεικτών (driver gene mutations) είναι μόνο ενδεικτική [suggestive]
- Το προφίλ των μεταλλάξεων [mutational profiling] δεν θεωρείται καθοριστικό και χρήζει συνεκτίμησης με λοιπά στοιχεία.
- Περαιτέρω λεπτομερείς **γενετικές μελέτες** (comparative genomic hybridization, Next Gen sequencing) είναι ενθαρρυντικές όχι όμως επαρκώς εμπεριστατωμένες και επιπλέον **αρκετά πολύπλοκες** στην καθημερινή κλινική πράξη.



Παθολογοανατομικά κριτήρια για την κατηγοριοποίηση αλλοιώσεως ως ανεξάρτητο / ξεχωριστό οζίο (ενδοπνευμονική μετάσταση)

Όγκοι θεωρούνται ως ανεξάρτητα / ξεχωριστά οζία [**separate tumor nodule**] (ενδοπνευμονική μετάσταση) εάν:

- Εμφανίζουν παρόμοια ιστολογική εικόνα με τον πρωτοπαθή όγκο και με δεδομένο ότι οι αλλοιώσεις δεν έχουν θεωρηθεί
 1. Σύγχρονοι πρωτοπαθείς όγκοι &
 2. Δεν αποτελούν πολλαπλές εστίες των LPA, MIA ή AIS*.
- Μικρός αριθμός ασθενών [2.5% & 3.5% [IASLC 7th (1990-1999) & 8th edition (1999-2010)].
- Η εντόπιση επηρεάζει την πρόγνωση [π.χ. ίδιος ή διαφορετικός λοβός, άλλος πνεύμονας] λόγω σταδίου της νόσου
- TNM Classification: T3 [ίδιος λοβός] T4(διαφορετικός λοβός) & M1a [έτερος πνεύμονας]

AIS, adenocarcinoma in situ; LPA, lepidic-predominant adenocarcinoma; MIA, minimally invasive adenocarcinoma
Note: A radiographically solid appearance and the specific histologic subtype of solid adenocarcinoma denote different things.

J Thorac Oncol. 2016 May;11(5):681-692. doi: 10.1016/j.jtho.2015.12.114. Epub 2016 Mar 3.
The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Classification of Lung Cancer with Separate Tumor Nodules in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.

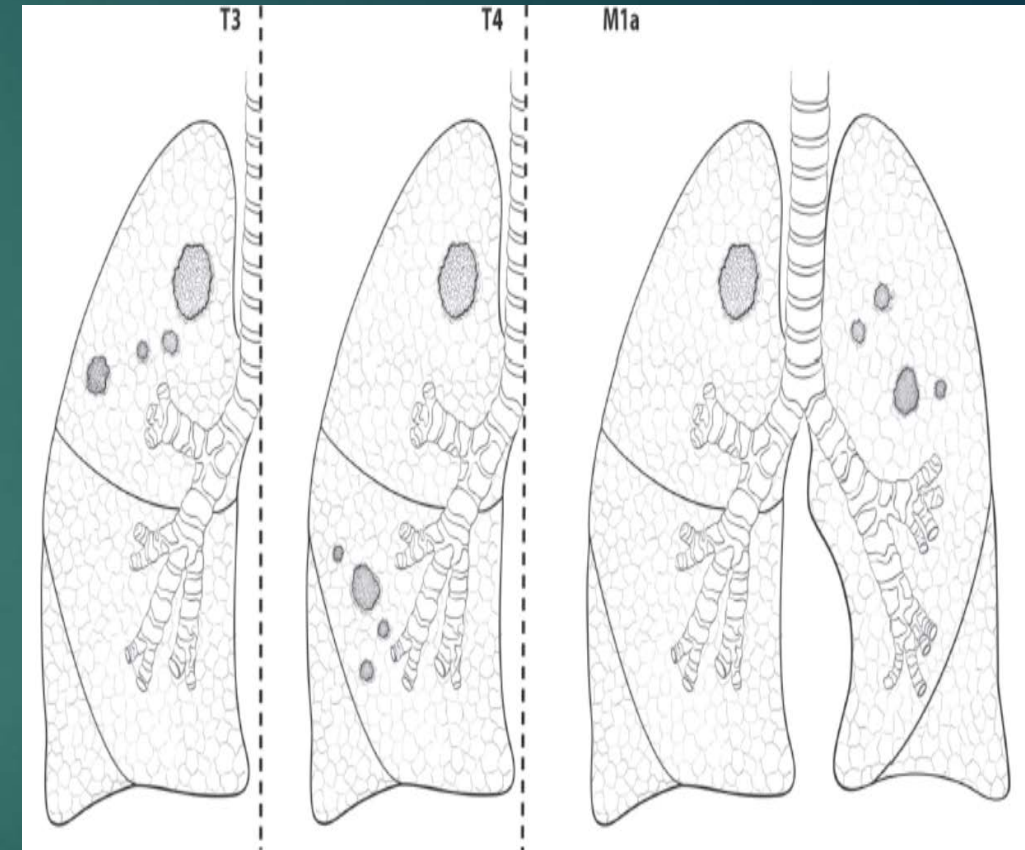


Fig. 36.16 T3 includes separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary. T4 includes separate tumor nodule(s) in an ipsilateral lobe different from that of the primary. M1a includes separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion

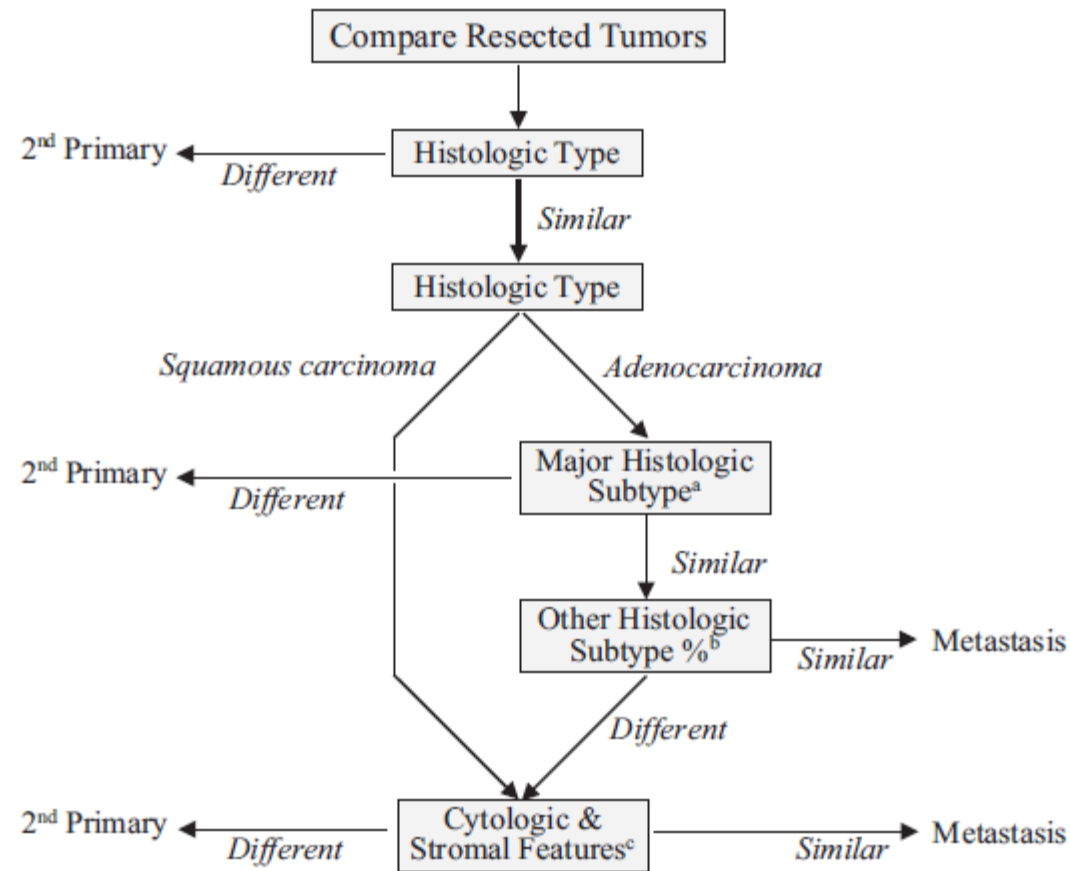


Figure 2. Process of conducting a comprehensive histologic assessment. ^aThe predominant subtype is determined. ^bThe relative percentage of each histologic subtype is estimated in 10% increments. ^cCytologic/stromal features include grade, necrosis, inflammation, lymphoid hyperplasia, desmoplasia, and keratinization. Adapted from Girard et al.⁸³

Πολυεστιακοί Όγκοι Πνεύμονα τύπου Θαμβής Υάλου / Λεπιδικού τύπου Αδενοκαρκίνωμα

- Αυξημένος αριθμός ασθενών εμφανίζει πολλαπλά sub-solid (υπο-συμπαγή) οζία [είτε αμιγώς τύπο Θαμβής υάλου [pure ground glass] ή εν μέρει συμπαγούς τύπου [or part-solid] στην CT.
- Η ιστολογική εικόνα είναι lepidic predominant adenocarcinoma (LPA), minimally invasive adenocarcinoma (MIA), or adenocarcinoma in situ (AIS) με ή χωρίς άλλους υπότυπους αδενοακαρκινώματος ως υπολειπόμενη συνιστώσα.
- Η εικόνα τύπου ground glass και τα συμπαγή [solid] στοιχεία στην CT γενικά αντιστοιχούν σε lepidic και invasive / διηθητικό ιστολογικό πρότυπο αντίστοιχα.
- Η φύση αυτών των αλλοιώσεων και η σχέση μεταξύ τους δεν είναι πλήρως κατανοητή και θεωρούνται ως ξεχωριστοί όγκοι [separate tumors] με in situ συνιστώσα ή διηθητική συνιστώσα η οποία προέρχεται από επικρατούσα μη διηθητική συνιστώσα.
- Οι κλωνικές μελέτες [clonality studies] σε βλάβες ακόμη και του ίδιου ασθενή είναι αλληλοσυγκρουόμενες .
- Ασθενείς με multiple nodules with ground glass features εμφανίζουν μικρή λεμφαδενική νόσο και αυξημένη τάση ανάπτυξης επιπρόσθετων sub-solid cancers.
- Γυναίκες μη καπνίστριες.
- Εύκολη κλινική διάγνωση (by CT imaging) και ιστολογικά (prominent lepidic component).

Κριτήρια Κατάταξης Όγκων ως Πολυεστιακοί Όγκοι Πνεύμονα τύπου Θαμβής Υάλου / Λεπιδικού τύπου Αδενοκαρκίνωμα

Όγκοι θεωρούνται πολυεστιακοί τύπου θαμβής υάλου / λεπιδικού τύπου αδενοκαρκινώματος [multifocal GG/L lung adenocarcinoma] εάν:

1. Υπάρχουν πολλαπλές εστίες of LPA, MIA, or AIS

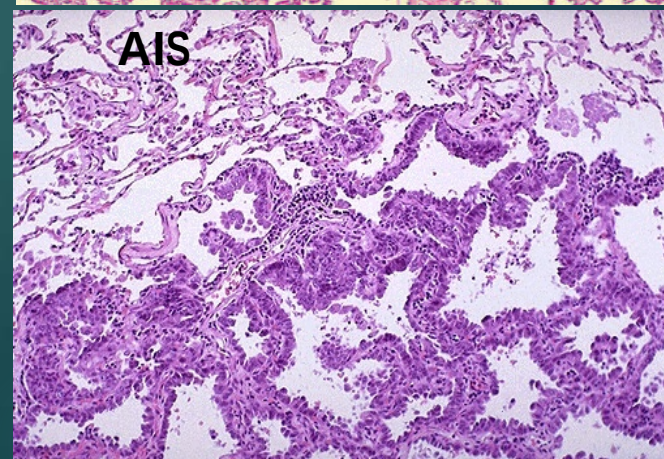
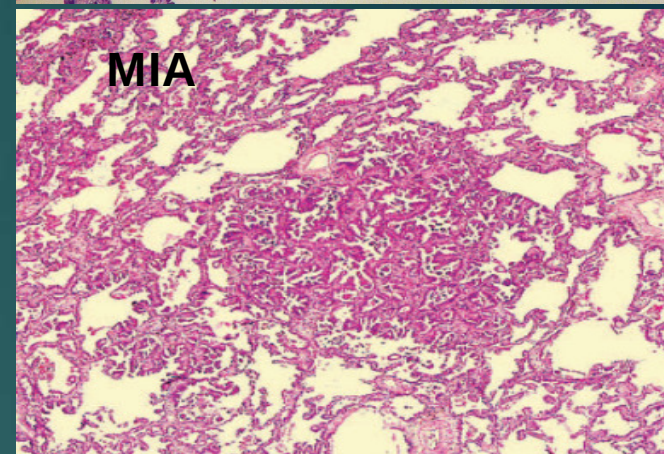
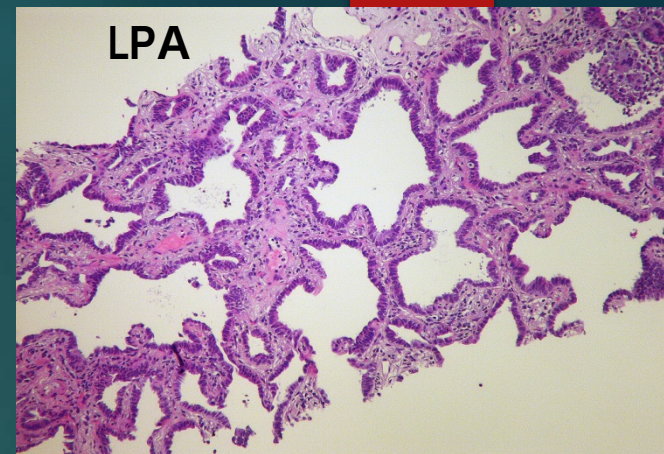
2. Αυτό ισχύει ανεξάρτητα από το αν μια λεπτομερής ιστολογική αξιολόγηση (π.χ. αναλογία υποτύπων κλπ) παρουσιάζει μια αντίστοιχη ή διαφορετική εμφάνιση

3. Αυτό ισχύει όταν μία ή περισσότερες βλάβες είναι LPA, MIA ή AIS και υπάρχουν και άλλα sub-solid οζίδια που δεν έχουν υποβληθεί σε βιοψία

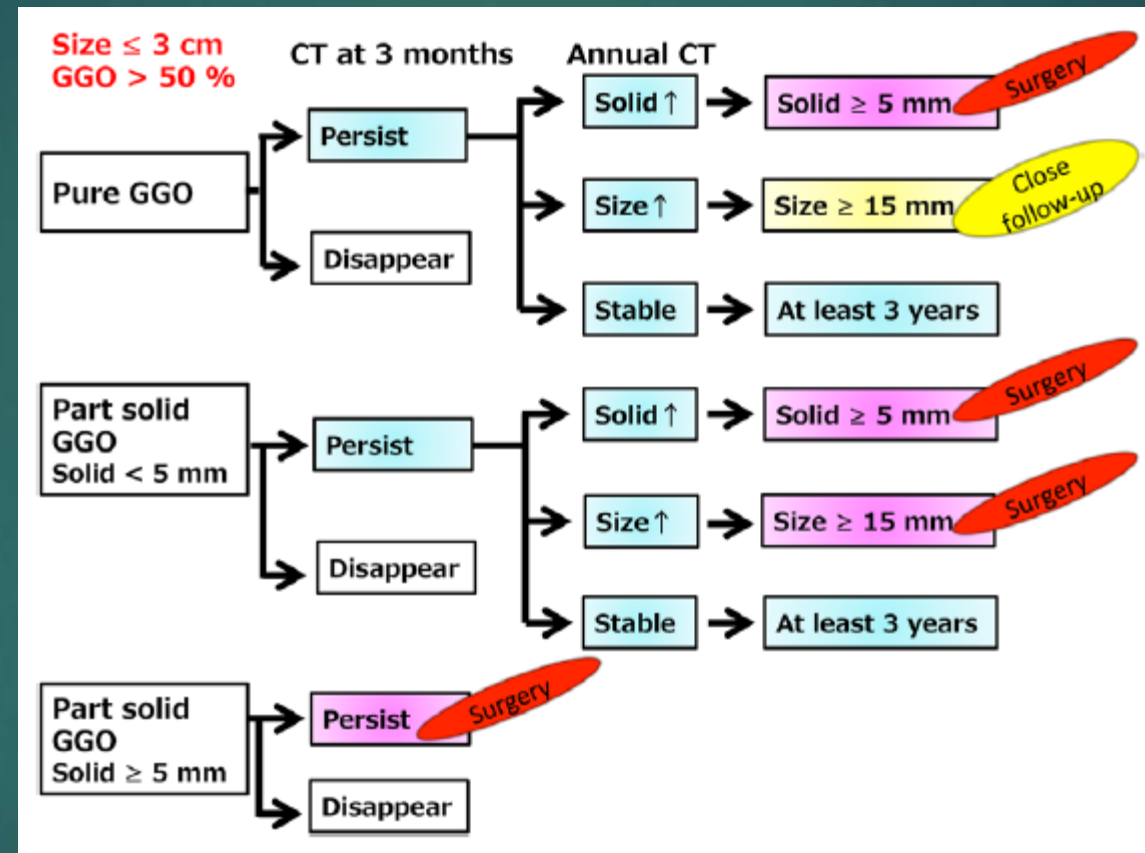
4. Αυτό ισχύει ανεξάρτητα από το εάν τα οζίδια ταυτοποιούνται προεγχειρητικά ή μόνο σε παθολογοανατομική εξέταση

AIS, adenocarcinoma in situ; GG/L, ground glass/lepidic; LPA, lepidic predominant adenocarcinoma; MIA, minimally invasive adenocarcinoma

(Note that a radiographically solid appearance and the specific histologic subtype of solid adenocarcinoma denote different things.)



Χειρισμός ασθενών με ground-glass αλλοιώσεις



Πνευμονικού Τύπου Αδενοκαρκίνωμα Πνεύμονα

- Ασθενείς με διάχυτο πυκνωτικό πρότυπο [diffuse consolidative pattern ("pneumonic-type" of lung adenocarcinoma)] με απουσία απόφραξης εγγύς βρόγχου.

- Τυπικά σχετίζεται με διηθητικό βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα τύπου **goblet και/ή κυλινδρικού τύπου μορφολογία με άφθονη ενδοκυττάρια βλέννη.**

- Συνήθως **lepidic** predominant growth αλλά και διηθητικές εστίες με δεσμοπλαστικό στρώμα. Κυψελιδικοί χώροι πλήρεις βλέννης.

- **Ετερογενής ιστολογική εικόνα με πιθανή διαφορετική κλωνικότητα ακόμη και στον ίδιο ασθενή.**

- Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει διηθητικό βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα ενώ οι λοιποί μικτή εικόνα με μη βλεννώδες καρκίνωμα.

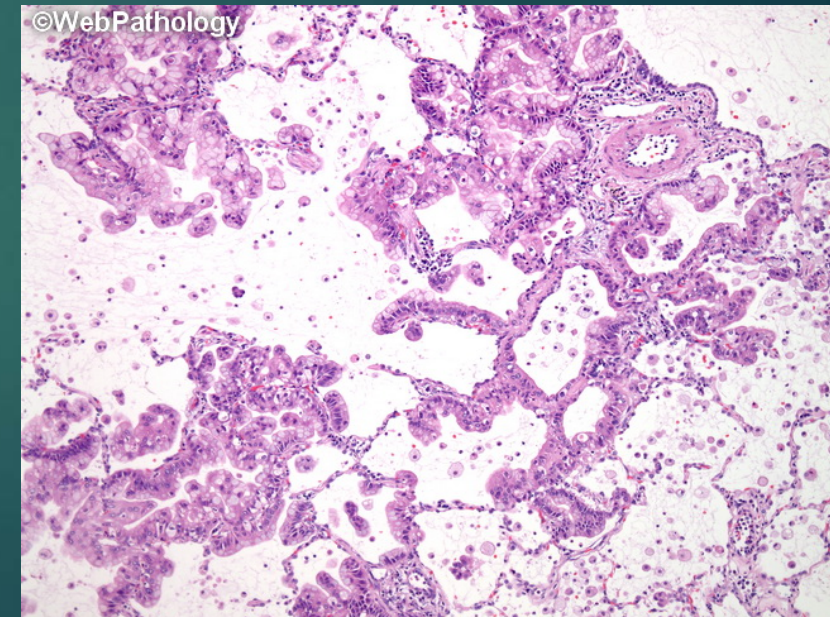
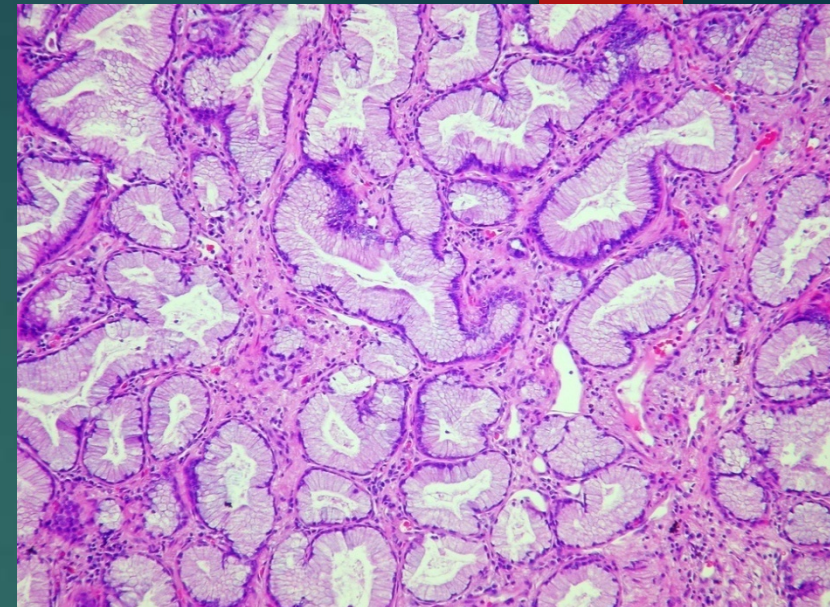
- **Συνήθως απουσία λεμφαδενικής νόσου ή μεταστάσεων.**

- **Βραδεία εξέλιξη αμφοτερόπλευρη νόσος και κακή έκβαση.**

- Η πρόγνωση διαφέρει με εκείνη του multiple GG/L pattern νόσου / διαφορετικά νοσήματα

- TNM Classification: ανάλογα με τα προαναφερθέντα **T3 ή T4 ή M1a**

- Επειδή το μέγεθος της διάσπαρτης νόσου [miliary involvement] είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η εκτεταμένη νόσος σε ένα μόνο λοβό θεωρείται **T3 ανεξάρτητα του μεγέθους.**



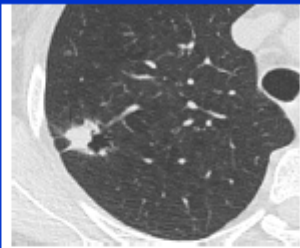
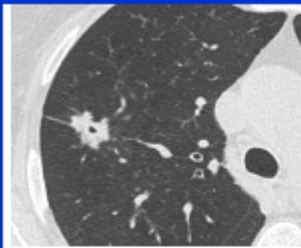
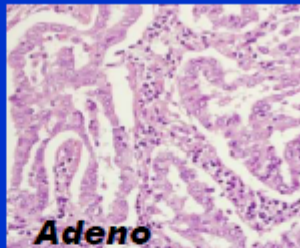
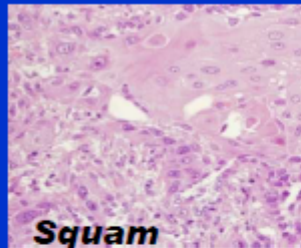
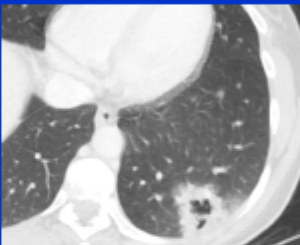
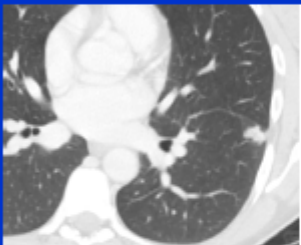
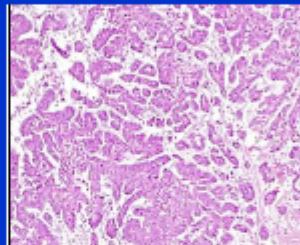
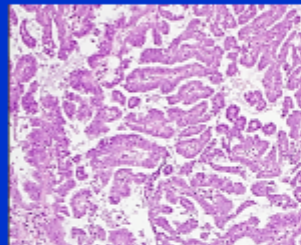
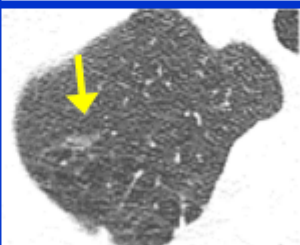
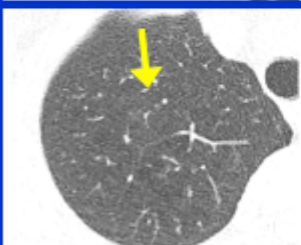
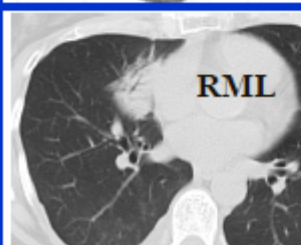
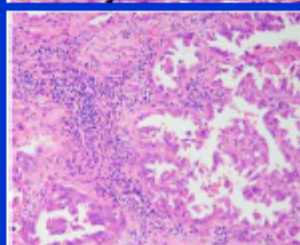
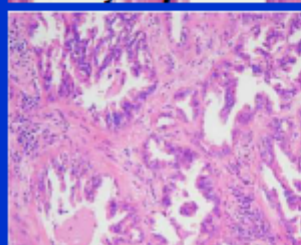
	Tumor Site 1	Tumor Site 2	Tumor Site 1	Tumor Site 2	TNM Classification	
A	Second Primary Cancer			 Adeno	 Squam	Separate T, N and M for each tumor
B	Additional Tumor Nodules					T3 if in same lobe T4 if same side (other lobe) M1a if different lobe, Single N and M for all
C	Multifocal GG/L Nodules			 MIA, acinar	 MIA, lepidic	T according to highest T lesion, single N and M for all lesions collectively, (#/m) indicates multiplicity
D	Diffuse Pneumonic-Type					T3 if in same lobe T4 if same side (other lobe) M1a if different lobe, Single N and M for all

Table 5: Schematic Summary of Patterns of Disease and TNM Classification of Patients with Lung Cancer with Multiple Pulmonary Sites of Involvement

	Second Primary Lung Cancer	Multifocal GG/L Nodules	Pneumonic-Type of Adenocarcinoma	Separate Tumor Nodule
Imaging Features	Two or more distinct masses with imaging characteristic of lung cancer (e.g. spiculated)	Multiple ground glass or part-solid nodules	Patchy areas of ground glass and consolidation	Typical lung cancer (e.g. solid, spiculated) with separate solid nodule
Pathologic Features	Different histotype or different morphology by comprehensive histologic assessment	Adenocarcinomas with prominent lepidic component (typically varying degrees of AIS, MIA, LPA)	Same histology throughout (most often invasive mucinous adenocarcinoma)	Distinct masses with the same morphology by comprehensive histologic assessment
TNM Classification	Separate cTNM and pTNM for each cancer	T based on highest T lesion with (#/m) indicating multiplicity; single N and M	T based on size or T3 if in single lobe, T4 or M1a if in different ipsi- or contralateral lobes; single N and M	Location of separate nodule relative to primary site determines if T3, T4 or M1a; single N and M
Conceptual View	Unrelated tumors	Separate tumors, albeit with similarities	Single tumor, diffuse pulmonary involvement	Single tumor, with intrapulmonary metastasis

AIS, adenocarcinoma in situ; GG/L, ground glass/lepidic; LPA, lepidic predominant adenocarcinoma; MIA, minimally invasive adenocarcinoma

Προγνωστικοί Παράγοντες οι οποίοι απαιτούνται για την σταδιοποίηση

- Πέραν από τους παράγοντες οι οποίοι χρησιμοποιούνται για να αποδοθούν οι κατηγορίες TNM, **δεν** απαιτούνται επιπρόσθετοι παράγοντες για την σταδιοποίηση.
- Οι αναλύσεις της βάσης δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την αναθεώρηση της 6^{ης} έκδοσης της TNM κατάταξης του καρκίνου του πνεύμονα, ανέδειξε ότι η πρόγνωση πέραν από τα όσα αναφέρονται στην κατάταξη της ανατομικής επέκτασης, μπορεί να αναθεωρηθεί εισάγοντας μη ανατομικούς προγνωστικούς παράγοντες και στην κλινική και στην παθολογοανατομική κατάταξη. Πλέον του ανατομικού σταδίου, η γενική κατάσταση, η ηλικία και το φύλο αποτέλεσαν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες και ο συνδυασμός αυτών διαχώρισε ομάδες όγκων με σημαντικά διαφορετικές προγνώσεις.
- Οι ακόλουθες λίστες μη ανατομικών προγνωστικών παραγόντων βασίζονται στο Prognostic Factors in Cancer, 3rd edition

Προγνωστικοί παράγοντες σε χειρουργικά εξαιρεθέντα μη-Μικροκυτταρικό Καρκίνο Πνεύμονα

Σχετιζόμενα με τον όγκο:

- Ιστολογικός τύπος
- Βαθμός διαφοροποίησης
- Διήθηση αγγείων
- Διήθηση λεμφαγγείων
- Περινευριδιακή διήθηση
- Τύπος διήθησης
σπλαγχνικού υπεζωκότα:
PL1 vs PL2
- Θετική κυτταρολογική
πλευριτικού υγρού
- SUV max του πρωτοπαθούς
όγκου
- Μοριακοί / βιολογικοί
δείκτες

Σχετιζόμενα με τον ασθενή:

- Ηλικία
- Φύλο
- Απώλεια βάρους
- Γενική κατάσταση ασθενούς
- Ποιότητα ζωής
- Οικογενειακή κατάσταση

Σχετιζόμενα με το περιβάλλον:

- Εγχειρητικά όρια
- Επάρκεια εκτομής
μεσοθωρακίου
- Δοσολογία ακτινοθεραπείας
- Επικουρική ακτινοθεραπεία
- Επικουρική χημειοθεραπεία

Προγνωστικοί Παράγοντες σε Τοπικά Προχωρημένο ή Μεταστατικό ΜΜΚΠ

Σχετιζόμενα με τον όγκο:

- Αιμοσφαιρίνη
- Γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)
- Αιμοσφαιρίνη

Σχετιζόμενα με τον όγκο:

- Φύλο
- Συμπτώματα
- Απώλεια Βάρους
- Γενική Κατάσταση Ασθενούς
- Ποιότητα ζωής
- Οικογενειακή Κατάσταση
- Άγχος / Κατάθλιψη

Σχετιζόμενα με το περιβάλλον:

- Χημειοακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία

Προγνωστικοί Παράγοντες σε Μικροκυτταρικό Καρκίνωμα Πνεύμονα

Σχετιζόμενα με τον όγκο:

- LDH
- Αλκαλική Φωσφατάση
- Σύνδρομο Cushing
- Λευκά αιμοσφαίρια
- Αριθμός Αιμοπεταλίων
- Μοριακοί / βιολογικοί δείκτες

Σχετιζόμενα με τον ασθενή:

- Ηλικία
- Συν-νοσηρότητα
- Γενική Κατάσταση Ασθενούς

Σχετιζόμενα με το περιβάλλον:

- Χημειοθεραπεία
- Θωρακική ακτινοθεραπεία
- Προφυλακτική ακτινοθεραπεία στο κρανίο

WHO Classification Histology Codes

Code Description

8012 Large cell carcinoma
8013 Large cell neuroendocrine carcinoma
8013 Combined large cell neuroendocrine carcinoma
8022 **Pleomorphic carcinoma**
8023 **NUT carcinoma**
8031 **Giant cell carcinoma**
8032 **Spindle cell carcinoma**
8040 Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
8041 Small cell carcinoma
8045 Combined small cell carcinoma
8070 Squamous cell carcinoma
8070 Squamous cell carcinoma in situ
8071 Keratinizing squamous cell carcinoma
8072 Non-keratinizing squamous cell carcinoma
8082 Lymphoepithelioma-like carcinoma
8083 **Basaloid squamous cell carcinoma**

Code Description

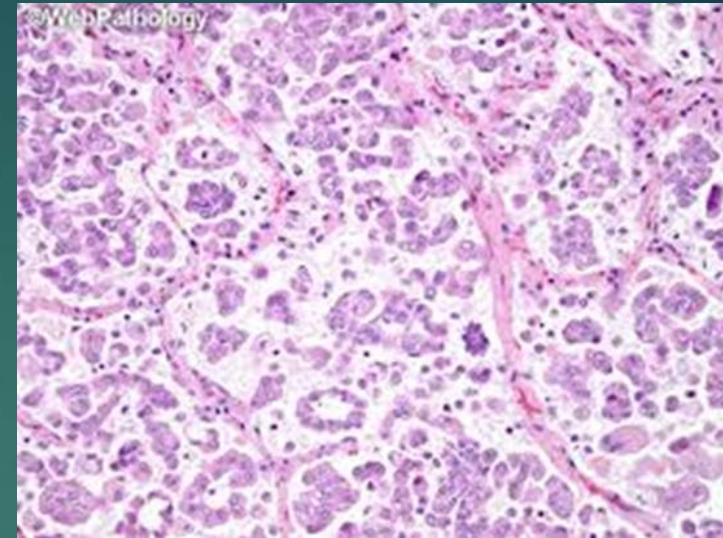
8140 Adenocarcinoma
8140 Adenocarcinoma in situ
8140 Adenocarcinoma in situ, non-mucinous
8144 Enteric adenocarcinoma
8200 Adenoid cystic carcinoma
8230 **Solid adenocarcinoma**
8240 Typical carcinoid
8249 Atypical carcinoid
8250 **Lepidic adenocarcinoma**
8253 Invasive mucinous adenocarcinoma
8253 Adenocarcinoma in situ, mucinous
8254 Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma
8256 Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous
8257 Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous
8260 **Papillary adenocarcinoma**
8265 **Micropapillary adenocarcinoma**
8333 Fetal adenocarcinoma
8430 Mucoepidermoid carcinoma
8480 Colloid adenocarcinoma
8551 **Acinar adenocarcinoma**
8560 Adenosquamous carcinoma
8562 Epithelial–myoepithelial carcinoma
8972 Pulmonary blastoma
8980 Carcinosarcoma

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

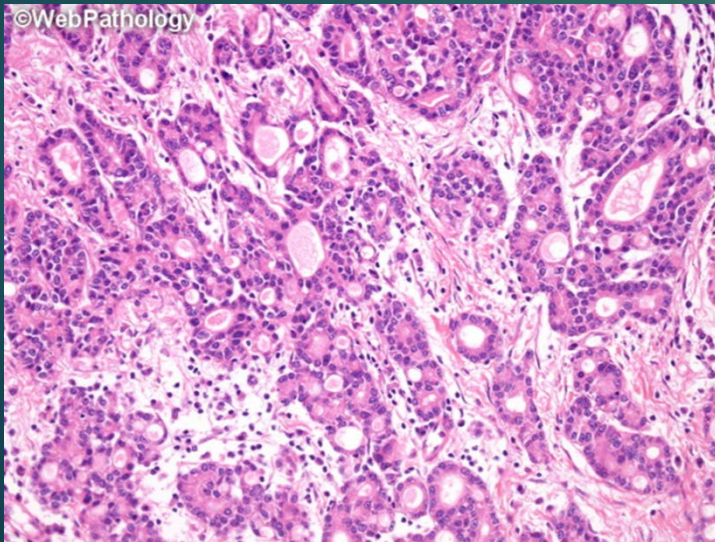
Edited by
William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burke, Alexander Marx, Andrew G. Nicholson



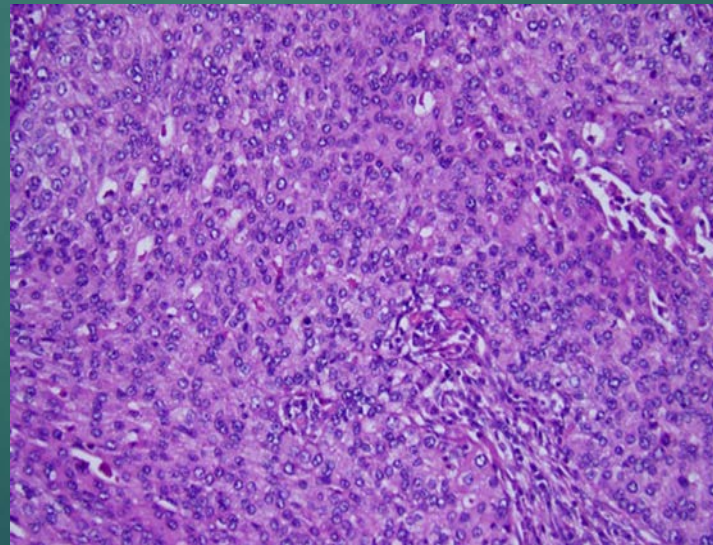
Ιστολογικοί Τύποι Καρκινώματος Πνεύμονα με πτωχή πρόγνωση (1)



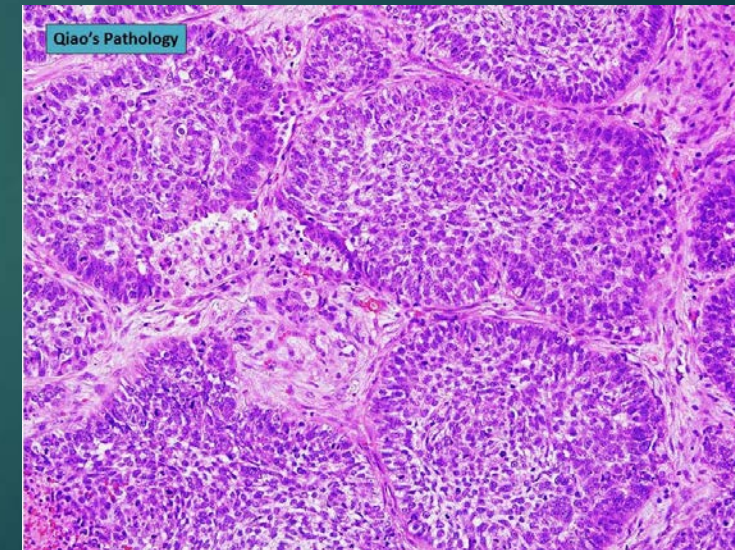
Μικροθηλώδες πρότυπο ανάπτυξης



Κυψελιδώδες – Ηθμοειδές
πρότυπο ανάπτυξης

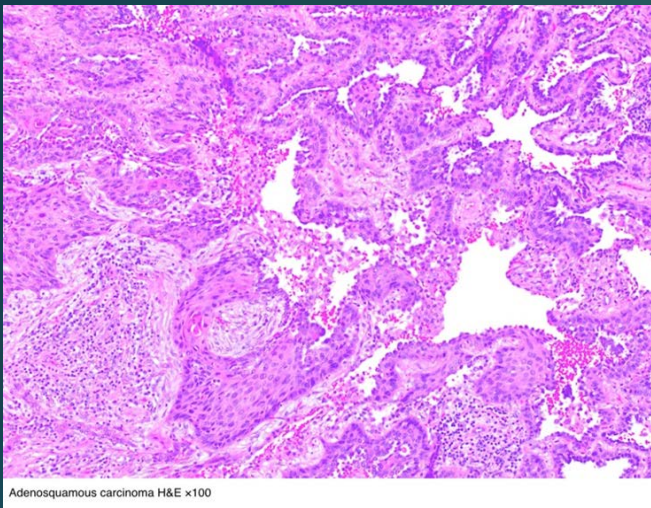


Συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης

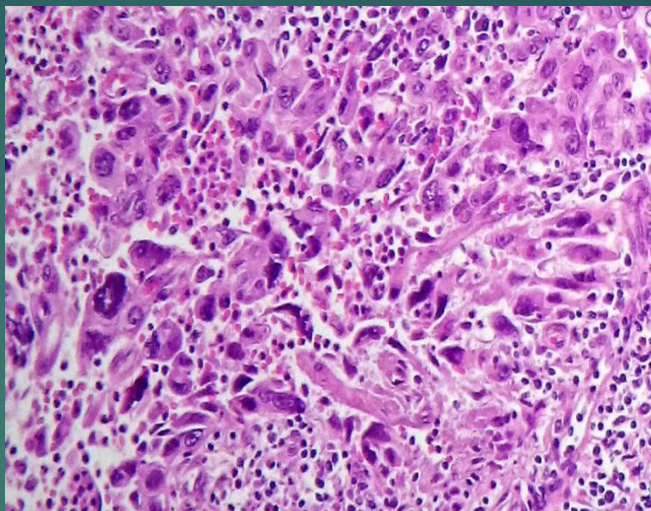


Βασικοκυτταροειδής
μορφολογία στα πλακώδη
καρκινώματα

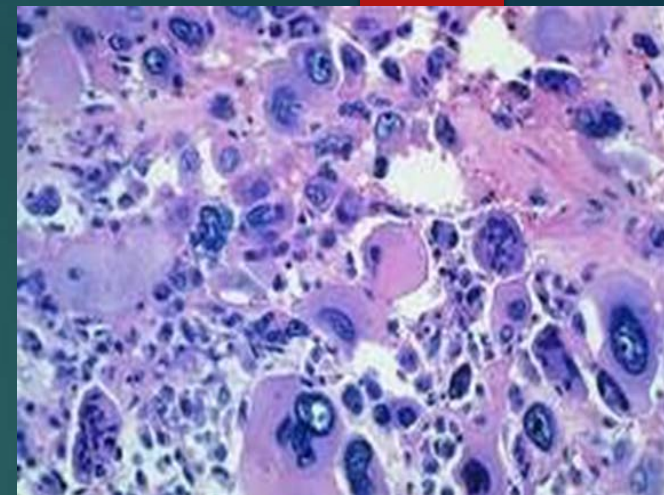
Ιστολογικοί Τύποι Καρκινώματος Πνεύμονα με πτωχή πρόγνωση (2)



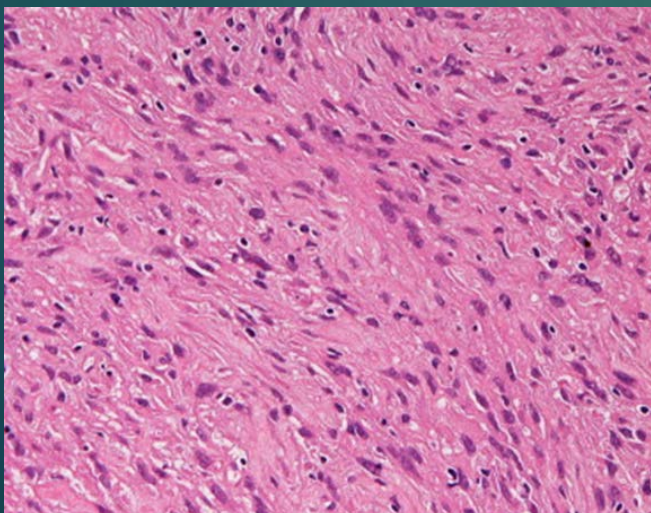
Αδενοπλακώδες Καρκίνωμα



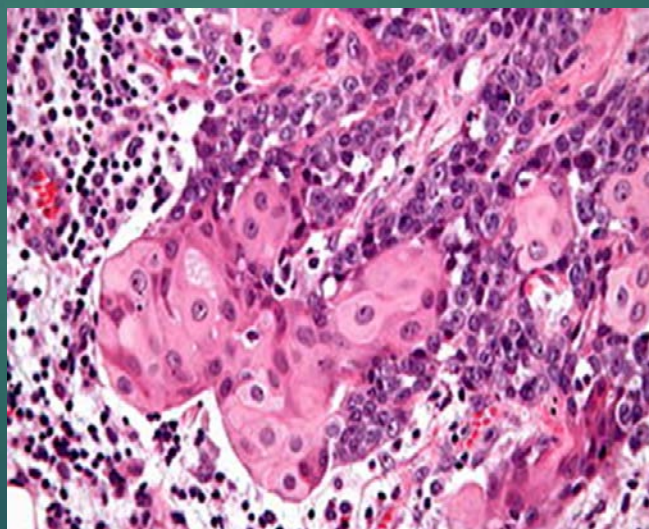
Πλειόμορφο Καρκίνωμα



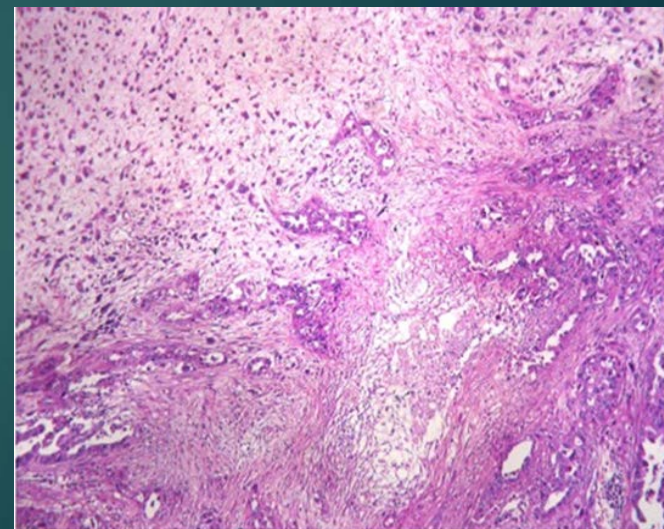
Γιγαντοκυτταρικό Καρκίνωμα



Ατρακτοκυτταρικό Καρκίνωμα

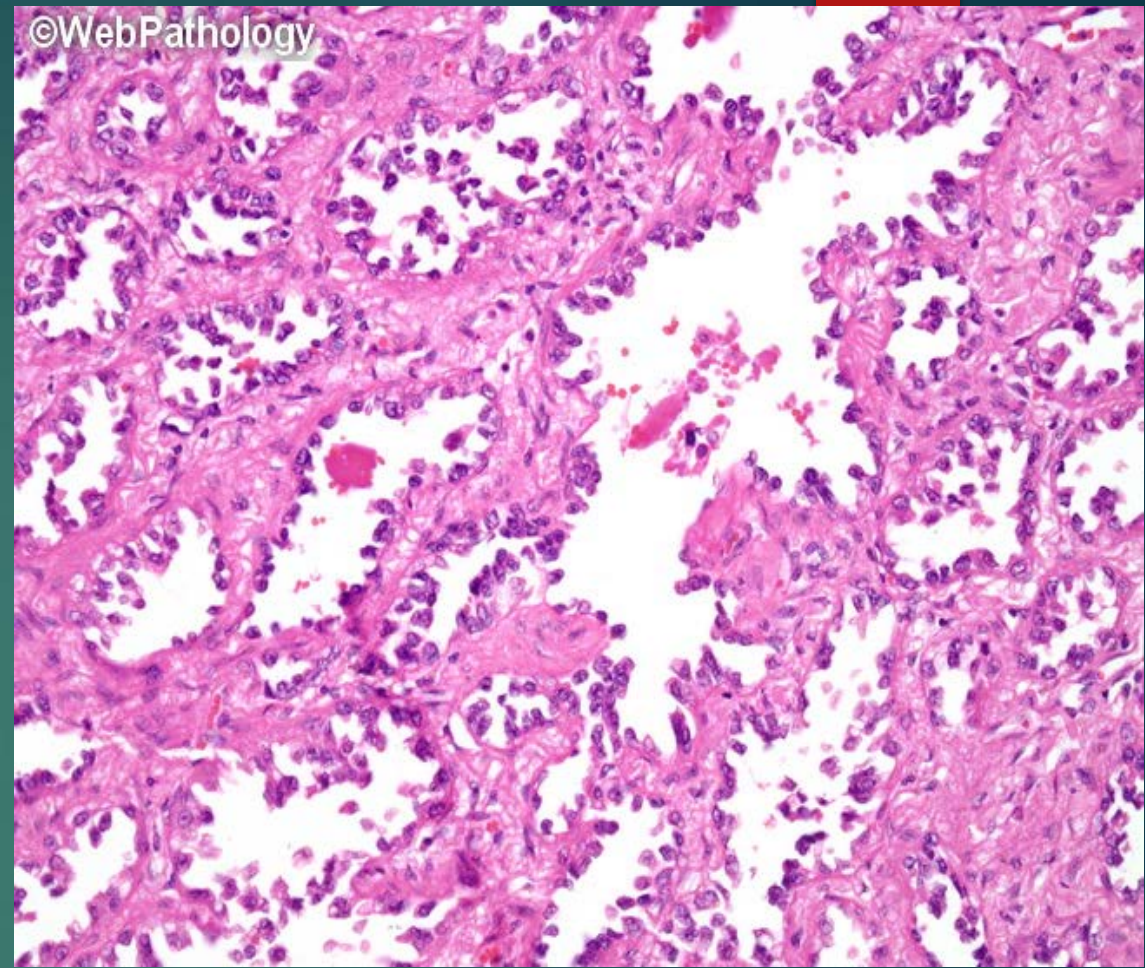
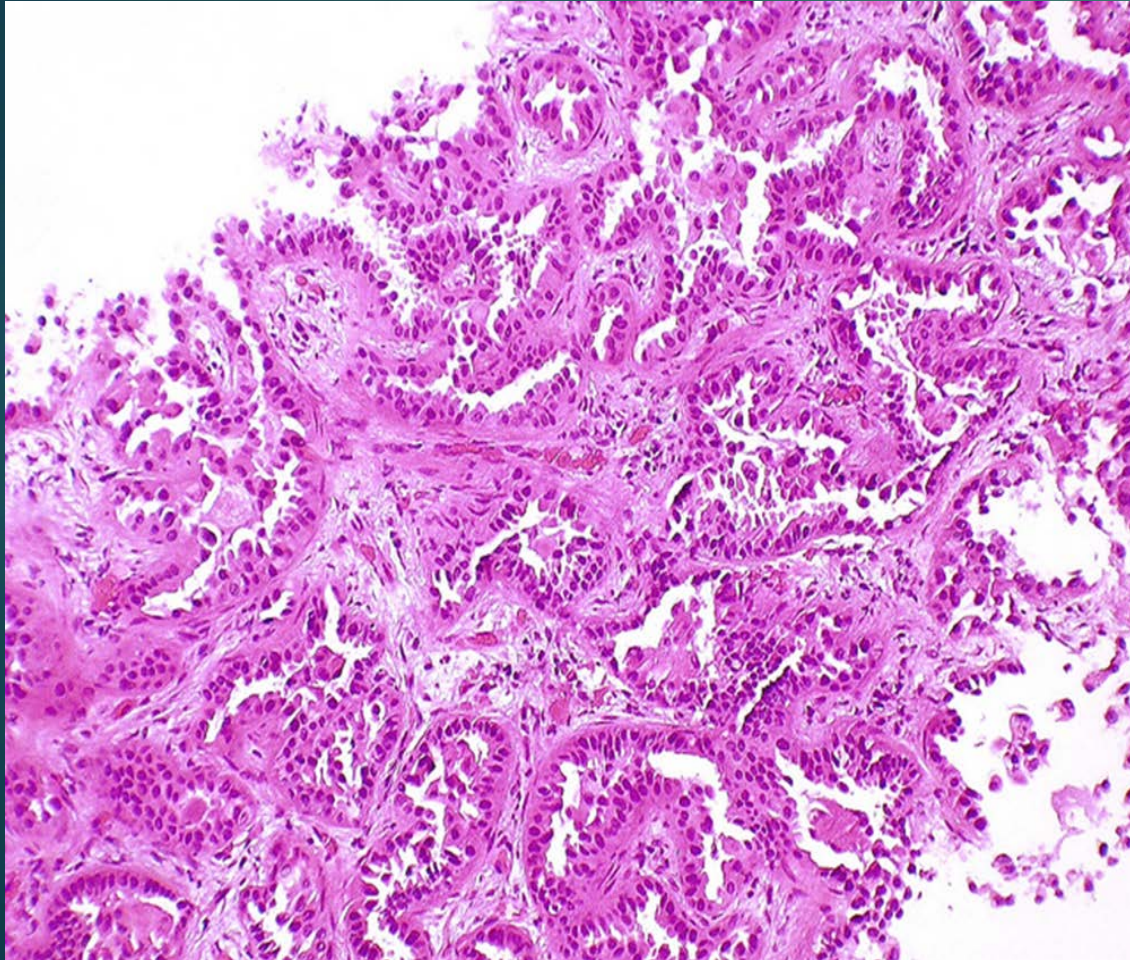


NUT Καρκίνωμα



Καρκινোসάρκωμα

Η πρόγνωση του λεπιδικού καρκινώματος σταδίου I
είναι άριστη.



ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΒΑΘΜΙΔΕΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (G)

G Ορισμός

GX Ο βαθμός διαφοροποίησης δεν
μπορεί να εκτιμηθεί

G1 Καλή διαφοροποίηση

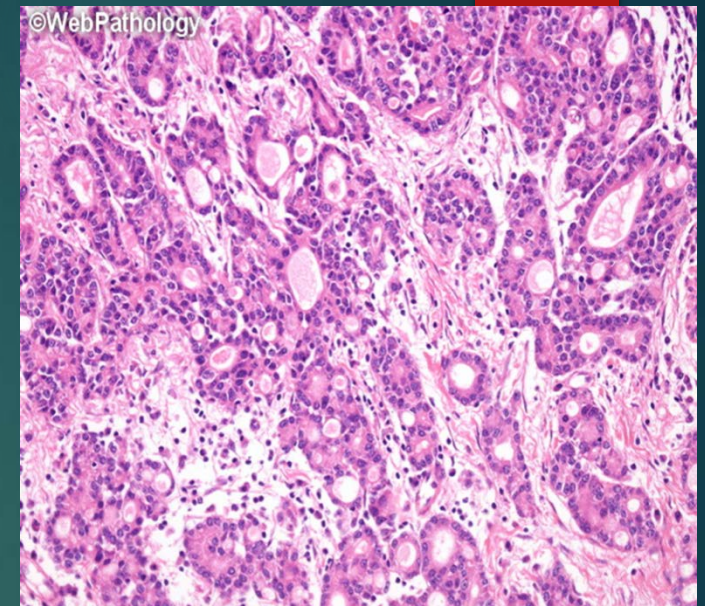
G2 Μέση διαφοροποίηση

G3 Πτωχή διαφοροποίηση

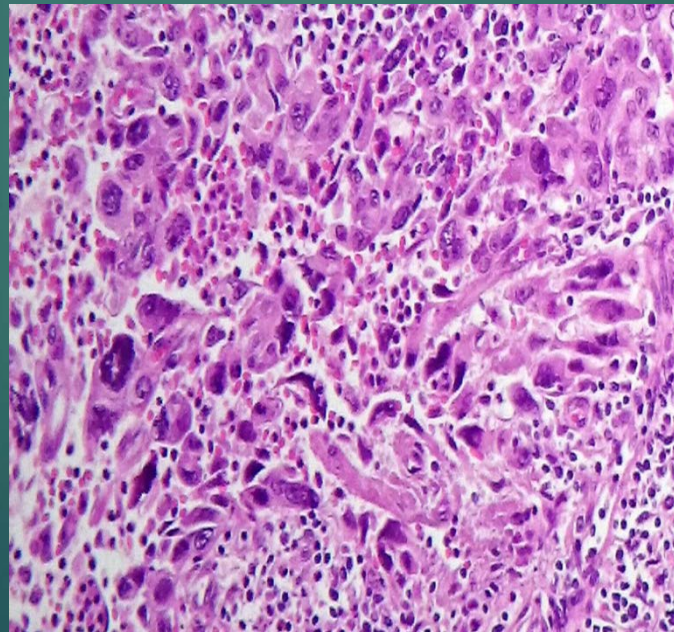
G4 Αδιαφοροποίητο



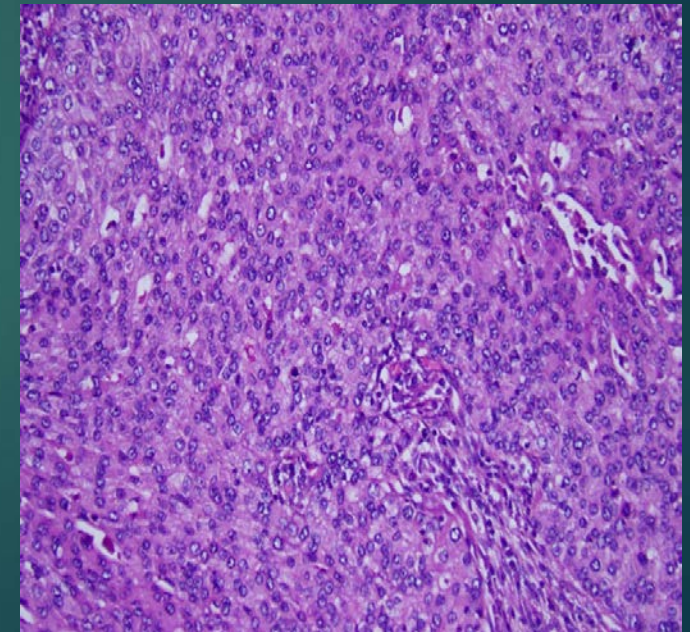
G1



G2



G3

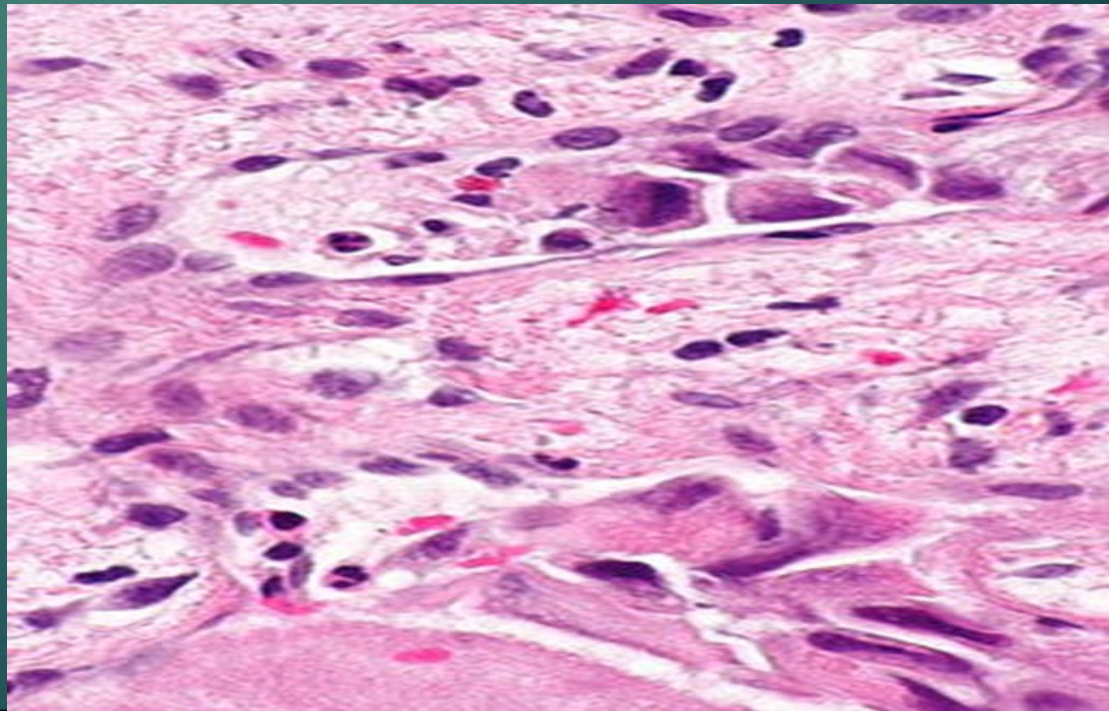
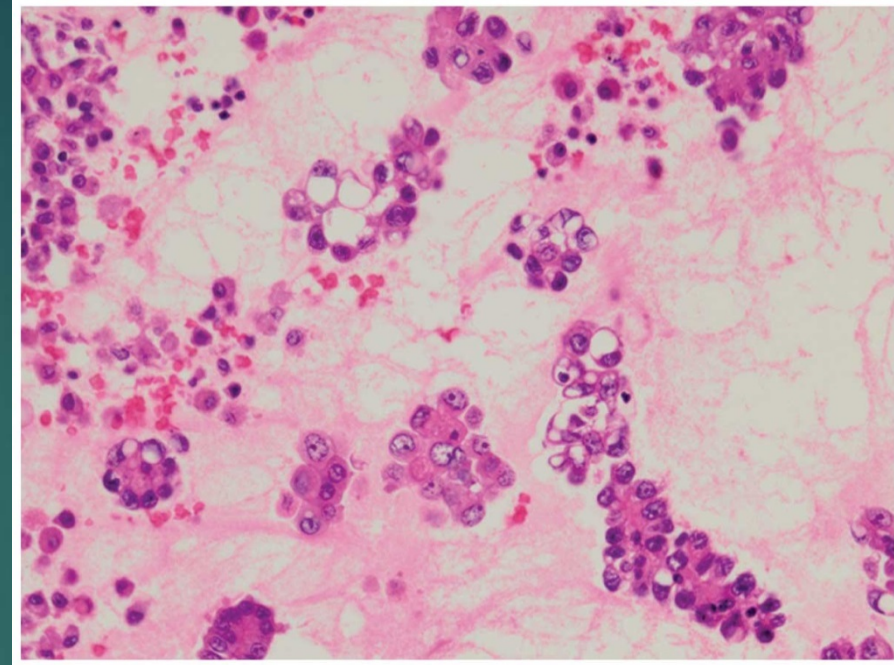
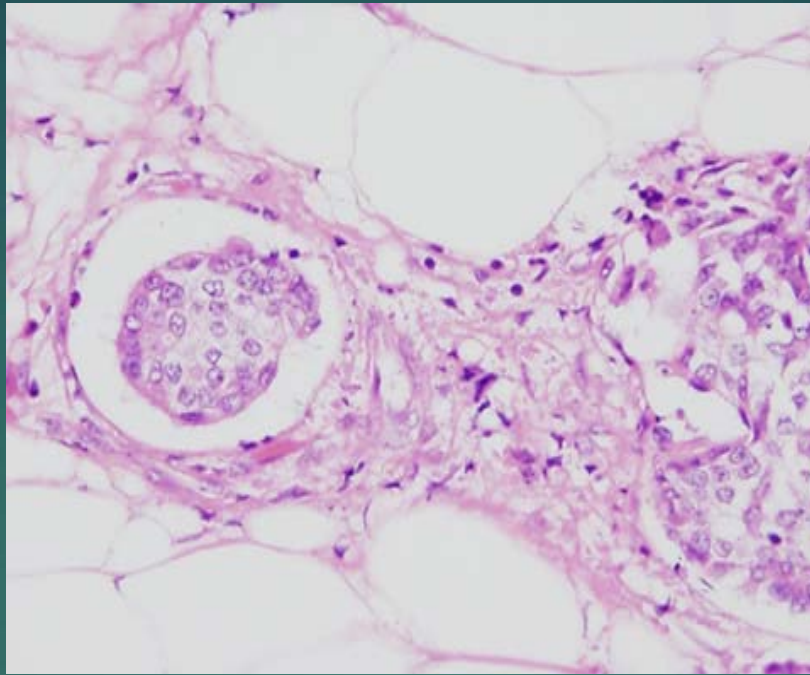


G4

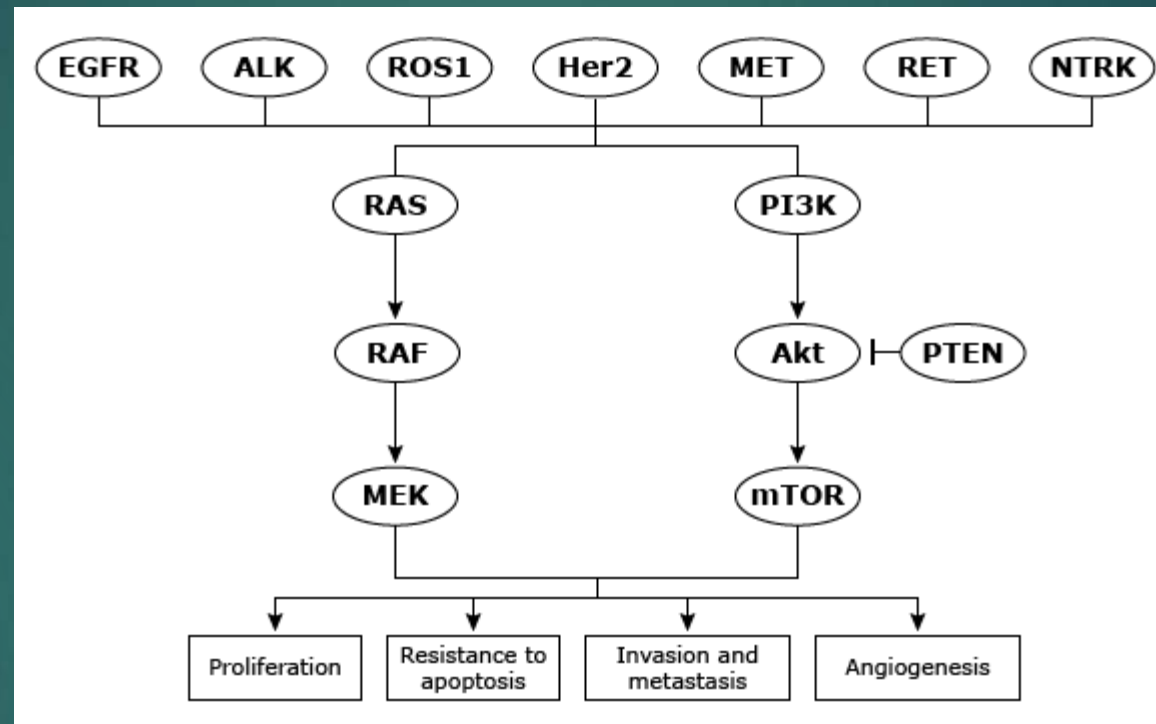
- Διήθηση αγγείων

- Διήθηση
λεμφαγγείων

- Περινευριδιακή
διήθηση



Molecular targets in non-small cell lung cancer



Pathways for molecularly targeted therapy in non-small cell lung cancer.

Molecular testing techniques for targetable alterations in non-small cell lung cancer (NSCLC)

	Tissue PCR sequencing	Tissue allele specific PCR sequencing	Tissue FISH	Tissue IHC	Tissue NGS	ctDNA PCR	ctDNA NGS	Tissue RNA
EGFR (sensitizing and T790M)	+	++	0	0	++	+	+	+
HER2 mutation	+	++	0	0	++	+	+	+
METex14 mutation	0	++	0	0	++	+	+	++
BRAF mutation	+	++	0	0	++	+	+	+
KRAS mutation	+	++	0	0	++	+	+	+
ALK rearrangement	0	0	++	++	+	+	+	++
ROS1 rearrangement	0	0	++	0	+	0	+	++
MET amplification	0	0	++	0	+	0	+	+
RET rearrangement	0	0	++	0	+	+	+	++
PD-L1 protein expression	0	0	0	++	0	0	0	0
NTRK fusion	0	0	++	+	+	0	+	++

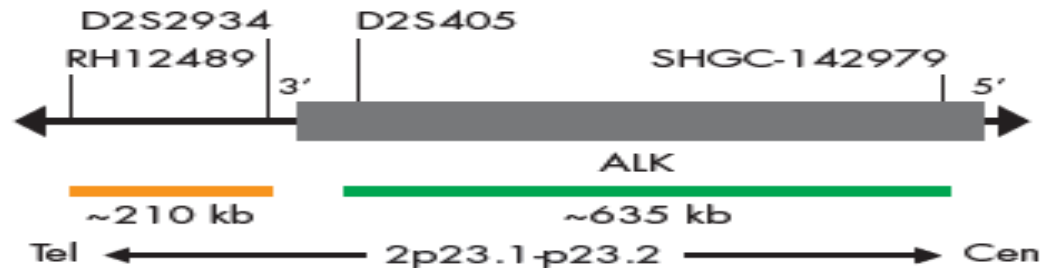
++: Highest sensitivity.
+: Lower sensitivity (higher chance of false negative).
0: Not useful.

EGFR: epidermal growth factor receptor; **HER2:** human epidermal growth factor receptor 2; **ALK:** anaplastic lymphoma kinase; **PCR:** polymerase chain reaction; **PD-L1:** programmed cell death-ligand 1; **NTRK:** neurotrophic receptor tyrosine kinase; **FISH:** fluorescence in situ hybridization; **IHC:** immunohistochemistry; **NGS:** next generation sequencing; **ct DNA:** circulating tumor DNA.

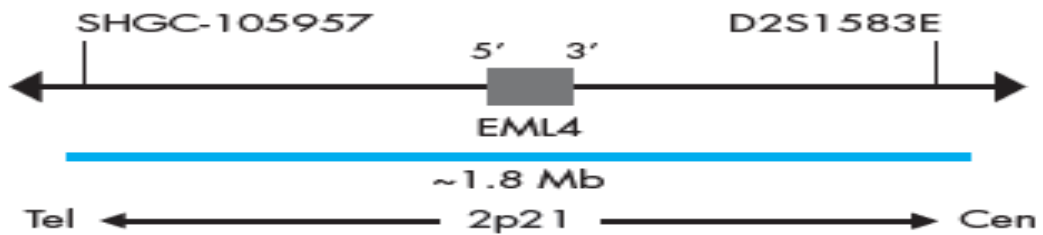
* **FISH** is highly sensitive but not recommended due to low yield and no approved target therapy



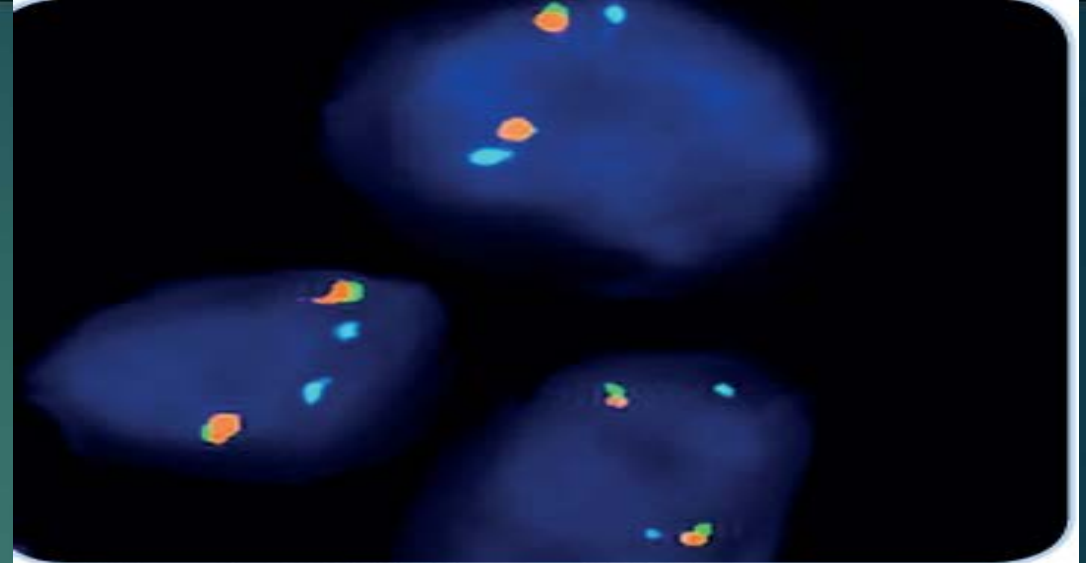
Ideogram of chromosome 2 indicating the hybridization locations.



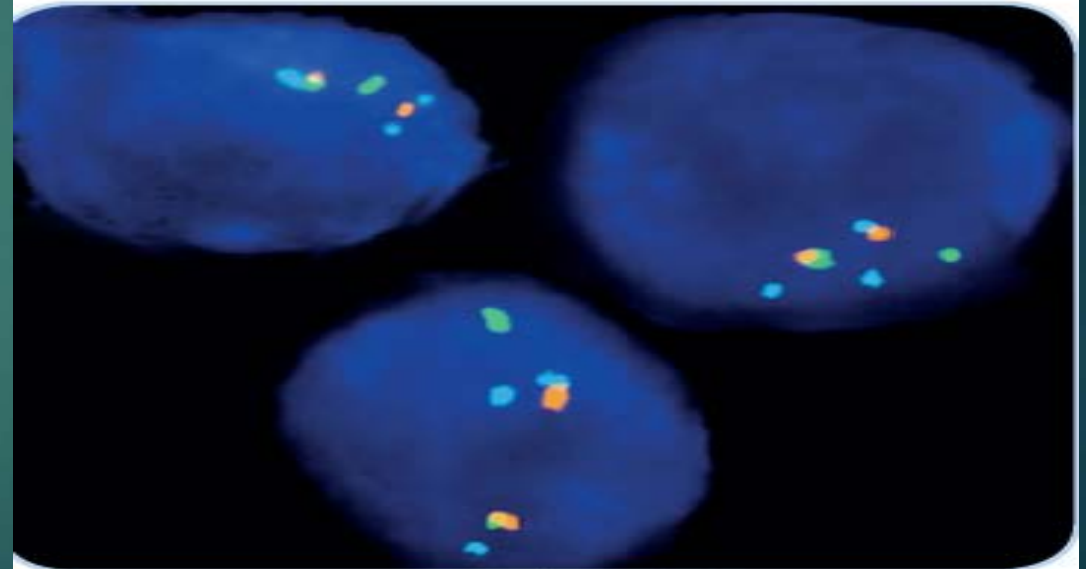
SPEC ALK Probe map (not to scale).



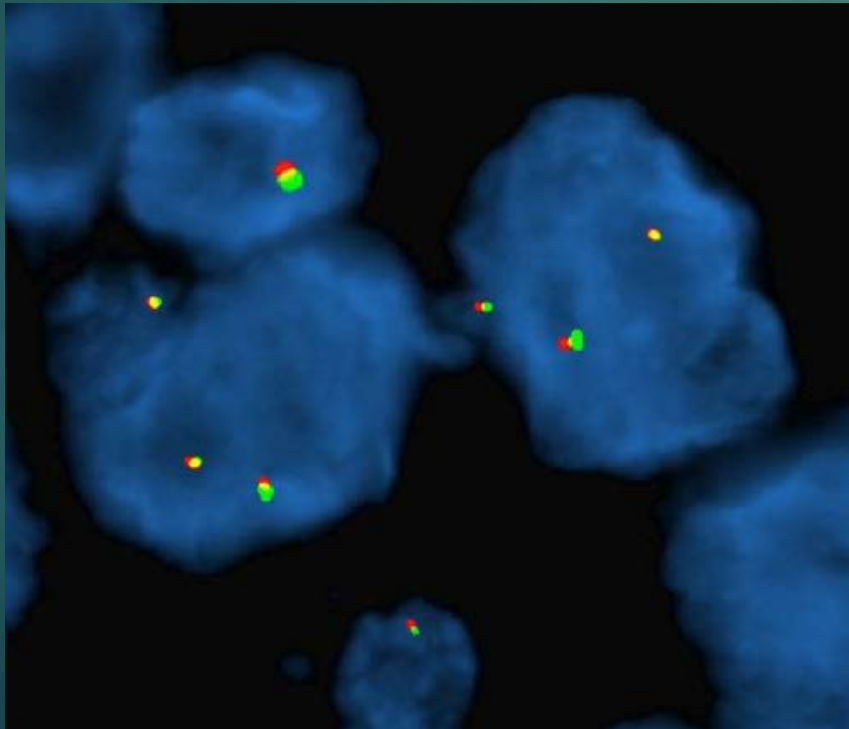
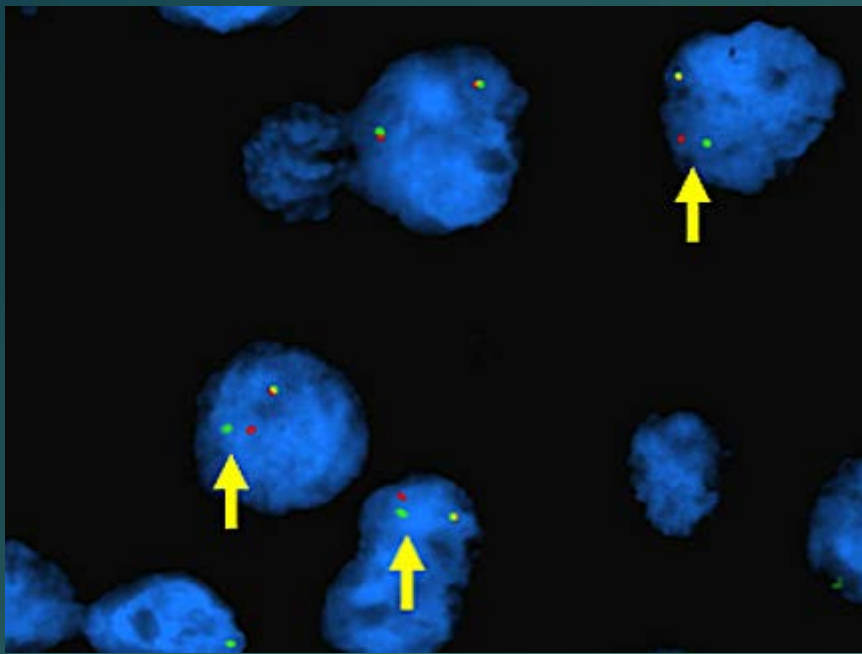
SPEC EML4 Probe map (not to scale).



SPEC ALK/EML4 TriCheck™ Probe on normal interphase cells with non-rearranged ALK loci (two orange/green fusion signals), and non-rearranged EML4 loci (two blue signals).



NSCLC tissue section with an EML4-ALK inversion as indicated by one green, one separated orange, and one additional blue signal.

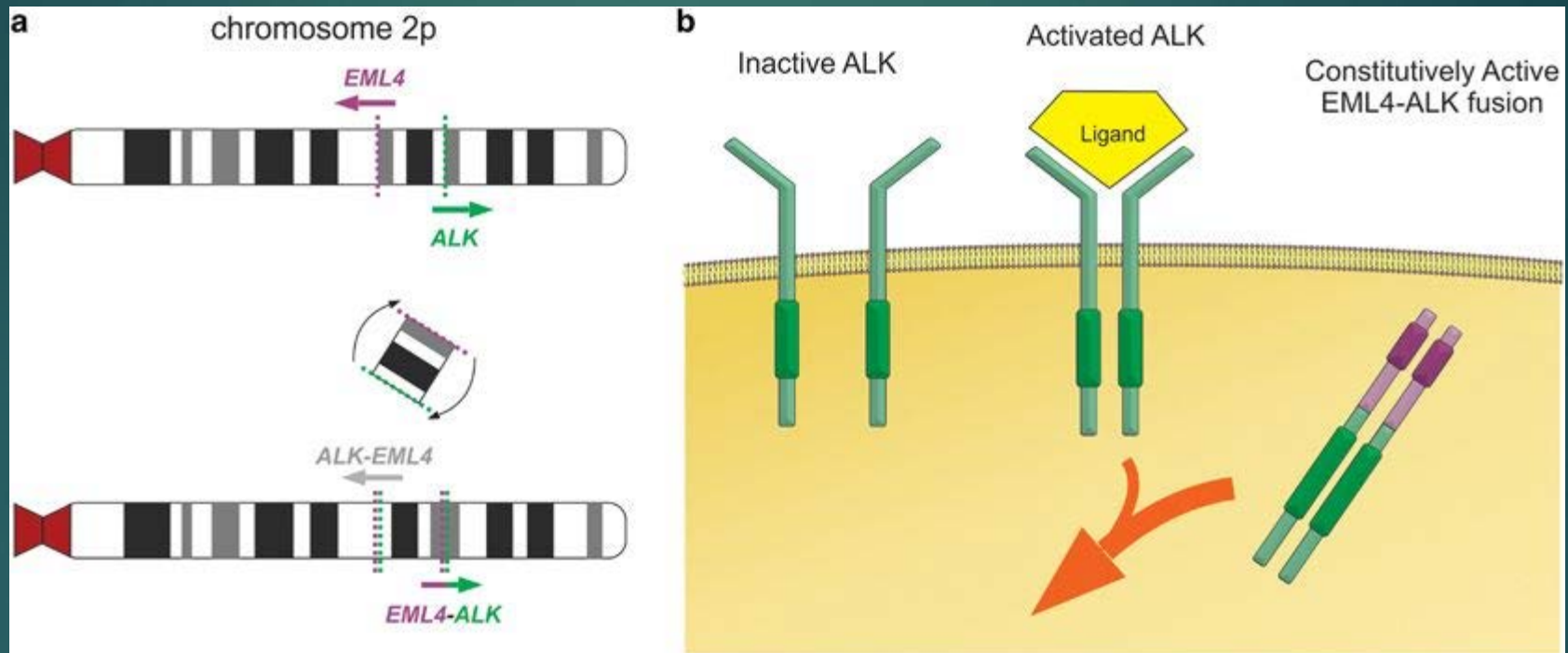


Fluorescence in situ hybridization (FISH) for ALK gene

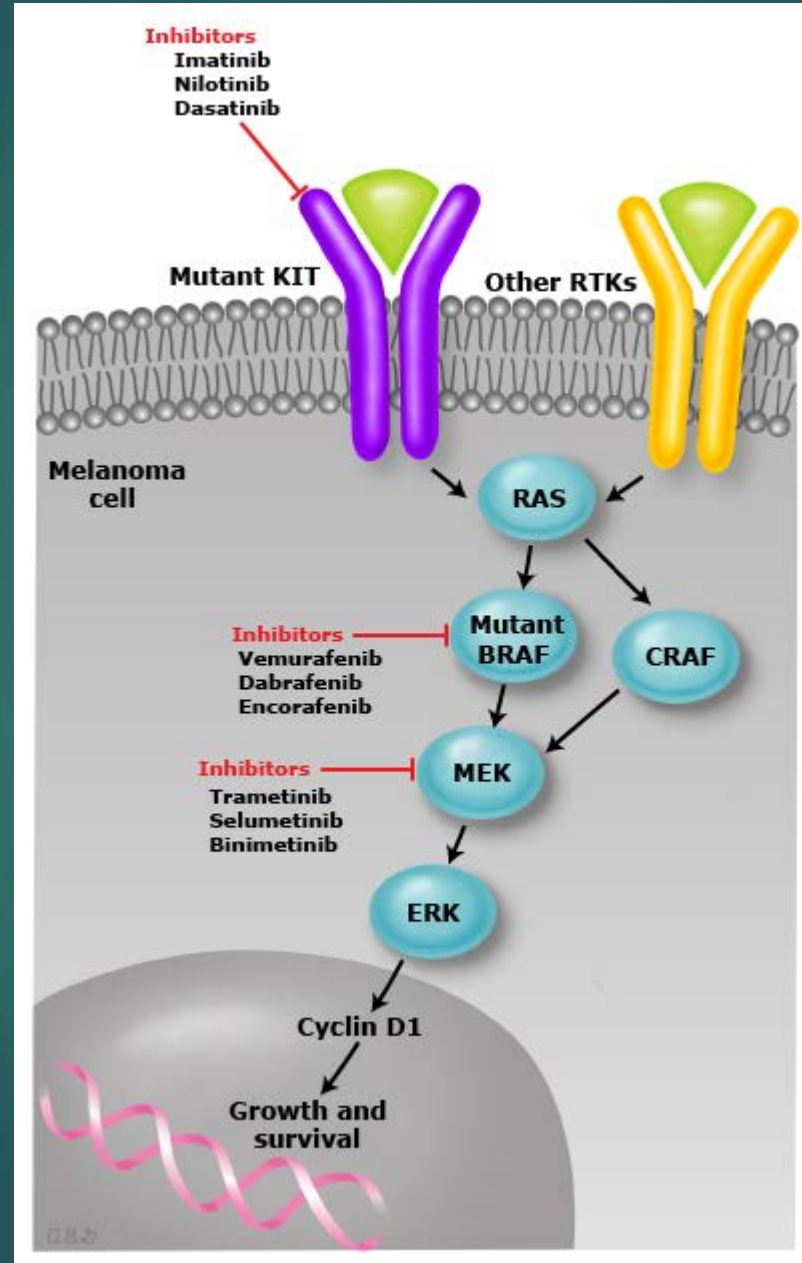
Fluorescence microscopy image using ALK break apart probes of cells from a NSCLC tumor, demonstrating an ALK gene rearrangement.

The red and green probes hybridize to regions that flank the highly conserved translocation breakpoint within the ALK gene.

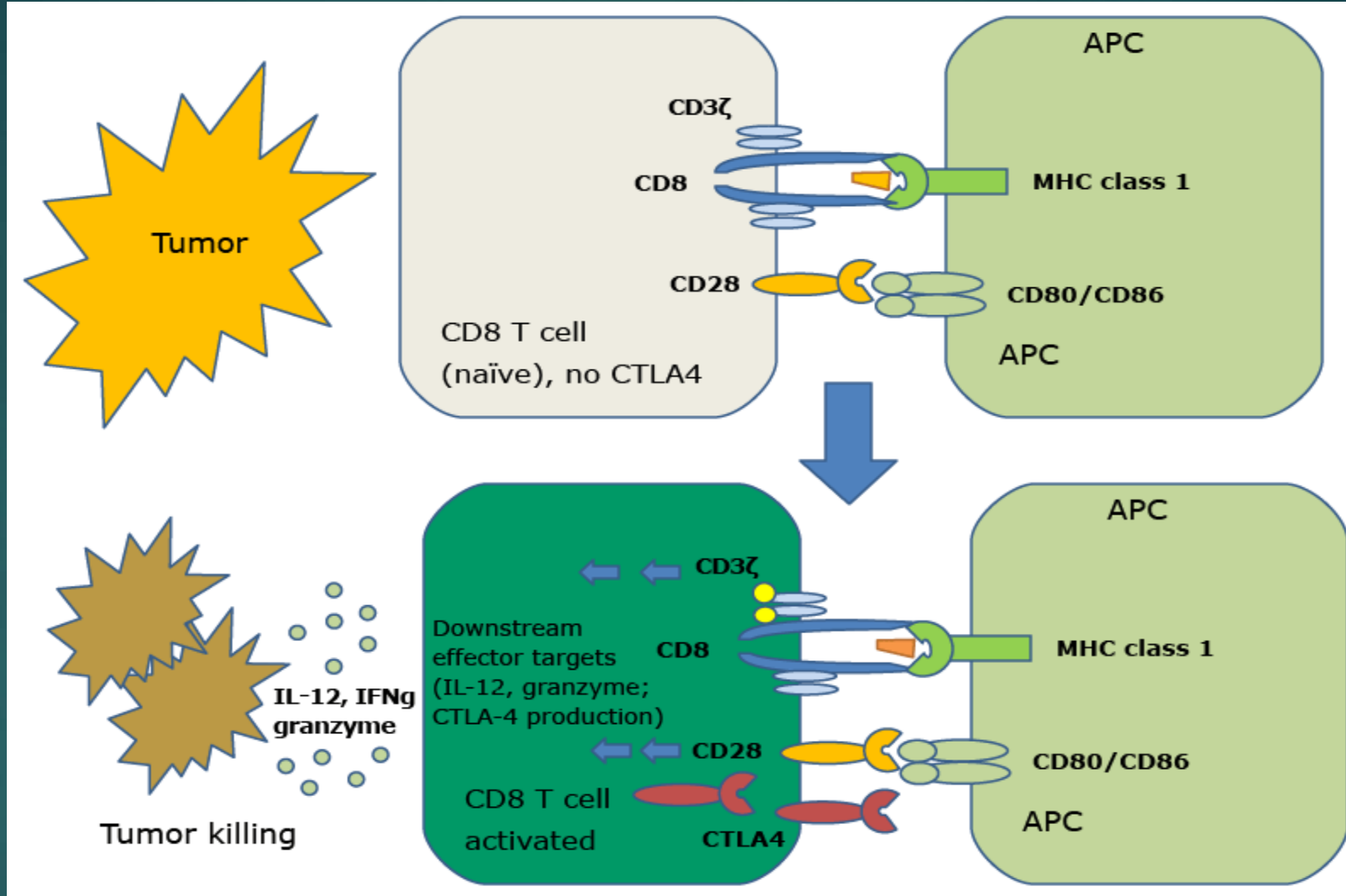
Arrow: In the setting of an ALK rearrangement, these probes are separated, and splitting of the red and green signals is observed. In the wild-type intact ALK gene, the closely apposed red and green probes result in a yellow signal.



Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway



Simplified immune synapse in a naïve (CD4 or) CD8 T cell and for an activated CD8+ T cell



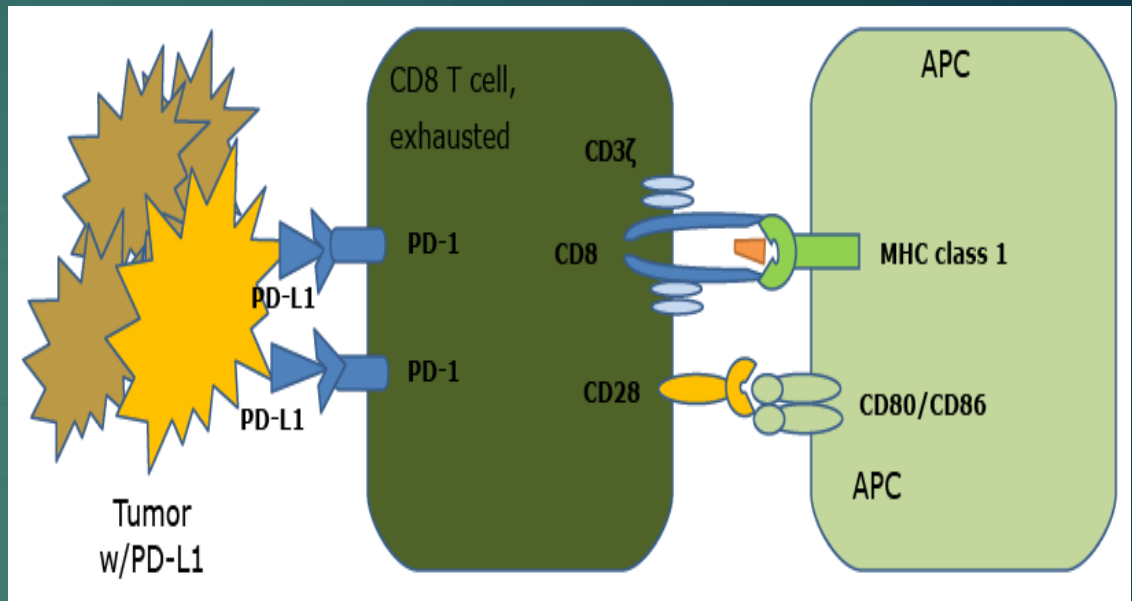
Initially, CD8a/b chains recognize the MHC class 1 of a peptide presented by an antigen presenting cell, and CD28 binds to CD80/86 to lead to downstream activation (bottom), which releases IL-12, IFN-gamma, and meanwhile leads to feedback production of CTLA-4 in cytoplasm, which is rapidly brought to the surface (red). Additional costimulatory receptors (not pictured) on activated T cell/APC synapses include OX40/OX40-ligand, CD40-L/CD40, glucocorticoid-induced tumor necrosis factor (GITR)/GITR-L.

IL: interleukin; IFNγ: interferon gamma; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD: cluster of differentiation; APC: antigen-presenting cells; MHC: major histocompatibility complex.

**PD-1-PD-L1 binding leads to
peripheral CD8+ T cell "exhaustion" phenotype**

- Μία προσέγγιση για την καταπολέμηση του καρκίνου είναι η καταστολή της πρωτεΐνης **PD-L1**, μέσω της οποίας τα καρκινικά κύτταρα παύουν να αδρανοποιούν τα Τ-κύτταρα μέσω των υποδοχέων **PD-1** και **B7.1**.

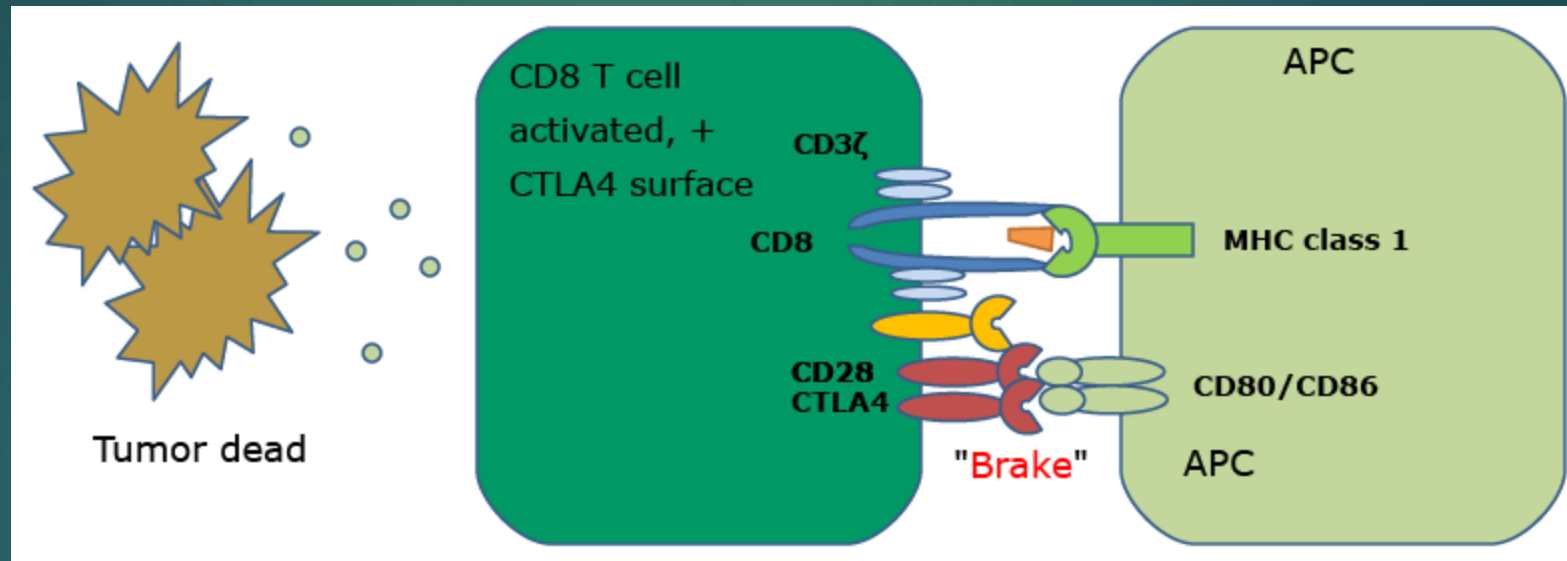
- Ο στόχος της ανοσοθεραπείας είναι να αυξηθεί η δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, ώστε να προκληθεί μια πιο αποτελεσματική αντικαρκινική αντίδραση



In a state of chronic antigen presentation, such as malignancy, the chronic presence of antigen or pro-inflammatory cytokines (IL-12, IFN gamma, etc) can upregulate PD-1 expression on the T cell; tumor clones can also select for PD-L1 expression. With PD-1-PD-L1 binding, even in the presence of the costimulatory molecule, "peripheral exhaustion" can occur.

PD-L1: programmed death-ligand 1; **CD**: cluster of differentiation; **PD-1**: programmed cell death-1; **APC**: antigen-presenting cells; **MHC**: major histocompatibility complex; **IL**: interleukin; **IFN gamma**: interferon gamma.

CTLA-4 acting as physiologic "brake" on co stimulation of CD8+ T cell



CTLA4 outcompetes CD28 for CD80 and CD86, and the costimulatory signal ceases as the target is eliminated, reducing the release of pro-effector cytokines such as IL-12 and cytotoxic enzymes such as perforin and granzyme B. Homeostasis is restored.

CD: cluster of differentiation; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; APC: antigen-presenting cells; MHC: major histocompatibility complex; IL: interleukin

Dako ASL48

Tissue preparation
Sectioned at a thickness of 3 µm

**Deparaffinization/rehydration/
antigen retrieval**
Performed on PT Link using
EnVision™ FLEX Target Retrieval
Solution, low pH 6.0 for 53 min

Blocking
FLEX peroxidase for 5 min

Primary antibody incubation
Mouse anti-PD-L1 monoclonal
antibody (Ref. M365329, Dako, Inc.)
using a concentration of 1:50 (60 min
at room temperature)

Visualization
EnVision™ FLEX+ Mouse LINKER for
(30 min at room temperature)
EnVision™ FLEX HRP visualization
reagent (30 min at room temperature)
DAB chromogen
DAB enhancer

Counterstaining
Hematoxylin

Ventana ULTRA

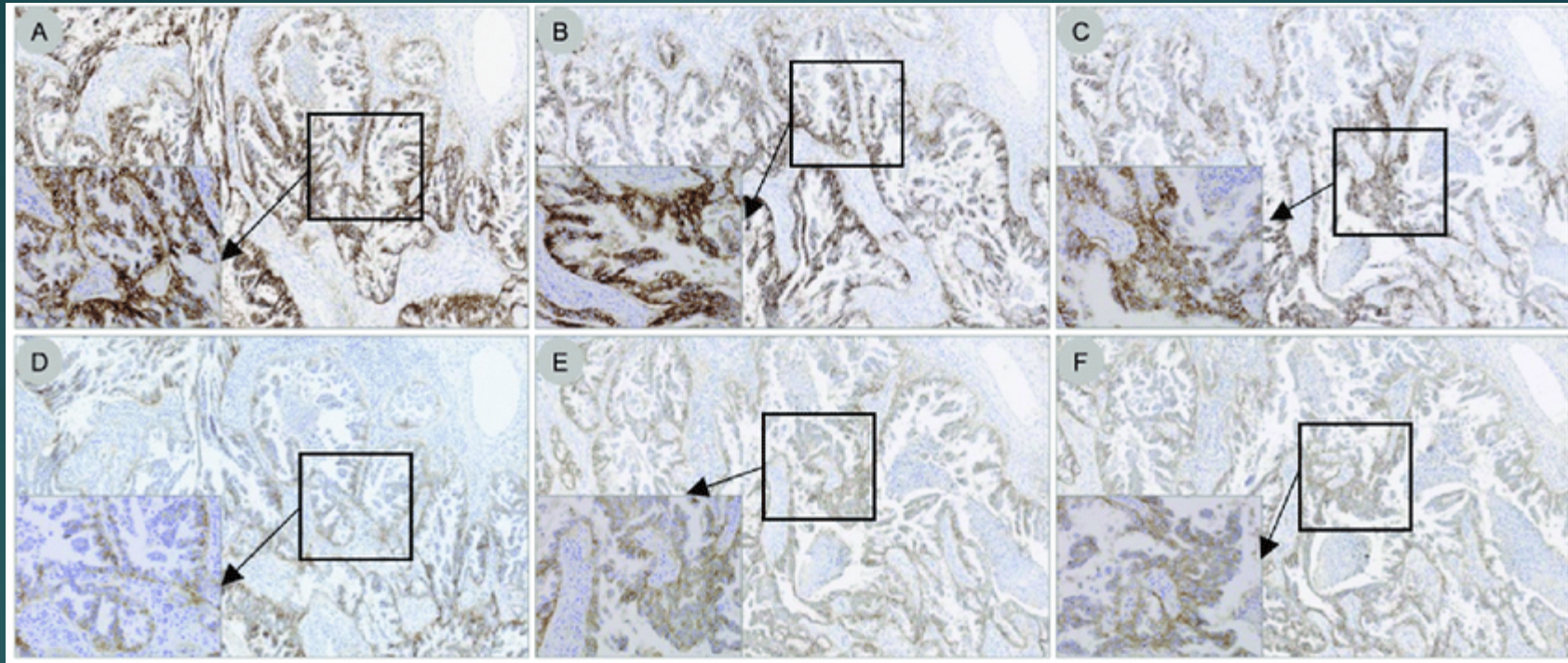
Tissue preparation
Sectioned at a thickness of 3 µm

**Deparaffinization/rehydration/
antigen retrieval**
CC1 (prediluted; pH 8.0) antigen
retrieval solution (Ventana) performed
on the BenchMark ULTRA automated
slide stainer (Ventana) for 32 min at
37°C

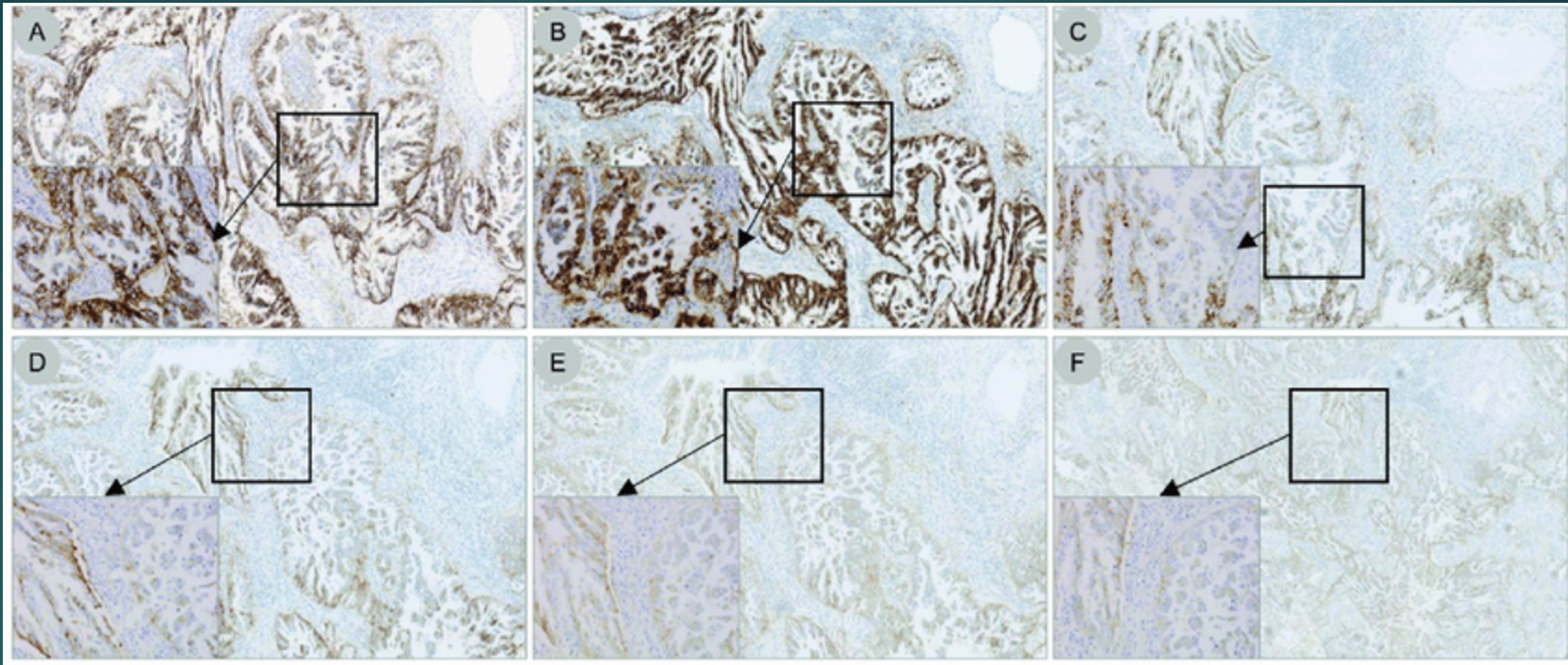
Primary antibody incubation
Mouse anti-PD-L1 monoclonal
antibody (Ref. M365329, Dako, Inc.)
using a concentration of 1:50 (32 min
at 37°C)

Visualization
OptiView DAB IHC Detection Kit +
OptiView Amplification Kit (12 min)

Counterstaining
Hematoxylin II
Bluing reagent



PD-L1 staining patterns on NSCLC specimens using the 22C3 antibody concentrate on the Dako ASL48 platform (LDT) compared with the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit on the Dako ASL48 platform (gold standard). (A) The PD-L1 22C3 pharmDx kit on the Dako ASL48 platform; (B) optimised LDT (primary antibody dilution 1:50, 30-minute incubation); (C) LDT using primary antibody dilution 1:100, 30-minute incubation; (D) primary antibody dilution 1:200, 30-minute incubation; (E) primary antibody dilution 1:100, 60-minute incubation; (F) primary antibody dilution 1:100, 120-minute incubation. Original magnification 5×. Inserts, original magnification 40×. PD-L1, programmed death ligand 1; NSCLC, non-small cell lung cancer; ASL48, Autostainer Link 48; LDT, laboratory-developed test; IHC, immunohistochemistry.



PD-L1 staining patterns on NSCLC specimens using the 22C3 antibody concentrate on the VENTANA BenchMark ULTRA platform (LDT) compared with the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit on the Dako ASL48 platform (gold standard). (A) The PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit on the Dako ASL48 platform; (B) optimised LDT (CC1 64 minutes, 22C3 primary antibody dilution 1:50, OptiView amplification 12 minutes); (C) CC1 32 minutes, primary antibody dilution 1:50, OptiView amplification 12 minutes; (D) CC1 64 minutes, primary antibody dilution 1:50, OptiView amplification 4 minutes; (E) CC1 32 minutes, primary antibody dilution 1:100, OptiView amplification 12 minutes; (F) CC1 64 minutes, primary antibody dilution 1:100, OptiView amplification 12 minutes. Original magnification 5×. Inserts, original magnification 40×. PD-L1, programmed death ligand 1; NSCLC, non-small cell lung cancer; ASL48, Autostainer Link 48; LDT, laboratory-developed test; IHC, immunohistochemistry.

Table 1. Recommended Preanalytic Conditions for Immunohistochemistry (IHC)

Parameter	Recommendation
Cold ischemia time	Fewer than 30 minutes if possible, not exceeding 1 hour
Fixative	10% neutral buffered formalin
Time of fixation (biopsy)	6 to 48 hours
Time of fixation (resection)	24 to 48 hours
Preparation	Paraffin-embedded sections, cut at a thickness of 3 to 5 μ m
Specimen storage	Tissue blocks
Storage time for blocks	Fewer than 3 years for PD-L1 IHC
Storage conditions for blocks	Prevented from light, heat, and humidity
Storage time for cut sections	Fewer than 2 months, particularly for testing with SP263 antibody
Decalcification	EDTA, if necessary

PD-L1 = programmed cell death-ligand 1.

1. Εξέταση με χρώση hematoxylin & eosin (H&E)

2. Εξετάσεις με ειδικά αντισώματα και μοριακούς δείκτες

Οι λανθάνουσες μεταστάσεις [micrometastases] βρίσκονται με IHC [immunohistochemistry και σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με νόσο stage I.

Προβλήματα μη ειδικού background, artifacts στα άκρα του ιστού, crush artifacts, νέκρωση ή προβλήματα μονιμοποίηση του ιστού επηρεάζουν τα αποτελέσματα όπως και η ετερογένεια του όγκου.

Ορισμένες φορές η έκφραση των δεικτών είναι ετερογενής σε αμφότερα τα μικρά ή μεγάλα δείγματα [small biopsy & large resection specimens].

Αμφίσημα αποτελέσματα αναφέρονται πολλάκις μεταξύ τύπων δειγμάτων (i.e., biopsy vs. resection),

Πρόσφατες βιοψίες ή βιοψίες αρχείου είναι πολλές φορές παρόμοια κατάλληλες για εξετάσεις ενώ σε λοιπές περιπτώσεις οι απόψεις διίστανται.

Κυτταρολογικά δείγματα δεν δίνουν αξιόπιστα αποτελέσματα π.χ. για τον clone 22C3 του PD-L1 [alcoholic fixation]

Επιπλέον π.χ. η έκφραση του PD-L1 μπορεί να επηρεάζεται από την ΧΜΘ ή την ΑΚΘ

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

