



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

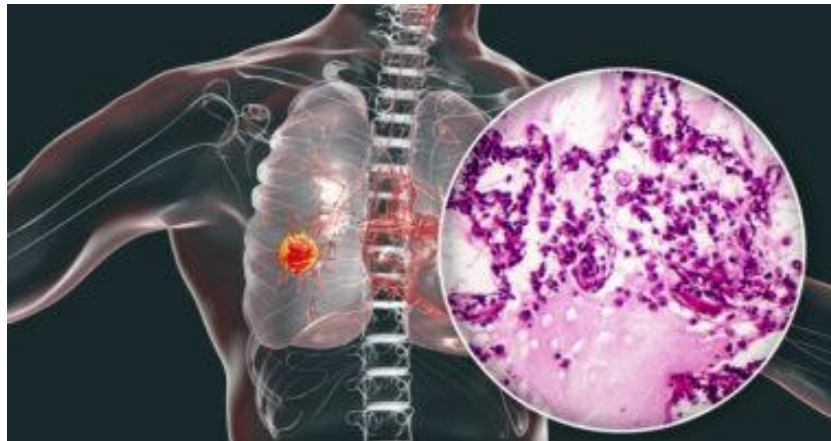


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η συμβολή του εργαστηρίου του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής
στον προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό έλεγχο ασθενών με Ca πνεύμονα**

POST GRADUATE THESIS

**The contribution of the respiratory function laboratory in preoperative
and postoperative control of lung cancer patients**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

ΝΑΤΑΛΙΑ Δ. ΤΡΥΠΑ

NATALIA D. TRYPA

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΑΜΠΛΕΚΟΣ

GEORGIOS BABLEKOS

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS
The contribution of the respiratory function laboratory in preoperative and postoperative control of lung cancer patients

NATALIA D. TRYPΑ

20052

Natalia.tripa@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

GEORGE BABLEKOS

SECOND SUPERVISOR

FRAGISKI ANTHOULI ANAGNOSTOPOYLOY

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 03-10-2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΑΜΠΛΕΚΟΣ	
2 ^{ος} Εξεταστής	ΦΡΑΓΚΙΣΚΗ ΑΝΘΟΥΛΗ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ	

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΤΡΥΠΑ ΝΑΤΑΛΙΑ του ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ, με αριθμό μητρώου 20052 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

ΝΑΤΑΛΙΑ Δ. ΤΡΥΠΑ

Ευχαριστίες

Η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2022 στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών / Κατεύθυνση Ιατρικά Εργαστήρια, στα πλαίσια της απόκτησης του Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών «Βιοϊατρικές Μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση». Η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία μελετά τη συμβολή του Εργαστηρίου του Λειτουργικού ελέγχου της Αναπνοής στον προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργείο. Στο σημείο αυτό ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου και Εισηγητή κ. Μπαμπλέκο Γεώργιο, για την πολύτιμη συνεισφορά του και τις αναλυτικές του οδηγίες, οι οποίες με βοήθησαν σημαντικά στην ολοκλήρωση της συγγραφής και στην διόρθωση της Διπλωματικής μου Εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα τα Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, κ. κ. Καθηγητές Φραγκίσκη Ανθούλη - Αναγνωστοπούλου και Αναστάσιο Κριεμπάρδη για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους στη διεκπεραίωση της Διπλωματικής μου Εργασίας. Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερα τον αξιότιμο Καθηγητή Πνευμονολογίας και μέντορά μου κ. Κουλούρη Νικόλαο για τις γνώσεις, την καθοδήγηση και την συνεργασία που είχαμε για τη συγγραφή της Διπλωματικής μου Εργασίας, αλλά και τα τελευταία δεκατρία έτη ως Διευθυντής μου στο Εργαστήριο Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής στο Γ. Ν. Ν. Θ. Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ».

Αφιερώσεις

Η παρακολούθηση του μεταπτυχιακού προγράμματος έγινε με την παρότρυνση και την στήριξη του συζύγου μου Ηλία Ιωσηφέλη. Τον ευχαριστώ και αφιερώνω στον ίδιο και στα δύο μας τέκνα Ιωάννη και Ερατώ Αγγελική την παρούσα Διπλωματική Εργασία, με την ευχή να κυνηγήσουν κι ίδιοι τα όνειρα τους.

Περίληψη

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί, ανάμεσα στα υπόλοιπα είδη, τη βασική αιτία θνησιμότητας του πληθυσμού, παγκοσμίως. Η χειρουργική εκτομή του πνεύμονα (λοβεκτομή, πνευμονεκτομή, διλοβεκτομή, σφηνοειδής εκτομή) παραμένει η βασική θεραπευτική προσέγγιση, παρά τις εξελίξεις που συναντάμε στον τομέα της Ακτινοθεραπείας, καθώς και στη Χημειοθεραπεία.

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας, είναι η μελέτη και η εξαγωγή συμπερασμάτων, που έχει στις παραπάνω επεμβατικές μεθόδους, για την αντιμετώπιση του Ca Πνεύμονα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, ο Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής.

Υλικό - Μεθοδολογία

Με τα δεδομένα των παραμέτρων που προκύπτουν, ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος (low risk) ή αξιολογείται η κλινική εικόνα των ασθενών για την περαιτέρω επιτυχή έκβαση της επέμβασης (high risk), καθώς και το προσδόκιμο ζωής τους. Θα συλλεχθούν πληροφορίες από το Εργαστήριο Παθοφυσιολογίας της Αναπνοής, από Πνευμονολογικές και Θωρακοχειρουργικές Κλινικές του Γ. Ν. Ν. Θ. Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ».

Αποτελέσματα

Η αξιολόγηση πριν από την πνευμονεκτομή περιλαμβάνει τη μέτρηση της πνευμονικής λειτουργίας και της ικανότητας άσκησης. Ο πλήρης λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής με έμφαση στις τιμές FEV1 και DLCO πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση, αποτελούν επίσης σημαντικούς παράγοντες της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι μετρήσεις FRC και TLC είναι σημαντικές για τους ασθενείς που παρουσιάζουν υπερδιάταση του πνεύμονα, όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Επιπλέον, εάν η μετεγχειρητική FEV1<50 (pred%), ζητείται καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης (CPET) για την αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς. Εναλλακτικά, η δοκιμασία 6MWT μπορεί να συμπεριληφθεί ως λιγότερο δαπανηρή επιλογή

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά θα διακριθεί η συμβολή των εργαστηριακών εξετάσεων, όπως η σπιρομέτρηση (F. V. C. & F. E. V. 1), η διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα (DLco), η καρδιοπνευμονική άσκηση (CPET) κ. α. , στην κλινική εικόνα των ασθενών αυτών, πριν και μετά το

χειρουργείο τους. Τα αποτελέσματα θα φέρουν και την πιστοποίηση των τελευταίων οδηγιών από το E. R. S (European Respiratory Society), το A. S. A (American Society of Anesthesiologists), το E. S. T. S (European Society of Thoracic Surgery) κ. α.

Λέξεις κλειδιά: (καρκίνος πνεύμονα, σπιρομέτρηση, εκτομή, F. E. V. 1, DLco)

Abstract

Background:

Lung cancer has been one of the most important or major causes of lung cancer mortality worldwide over the last decade.

Surgical treatment, in most cases (wedge resection, segmentectomy, lobectomy, pneumonectomy), is the fundamental treatment approach, particularly for early – stage lung cancer diagnoses, usually accompanied by adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy.

Purpose:

We study the functional breath control tests measured preoperatively and postoperatively in these patients, by evaluating their clinical status in order to improve both clinical outcome and survival rate.

Material and Methods:

In this retrospective literature review study, the PubMed and Scopus international database were used. We examined the functional control of breathing parameters (FCBP) performed in the laboratory of respiratory pathophysiology at the First University Pulmonary Clinic of the National and Kapodistrian University of Athens (NKUA) at the Athens General Hospital of Thoracic Diseases "SOTIRIA".

FCBP are as following: i) FVC (Forced Vital Capacity, Lt), ii) FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 sec, Lt), iii) FEV1/FVC (Tiffeneau ratio,%), iv) FEF25-75% (Forced Expiratory Flow in the middle 50% of the FVC, Lt/sec), v) PEF (Peak Expiratory Flow, Lt/sec), vi) TLC (Total Lung Capacity, Lt), vii) FRC (Functional Residual Capacity, Lt), viii) RV (Residual Volume, Lt), ix) RV/TLC,(%), x) DLCO (Diffusing Capacity of Carbon Monoxide, mmol/kPa. min), xi) PEmax (Peak Expiratory Pressure), xii) PImax (Peak Inspiratory Pressure), xiii) CPET (Cardio - Pulmonary Exercise Test), xiv) Shuttle Test & xv) 6MWT (Minutes Walk Time).

Preoperative measurements are usually performed one or two days before surgery. Postoperative measurements are performed three months following surgery with patient free of pain due to previous thoracotomy. The patient should be able to carry out successfully the tests requested in order to calculate the exact remaining postoperative respiratory reserve.

Results:

Pre-pneumonectomy evaluation includes measurement of the lung function and exercise capacity. The complete functional control of breathing by emphasizing the FEV1 and DLCO values prior to and after surgery, are also important factors of the respiratory function. FRC and TLC measurements are important for patients presenting over-expansion of the lung, such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Moreover, if postoperative FEV1 < 50 (pred%), a cardiopulmonary exercise test (CPET) is requested to assess patient's physical status. Alternatively, the 6MWT test can be included as a less expensive option.

Discussion:

Lung cancer patients, in most cases, have the option of surgery. Nowadays, new evolving techniques are being developed and suggest the use of immunotherapy, radiotherapy, monoclonal antibodies and vaccines as a treatment for lung cancer.

Key words: Lung cancer, surgery, spirometry, FEV1, DLco, CPET

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	vii
Abstract	ix
Συνομογραφίες	xiii
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
Πρόλογος	2
Επιδημιολογία καρκίνου του πνεύμονα	5
Παράγοντες Κινδύνου	7
Κλινική εικόνα – Συμπτωματολογία της νόσου	9
Διάγνωση της νόσου	10
i)Εργαστηριακές Εξετάσεις.....	11
ii)Τύποι Καρκίνου	13
Σταδιοποίηση της νόσου	15
i)Σταδιοποίηση κατά T.....	15
ii)Σταδιοποίηση κατά N	16
iii)Σταδιοποίηση κατά M	17
iv)Χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς όγκου (T-Tumor).....	18
v)Τύποι Σταδιοποίησης	19
Θεραπεία καρκίνου του πνεύμονα	19
A) Χειρουργική Αντιμετώπιση	21
B) Ακτινοθεραπεία.....	21
Γ) Χημειοθεραπεία	22
Δ) Ανοσοθεραπεία.....	23
i)Μονοπάτι PD-1/PD-L1	23
ii)Διάρκεια και Συχνότητα χορήγησης ανοσοθεραπευτικού σχήματος	25
iii)Τύποι Ανοσοθεραπείας	25
Επιπλοκές Θεραπειών	26
1)Επιπλοκές μετά από εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος.....	26
2)Επιπλοκές μετά από Χημειοθεραπεία	26

3)Επιπλοκές Ακτινοθεραπείας	27
4)Επιπλοκές και Παρενέργειες Ανοσοθεραπείας	28
4. 1 Παρενέργειες από τους πνεύμονες.....	28
4. 2 Παρενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα	28
4. 3 Παρενέργειες από το πεπτικό σύστημα.....	28
4. 4 Παρενέργειες από το δέρμα.....	28
4. 5 Παρενέργειες από το μεταβολισμό	29
4. 6 Παρενέργειες γονιμότητας.....	29
4. 7 Οφθαλμικές παρενέργειες	29
4. 8 Γενικευμένο άλγος.....	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	30
Σκοπός	31
Υλικό και Μεθοδολογία.....	32
Αποτελέσματα	34
Συζήτηση.....	38
Βιβλιογραφία.....	47

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer	Μη Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
SCLC	Small Cell Lung Cancer	Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
FVC	Forced expiratory vital capacity)	Δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα
FEV1	Forced expiratory volume in 1 Second	Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο 1 ^ο δευτερόλεπτο
FEV1/FVC	Tiffeneau ratio)	Λόγος του FEV1 προς την FVC
FEF 25-75	FVC(Forced expiratory flow in the middle 50% of the FVC	Δυναμικά εκπνεόμενη ροή στο μέσο 50% της FVC
PEF	Peak expiratory flow)	Μέγιστη εκπνευστική ροή
TLC	(Total lung capacity)	Ολική πνευμονική χωρητικότητα
FRC	Functional residual Capacity	Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
RV	Υπολειπόμενος όγκος	Residual volume
DLco	Diffusion capacity of carbon monoxide)	Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα
Pe max	Peak expiratory pressure	Μέγιστη εκπνευστική πίεση
Pi max	Peak inspiratory pressure	Μέγιστη εισπνευστική πίεση
CPET	Cardiopulmonary exercise test	Καρδιοπνευμονική άσκηση
VO₂max	Maximal oxygen consumption)	Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
VCO₂	Carbon dioxide production	Παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Πρόλογος

ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο καρκίνος του πνεύμονα κατά την τελευταία δεκαετία αποτελεί μια από τις πλέον βασικές ή και τη βασικότερη αιτία θνησιμότητας του πληθυσμού παγκοσμίως (1).

Η χειρουργική θεραπεία, στις περισσότερες των περιπτώσεων, αποτελεί την θεμελιώδη θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα συνήθως συνοδευόμενη από επικουρική χημειο - ή/και ακτινοθεραπεία (2).

Σύμφωνα με τη σχετική διεθνή βιβλιογραφία των τελευταίων πέντε ετών, το 5-ετές ποσοστό επιβίωσης των ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για όλους του τύπους καρκίνου του πνεύμονα, ανέρχεται στο 21% επί του συνόλου των ασθενών αυτών (3). Για τους άρρενες ασθενείς η 5-ετής επιβίωση ανερχόταν στο 17% ενώ για τα θήλεα άτομα στο 24%, στο σύνολο των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για νεοπλασία του πνεύμονα (3). Στην ίδια μελέτη, το πενταετές ποσοστό επιβίωσης στους ασθενείς με Μη Μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Non Small Cell Lung Cancer ή NSCLC) ανερχόταν συνολικά στο 25%, ενώ για τους ασθενείς με Μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Small Cell Lung Cancer ή SCLC) μόνο στο 7% (3). Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, τα ποσοστά 3-ετούς / 2-ετούς / και 1-ετούς επιβίωσης ασθενών υπό θεραπεία για NSCLC ανέρχονται σε 3,3% / 7,9% / και 28,9% αντιστοίχως (4). Η επιβίωση των ασθενών φαίνεται ότι εξαρτάται από παράγοντες όπως είναι η σταδιοποίηση της νόσου (staging), η ηλικία και το φύλο (4). Σημαντική αύξηση της επιβίωσης συνδυάζεται με το πρώιμο στάδιο της νόσου και με την έγκαιρη εφαρμογή συνδυαστικής θεραπείας (4).

Επιπροσθέτως, η σημασία του προεγχειρητικού λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής είναι ιδιαίτερα βαρύνουσα στους ασθενείς με ήδη προ υπάρχουσα αναπνευστική νόσο (5). Σε μια πρόσφατη μελέτη του 2022 τονίζεται επίσης και ο ρόλος της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (Postoperative Radiotherapy ή PR) η οποία συνήθως έπεται της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, για την βελτίωση του συνολικού προσδόκιμου επιβίωσης (overall survival) των ασθενών που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του πνεύμονα (6).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης Διπλωματικής Εργασίας είναι η μελέτη των δοκιμασιών του Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής οι οποίες εφαρμόζονται προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Ο μετεγχειρητικός έλεγχος διεκπεραιώνεται σε χρονικό διάστημα κατά μέσο όρο 3 μηνών ύστερα από τη χειρουργική επέμβαση προκειμένου να μην υφίσταται πόνος εξαιτίας της θωρακοτομής, ο οποίος μπορεί να αλλοιώσει τα αποτελέσματα των μετρήσεων.

Η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία αναμένεται να συμβάλλει περαιτέρω στην αξιολόγηση της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής κλινικής εικόνας των ασθενών που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του πνεύμονα, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των μετεγχειρητικών επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν. Συγχρόνως συμβάλλει στην εκτίμηση με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια των μετεγχειρητικών αναπνευστικών εφεδρειών που καθορίζουν σημαντικά την κλινική έκβαση και το αναμενόμενο προσδόκιμο επιβίωσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συγκεκριμένη μελέτη εστιάζει στις δοκιμασίες του Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής οι οποίες λαμβάνουν χώρα στο Εργαστήριο Παθοφυσιολογίας της Αναπνοής στην Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε. Κ. Π. Α.), στο Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών (Γ. Ν. Ν. Θ. Α) «Η ΣΩΤΗΡΙΑ».

Οι δοκιμασίες του Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής που διεξάγονται στο προαναφερόμενο Εργαστήριο, έχουν ως ακολούθως: i) FVC (Forced Vital Capacity, Lt), ii) FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 sec, Lt), iii) FEV1/FVC (Tiffeneau ratio,%), iv) FEF25-75% (Forced Expiratory Flow in the middle 50% of the FVC, Lt/sec), v) PEF (Peak Expiratory Flow, Lt/sec), vi) TLC (Total Lung Capacity, Lt), vii) FRC (Functional Residual Capacity, Lt), viii) RV (Residual Volume, Lt), ix) RV/TLC,(%), x) DLCO (Diffusing Capacity of Carbon Monoxide, mmol/kPa. min), xi) PEmax (Peak Expiratory Pressure), xii) PImax (Peak Inspiratory Pressure), xiii) Εργοσπιρομετρία/CPET (Cardio - Pulmonary Exercise Test), xiv) Shuttle Test & xv) 6MWT (Minutes Walk Time).

Ο προεγχειρητικός έλεγχος ολοκληρώνεται συνήθως μια έως δύο ημέρες πριν από την χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν όμως και ειδικές περιπτώσεις ασθενών στους οποί-

ους στο πλαίσιο των προεγχειρητικών εξετάσεων θα πρέπει να προστεθεί και η Εργοσπιρομετρία ή CPET. Η CPET ενδείκνυται ανάλογα με το ιστορικό του ασθενούς, όταν κρίνεται αναγκαίο να καθοριστεί επακριβώς ο χρόνος της χειρουργικής επέμβασης σε περίπτωση που απαιτείται προεγχειρητική βελτίωση των αναπνευστικών εφεδρειών του ασθενούς.

Ο μετεγχειρητικός έλεγχος, όπως αναφέρθηκε, διεκπεραιώνεται αφού παρέλθει χρόνος τουλάχιστον τριών μηνών από την ημέρα του χειρουργείου και ο ασθενής είναι τελείως ελεύθερος συμπτωμάτων πόνου εξαιτίας της θωρακοτομής. Ο στόχος στο μετεγχειρητικό έλεγχο είναι ο ασθενής να μπορέσει να διεξάγει με επιτυχία τις εξετάσεις που θα του ζητηθούν προκειμένου να υπολογιστούν με ακρίβεια οι μετεγχειρητικές αναπνευστικές του εφεδρείες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι τιμές των παραμέτρων FEV1 και DLCO, πριν και μετά από το χειρουργείο κρίνονται ιδιαίτερα σημαντικές για τον προσδιορισμό της κλινικής έκβασης. Σημαντικές είναι επίσης και οι τιμές των παραμέτρων FRC και TLC όταν υπάρχει υπερδιάταση του πνεύμονα, όπως συμβαίνει στους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Βοηθητικοί είναι επίσης και οι προσδιορισμοί των τιμών των μερικών πιέσεων του O₂ και του CO₂ κατά τη λήψη των μετρήσεων των αερίων αίματος από το αρτηριακό αίμα.

Τονίζεται η μείζων σημασία των προεγχειρητικών τιμών των FVC και FEV1, ειδικότερα όταν εκτιμάται ότι αυτές μετά το χειρουργείο θα είναι μικρότερες από το 50% επί των προβλεπόμενων τιμών (pred%). Στην περίπτωση αυτή ζητείται επιπλέον η δοκιμασία της Εργοσπιρομετρίας (CPET) ώστε να αξιολογηθεί πληρέστερα η προεγχειρητική φυσική κατάσταση του ασθενούς (7). Εναλλακτικά μπορεί να συμπεριληφθεί η δοκιμασία 6MWT, ως μια περισσότερο προσιτή λύση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από τη συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία αναμένεται να εξαχθούν συμπεράσματα που θα συμβάλλουν καθοριστικά τόσο στο σχεδιασμό της ενδεικνυόμενης χειρουργικής επέμβασης, όσο και στην επιλογή της επικουρικής θεραπείας που θα εφαρμοστεί ανάλογα με την υπάρχουσα λειτουργική κατάσταση του ασθενή, αποβλέποντας στο μέγιστο δυνατό προσδόκιμο επιβίωσης και στην καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής.

Επιδημιολογία καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί παγκοσμίως τον πιο συχνό καρκίνο και την κύρια αιτία θανάτου στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες είναι ο τρίτος σε συχνότητα καρκίνος μετά το Ca μαστού και το Ca του παχέος εντέρου και η δεύτερη αιτία θανάτου στις γυναίκες μετά το Ca μαστού (8).

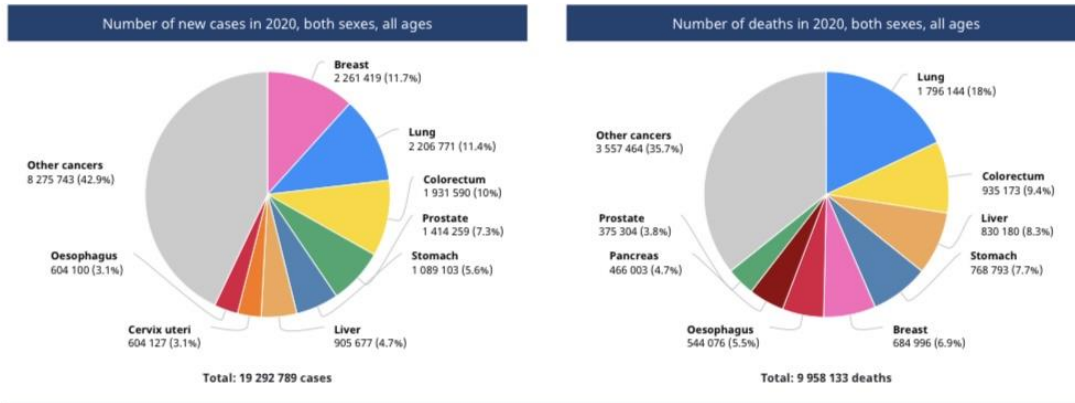
Το 2012 διαγνώσθηκαν περίπου 1,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, οι οποίες αντιστοιχούσαν στο 12,9% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου παγκοσμίως, με ποσοστό θνησιμότητας 1,6% εκατομμύρια θανάτους το ίδιο έτος, αντιπροσωπεύοντας το 19,4% των συνολικών θανάτων από καρκίν (9).

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π. Ο. Υ), το 2020 ο καρκίνος του πνεύμονα σε όλες τις ηλικίες και για τα δυο φύλλα έφτασε τα 2,21 εκατομμύρια περιπτώσεις δηλ. στο 11,4% όλων των περιστατικών καρκίνου και με θνησιμότητα που άγγιξε σχεδόν τους 1,8 εκατομμύρια θανάτους σε ποσοστό 18% επί του συνόλου των θανάτων από καρκίνο (10) και βλ. Πιν. 1 (11).

Η αύξηση που παρατηρήθηκε στην οκταετία έφερε τον καρκίνο του πνεύμονα στην πρώτη θέση σε συχνότητα και θνησιμότητα, συνδυαστικά, και για τα δύο φύλλα σε παγκόσμια κλίμακα (βλ. Πιν. 2) (12).

Η παγκόσμια επιβάρυνση από τον καρκίνο αναμένεται να φτάσει το 2040 τις 28,4 εκατομμύρια περιπτώσεις, αύξηση κατά 47% από το 2020, εκ των οποίων το 18% θα αφορά σε περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα (13).

Πίνακας 1. Στατιστικά δεδομένα (11)



Πίνακας 2. Στατιστικές για τα δύο φύλα (12)

Estimated New Cases						
			Males	Females		
Prostate	174,650	20%			Breast	268,600 30%
Lung & bronchus	116,440	13%			Lung & bronchus	111,710 13%
Colon & rectum	78,500	9%			Colon & rectum	67,100 8%
Urinary bladder	61,700	7%			Uterine corpus	61,880 7%
Melanoma of the skin	57,220	7%			Melanoma of the skin	39,260 4%
Kidney & renal pelvis	44,120	5%			Thyroid	37,810 4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,090	5%			Non-Hodgkin lymphoma	33,110 4%
Oral cavity & pharynx	38,140	4%			Kidney & renal pelvis	29,700 3%
Leukemia	35,920	4%			Pancreas	26,830 3%
Pancreas	29,940	3%			Leukemia	25,860 3%
All Sites	870,970	100%			All Sites	891,480 100%
Estimated Deaths						
			Males	Females		
Lung & bronchus	76,650	24%			Lung & bronchus	66,020 23%
Prostate	31,620	10%			Breast	41,760 15%
Colon & rectum	27,640	9%			Colon & rectum	23,380 8%
Pancreas	23,800	7%			Pancreas	21,950 8%
Liver & intrahepatic bile duct	21,600	7%			Ovary	13,980 5%
Leukemia	13,150	4%			Uterine corpus	12,160 4%
Esophagus	13,020	4%			Liver & intrahepatic bile duct	10,180 4%
Urinary bladder	12,870	4%			Leukemia	9,690 3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,460 3%
Brain & other nervous system	9,910	3%			Brain & other nervous system	7,850 3%
All Sites	321,670	100%			All Sites	285,210 100%

Παράγοντες Κινδύνου

Στον καρκίνο του πνεύμονα, η καπνιστική συνήθεια παραμένει ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου (14).

Ο Π. Ο. Υ. υπολογίζει πως το 48% των ανδρών και το 10% των γυναικών παγκοσμίως, είναι καπνιστές. Μελέτες αποδεικνύουν πως οι γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν Ca πνεύμονα εξαιτίας του καπνίσματος (15). Άλλοι παράγοντες κινδύνου προκύπτουν από περιβαλλοντικές και επαγγελματικές συνθήκες. Αναλυτικότερα, λαμβάνεται υπόψιν η γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού, η κοινωνική και οικονομική κατάσταση του ατόμου, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η έκθεση σε ουράνιο, ράδιο και ραδόνιο, καθώς επίσης και η επαγγελματική έκθεση σε ασβέστιο, αρσένιο, κάδμιο, νικέλιο και άλλα καρκινογόνα στοιχεία (16).

Συνήθως προσβάλλονται οι ηλικιακές ομάδες ανδρών και γυναικών άνω των 70 ετών, καθώς η μέση ηλικία διάγνωσης για το Ca πνεύμονα είναι τα 70 έτη και η μέση ηλικία θανάτου τα 72 έτη (17).

Τέλος, χρόνια νοσήματα όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ. Α. Π.), ειδικά στους άνδρες (18), το Άσθμα (19), και ο Ιός Η. Ρ. V. (Human Papilloma Virus) (20), έχουν όλα συσχετισθεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του πνευμονικού καρκίνου. (βλ. Πιν. 3).

Πιν. 3. Παράγοντες κινδύνου (1)

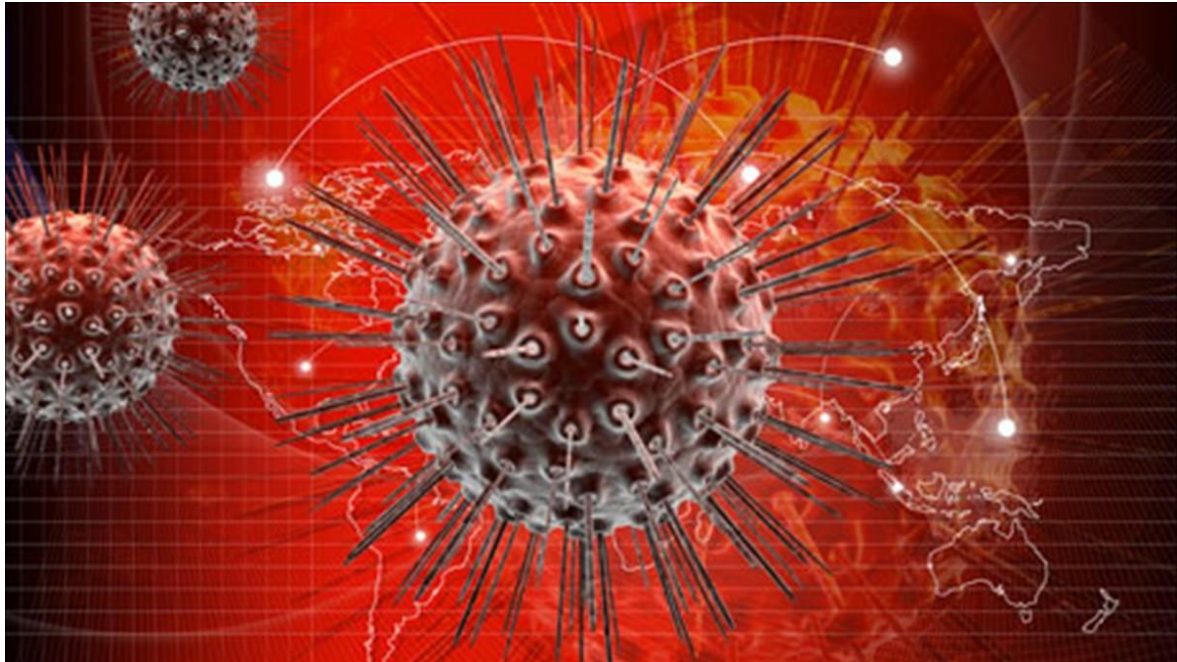
Risk category	Definition
High	<ul style="list-style-type: none">• Smoking history: ≥ 30 pack-years• Current smoker or stopped within past 15 yr• Ages 55-74 yr OR ≥ 50 years of age, ≥ 20 pack-years, and 1 additional risk factor
Moderate	<ul style="list-style-type: none">• Smoking: ≥ 20 pack-year history (or second-hand smoke exposure)• Age ≥ 50 yr• No additional risk factors
Low	<ul style="list-style-type: none">• < 50 yr AND/OR• Smoking: < 20 pack-year history
Additional risk factors ^a	<ul style="list-style-type: none">• Documented radon exposure• Occupational exposure (silica, cadmium, asbestos, arsenic, beryllium, chromium, diesel fumes, nickel, coal smoke, soot)• Cancer history (lung, lymphomas, head and neck, or other smoking related cancers)• Chronic lung disease (COPD or pulmonary fibrosis)• Second-hand smoke exposure

Κλινική εικόνα – Συμπτωματολογία της νόσου

Τα συμπτώματα που εκδηλώνονται στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι μη ειδικά και μπορεί να πιστοποιούν την ύπαρξη κι άλλων παθήσεων από το αναπνευστικό σύστημα.

Συχνότερα συμπτώματα που οδηγούν σε περαιτέρω εξετάσεις του ασθενούς είναι:

- βήχας, επίμονος >2 έως 3 εβδομάδες ή σταδιακά επιδεινούμενος,
- συριγμός κατά την ήρεμη εισπνοή και εκπνοή,
- αιμόπτυση,
- βράγχος φωνής,
- αίσθημα δυσφορίας ή πόνου στο θώρακα,
- απώλεια βάρους,
- δυσκαταποσία,
- απώλεια όρεξης,
- επίμονες λοιμώξεις του αναπνευστικού,
- πυρετός.



Εικ. 1. Καρκινικό κύτταρο (21)

Διάγνωση της νόσου

Η διαγνωστική αξιολόγηση των ασθενών με υποψία για καρκίνο του πνεύμονα, περιλαμβάνει βιοψία ιστού (ιστολογικός τύπος), σταδιοποίηση, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των μεταστάσεων και τέλος έλεγχο της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς (functional status) (22).

Όταν υπάρχει εκδήλωση καρκίνου στον πνεύμονα **παράλληλα** με την εκδήλωση καρκίνου και σε κάποιον άλλο ιστό (Πολλαπλός πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα, MPLC), τότε είναι δύσκολο να διακριθεί εάν ο καρκίνος στον πνεύμονα είναι πρωτοπαθής ή μεταστατικός (23).

Προκειμένου να δοθεί απάντηση στο προηγούμενο ερώτημα είναι απαραίτητος ο έλεγχος εξειδικευμένων μοριακών βιοδεικτών που θα καθορίσουν τη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στους δύο καρκίνους (23). Στις περιπτώσεις ασθενών με MPLC, η κλινική (clinical staging) και παθολογική (pathology staging) ταξινόμηση, η διάγνωση και η θεραπευτική προσέγγιση στους συγκεκριμένους ασθενείς περιορίζονται από μόνα τους (23).

Η αρχική αξιολόγηση της νόσου βασίζεται στο ιστορικό, στη φυσική εξέταση και στις εργαστηριακές εξετάσεις. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν την ανάγκη διενέργειας προ-συμπτωματικού ελέγχου για Ca πνεύμονα, σε άτομα με ιστορικό κληρονομικότητας (24).

i)Εργαστηριακές Εξετάσεις

Οι Εργαστηριακές Εξετάσεις που διενεργούνται για τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα είναι εξής:

- **Ακτινογραφία Θώρακα (Ro)**, για να διαπιστωθεί μεταξύ άλλων η συγκέντρωση υγρού στους πνεύμονες καθώς και όγκοι (καλοήθεις ή κακοήθεις) του μεσοθωρακίου. Η ακτινογραφία θώρακος ωστόσο δεν αποτελεί λεπτομερή εξέταση και δίνει μόνο γενικές αλλαγές στο μέγεθος και στο σχήμα των οργάνων.
- **Αξονικές Τομογραφίες**, για έλεγχο της νόσου στον πνεύμονα ή επέκτασης αυτής σε άλλα σημεία του σώματος.
 1. **Υπολογιστική Τομογραφία (CT)**, απεικονίζει με ακρίβεια αιμοφόρα αγγεία, μαλακούς ιστούς και οστά σε διάφορα σημεία του σώματος, εντοπίζοντας σημεία μαζών ή όγκων κατά τη διάγνωση ενδεχόμενου καρκίνου και επίσης ελέγχει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας που εν προκειμένω ακολουθείται.
 2. **Μαγνητική Τομογραφία (MRI)**, για τη διερεύνηση ανατομικών περιοχών του σώματος. Όταν διενεργείται στο μεσοθωράκιο δίνει πληροφορίες για τα μεγάλα αγγεία του, τους μαλακούς ιστούς και τους λεμφαδένες που υπάρχουν στην περιοχή.
- **Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET SCAN)**, εξειδικευμένη εξέταση για την επέκταση κακοήθειας σε όλο το σώμα με έγχυση ραδιοσημασμένης γλυκόζης στο αίμα. Η τυχόν καθήλωσή της σε διάφορα σημεία του σώματος υποδηλώνει την ύπαρξη καρκινικών κυττάρων στα σημεία αυτά.
- **Βρογχοσκόπηση** (κατά την οποία γίνεται λήψη δείγματος ιστού ή λεμφαδένα με λεπτή βελόνη (F. N. A.) και βιοψία αυτού για τον καθορισμό του ιστολογικού τύπου του καρκίνου
- **Θωρακοσκόπηση**, χειρουργική επεμβατική εξέταση για την αφαίρεση ιστού από την ύποπτη αλλοίωση ή τους λεμφαδένες και την περαιτέρω ιστολογική εξέταση
- **Σπινθηρογράφημα οστών (Scanning)**, διαγνωστική εξέταση για έλεγχο της επέκτασης της νόσου στα οστά
- **Παρακέντηση θώρακα**, για την αφαίρεση πλευριτικού υγρού και την ανίχνευση καρκινικών κυττάρων.

- **Κυτταρολογική εξέταση πτυέλων**, για τον έλεγχο στο μικροσκόπιο και τον εντοπισμό καρκινικών κυττάρων.

Οι δύο τελευταίες εξετάσεις ταυτοποιούν κυτταρολογικά τον όγκο.

Μετά τη διάγνωση, η τεκμηρίωση της ύπαρξης πιθανών μεταστάσεων γίνεται κυρίως με το σπινθηρογράφημα των οστών και με την υπολογιστική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET SCAN).

Αφού γίνει ο απαραίτητος απεικονιστικός έλεγχος εν συνεχεία διενεργείται βιοψία. Κατά την ιστολογική εξέταση των τεμαχίων ιστού από την ύποπτη αλλοίωση του πνεύμονα ή τον λεμφαδένα διεξάγεται μοριακός έλεγχος και ανοσοϊστοχημεία. Στο μοριακό έλεγχο εξετάζονται συγκεκριμένα γονίδια, πρωτεΐνες ή άλλα μόρια, ενώ στην ανοσοϊστοχημεία, με την ιστολογική ταυτοποίηση της νόσου, καθορίζεται ο τύπος του καρκίνου (25).

ii) Τύποι Καρκίνου

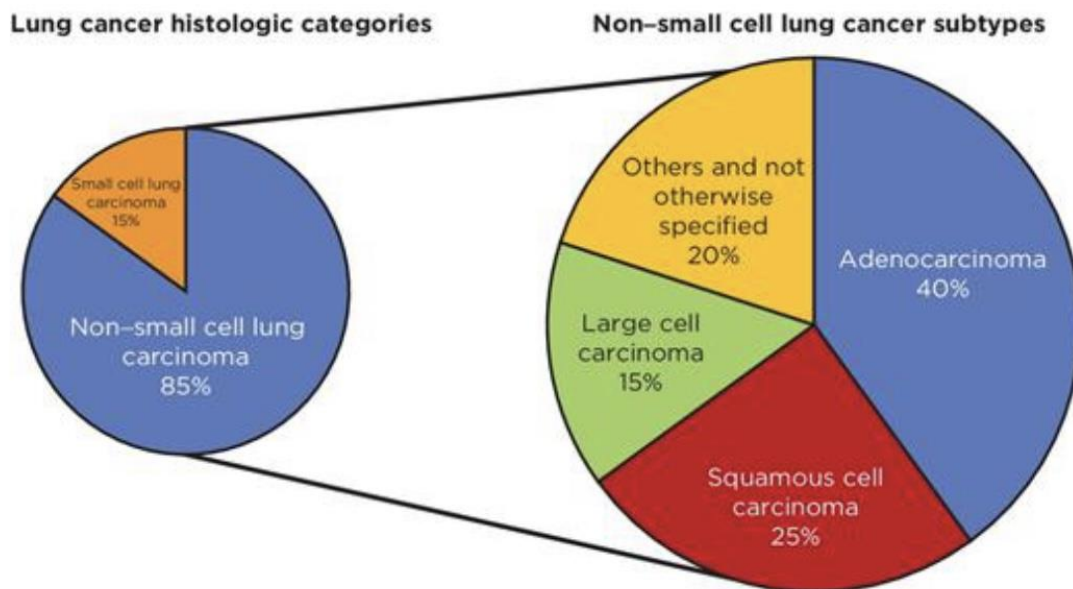
Βάσει της ιστολογικής ταυτοποίησης διακρίνουμε 2 βασικούς τύπους καρκίνου του πνεύμονα:

- ❖ **Μη Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)**
- ❖ **Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (SCLC)**

Ο πρώτος (NSCLC) τύπος αποτελεί το 80-85% των πνευμονικών νεοπλασιών. Ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, το 25-30% είναι πλακώδη καρκινώματα, το 40% είναι αδενοκαρκινώματα (10% έως 25% βρογχοκυψελιδικά, 10% έως 15% μεγαλοκυτταρικά και 10% άλλου τύπου) και τέλος το 10-15% είναι νευροενδοκρινείς όγκοι με χαρακτηριστικό αντιπρόσωπο το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα. (βλ. Πιν. 4)

Ο SCLC τύπος αποτελεί το 15-20% των πνευμονικών καρκινωμάτων, είναι νευρογενούς προέλευσης και πρόκειται για γενικευμένη νόσο, η οποία κατά κανόνα δεν αντιμετωπίζεται χειρουργικά (26).

Πιν. 4. NSCLC & SCLC κατηγοριοποίηση βάσει ιστολογικού τύπου (1)



Η διαδικασία ελέγχου επέκτασης της νόσου τοπικά ή σε άλλα σημεία του σώματος ονομάζεται Σταδιοποίηση και καθορίζει το εκάστοτε στάδιο του καρκίνου στον πνεύμονα.

Σταδιοποίηση της νόσου

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα είναι το θεμέλιο στο οποίο βασίζονται η πρόγνωση και η λήψη των αποφάσεων για τη διαχείριση του ασθενή (27).

Συγκεκριμένα η σταδιοποίηση της νόσου αποτελεί τη βάση για τον σχεδιασμό της θεραπείας. Η σταδιοποίηση επίσης καθορίζει την πρόγνωση και το προσδόκιμο επιβίωσης, ενώ παράλληλα συγκρίνει τα ερευνητικά δεδομένα και αποτελέσματα για την διεκπεραίωση κλινικών μελετών (28).

Το Σύστημα Σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα στηρίζεται στην ταξινόμηση των παραγόντων TNM όπου,

T: πρωτοπαθής όγκος, (primary tumor)

N: επιχώριοι λεμφαδένες, (regional lymph nodes)

M: απομακρυσμένες μεταστάσεις, (distant metastasis)

Η Σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα βασίζεται στην 8^η έκδοση που θεσπίστηκε τον Ιανουάριο του 2017 από το Διεθνή Οργανισμό Μελέτης του Καρκίνου του Πνεύμονα (AJCC) (29), (βλ. Πιν. 5).

Πιν. 5 Σταδιοποίηση-Υποκατηγορίες (30)

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IB	IIIA	IIIB
T3	T3	IB	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

i) Σταδιοποίηση κατά T

T0: δεν ανιχνεύεται ο πρωτοπαθής όγκος

Tis: in situ καρκίνωμα

T1: όγκος < 3 cm στη μέγιστη διάσταση, περιβάλλεται από υγιή πνεύμονα και δεν προσβάλλει τον κύριο βρόγχο

Υποκατηγορίες του T1

- ✓ **T1a:** όγκος < 2 cm στη μέγιστη διάσταση
- ✓ **T1b:** όγκος > 2 cm & <3 cm στη μέγιστη διάσταση

T2: όγκος > 3 cm & < 7 cm

Υποκατηγορίες του T2

- ✓ **T2a:** όγκος 3 cm & ≤ 5 cm
- ✓ **T2b:** όγκος > 5 cm & < 7 cm

T3: όγκος > 7 cm ή

- Όγκος που βρίσκεται σε κύριο βρόγχο σε απόσταση < 2 cm από την κύρια τρόπιδα η οποία είναι ελεύθερη νεοπλασίας
- Όγκος που προκαλεί ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα
- Συνυπάρχει ξεχωριστός όζος / όζοι στον ίδιο λοβό
- Όγκος που διηθεί το μεσοθωρακικό υπεζωκότα
- Όγκος που διηθεί το θωρακικό τοίχωμα
- Όγκος που διηθεί το τοιχωματικό περικάρδιο
- Όγκος που διηθεί το διάφραγμα
- Όγκος που διηθεί το φρενικό νεύρο

T4: όγκος οποιουδήποτε μεγέθους. Διηθεί οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- i. Μεσοθωράκιο
- ii. Καρδιά
- iii. Τραχεία
- iv. Τα μεγάλα αγγεία
- v. Οισοφάγος
- vi. Τρόπιδα
- vii. Σπονδυλικό σώμα
- viii. Παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο

ii) Σταδιοποίηση κατά N

Nx: χωρίς εκτίμηση επιχώριων λεμφαδένων

N0: χωρίς μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες

N1: μετάσταση σε ομόπλευρους περιβρογχικούς ή / και σύστοιχους πυλαίους λεμφαδένες και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες

N2: μετάσταση σε ομόπλευρους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ή / και υποτροπιδικούς λεμφαδένες

N3: μετάσταση σε ετερόπλευρους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, ετερόπλευρους πυλαίους, σύστοιχους ή ετερόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες

iii) Σταδιοποίηση κατά M

Mx: δεν εκτιμάται απομακρυσμένη μετάσταση

M0: χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση

M1: απομακρυσμένη μετάσταση

Υποκατηγορίες του M1

M1a: ξεχωριστό οζίδιο – οζίδια σε ετερόπλευρο λοβό, όγκος με υπεζωκοτικά οζίδια ή κακοήγη πλευριτική (περικαρδιακή) συλλογή

M1b: μια απομακρυσμένη εξωθωρακική μετάσταση

M1c: πολλαπλές εξωθωρακικές μεταστάσεις

Παρακάτω παρουσιάζονται ενδεικτικά τα Στάδια:

Στάδιο 0 TisN0M0

Στάδιο IA T1aN0M0

T1bN0M0

Στάδιο IB T2aN0M0

T2bN0M0

Στάδιο IIA T1aN1M0

T1bN1M0

T2aN1M0

T2b N1M0

Στάδιο IIB T2b N1M0

T3N0M0

Στάδιο IIIA T1a,bN2M0

T2a,bN2M0

T3N1M0

T3N2M0

T4N0M0

T4N1M0

Στάδιο IIIB T0-4N3M0

T4N2M0

Στάδιο IV T0-4N0-3M1a

T0-4N0-3M1b

Τα ανωτέρω απεικονίζονται στον Πίνακα 6.

Πιν. 6 (31)

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>	<i>M1a</i>	<i>M1b</i>	<i>M1c</i>
<i>T1a</i>	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<i>T1b</i>	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<i>T1c</i>	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<i>T2a</i>	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<i>T2b</i>	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
<i>T3</i>	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
<i>T4</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Σημειώνεται πως η χειρουργική επέμβαση ως μέσο θεραπευτικής αντιμετώπισης για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ενδείκνυται στα παρακάτω στάδια:(32)

- IA, IB
- IIA, IIB
- IIIA (μερικοί ασθενείς)
- IIIB (T4N0M0)

ενώ από τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα:(33)

- T1-2N0M0

iv) Χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς όγκου (T-Tumor)

Οι πληροφορίες που παρέχει η παραπάνω ταξινόμηση ορίζουν τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου. Για το λόγο αυτόν ως:

- TX: χαρακτηρίζεται ο πρωτοπαθής όγκος που δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί ή να εντοπισθεί μέσω απεικονιστικών μεθόδων ή βρογχοσκόπησης
- T0: δεν ανιχνεύεται πρωτοπαθής όγκος
- Tis (in situ): χαρακτηρίζεται από την απουσία διήθησης ιστών
- T1: ο όγκος έχει μέγεθος < 3 cm T1a < 1 cm
 - T1b > 1 cm & < 2 cm
 - T1c > 2 cm & < 3 cm
- T2: ο όγκος έχει μέγεθος > 3 cm & < 5 cm και συνοδεύεται από ένα εκ των χαρακτηριστικών όπως αυτά αναφέρονται στα στάδια και εμφανίζονται στη σελίδα 15.

ν) Τύποι Σταδιοποίησης

- **Κλινική Σταδιοποίηση (cTNM, cStage):** καθορίζεται από τη συλλογή κλινικών πληροφοριών για την ορθότερη τελική θεραπεία.
- **Παθολογοανατομική Σταδιοποίηση (pTNM, pStage):** ορίζεται από τις πληροφορίες που εξάγονται από την παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος και των ιστών τα οποία αφαιρέθηκαν από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.
- **Επανασταδιοποίηση (restaging) της νόσου:** προκύπτει από την επανεκτίμηση του ασθενούς ύστερα από την ολοκλήρωση μέρους ή πλήρους της θεραπευτικής αγωγής.
- **Σταδιοποίηση κατά την υποτροπή (recurrence staging) της νόσου.**
- **Σταδιοποίηση κατά την αυτοψία (autopsy staging):** με στόχο κυρίως ερευνητικούς σκοπούς.

Θεραπεία καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα εκδηλώνεται διαφορετικά σε κάθε ασθενή και η πρόγνωση εξατομικεύεται. Για το λόγο αυτό η θεραπεία καθορίζεται από τον υπότυπο (subtype) και τη σταδιοποίηση (staging) της νεοπλασίας (34).

Η απόφαση για το σχεδιασμό και το είδος της θεραπείας που θα εφαρμοστεί, αποτελούν αντικείμενο διαβούλευσης μιας επιτροπής επιστημόνων ειδικών για τον καρκίνο του

πνεύμονα, η οποία χαρακτηρίζεται σαν Πολυεπιστημονική Θεραπευτική Ομάδα (Π. Θ. Ο.)

(35). Η σύνθεση της ΠΘΟ αποτελείται από:

- πνευμονολόγους,
- θωρακοχειρουργούς,
- παθολόγους-ογκολόγους,
- παθολογοανατόμους (με εξειδίκευση στη μελέτη για τα συγκεκριμένα παρασκευάσματα),
- ακτινολόγους (ειδικούς στην απεικόνιση των πνευμόνων),
- ιατρούς εξειδικευμένους στην παροχή φροντίδας σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα,
- ψυχολόγους,
- νοσηλευτές με ειδικές γνώσεις παροχής Νοσηλευτικής Φροντίδας σε ασθενείς με νεοπλασία στον πνεύμονα (35).

Η χειρουργική θεραπευτική αντιμετώπιση ενδείκνυται απόλυτα σε πρωτοπαθείς καρκίνους του πνεύμονα πρώιμου σταδίου, ειδικά στο NSCLC (2).

Οι διαθέσιμες χειρουργικές επιλογές ποικίλουν ανάλογα με την ανατομική εντόπιση του όγκου (2).

Ο κίνδυνος των χειρουργικών επεμβάσεων μειώνεται με την πρόοδο στις χειρουργικές τεχνικές (36).

Για τον SCLC η χειρουργική επέμβαση συνήθως δεν ενδείκνυται, γιατί υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να έχουν ήδη δοθεί μεταστάσεις πριν από τη διάγνωση (37). Στην περίπτωση αυτή εφαρμόζονται ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία που συρρικνώνουν τον όγκο και βελτιώνουν συμπτώματα, όπως είναι ο οστικός πόνος και οι αποφράξεις των αεραγωγών (37). Σύμφωνα με τη σχετική διεθνή βιβλιογραφία, η χημειοθεραπεία αποτελεί συνήθως τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του SCLC (37).

Οι θεραπευτικές επιλογές που ισχύουν για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι η Χειρουργική αντιμετώπιση, η Ακτινοθεραπεία, η Χημειοθεραπεία και η Ανοσοθεραπεία.

Συγκεκριμένα, αναφέρονται τα παρακάτω:

A) Χειρουργική Αντιμετώπιση

Για τον NSCLC σε αρχικό στάδιο, οι κύριες χειρουργικές τεχνικές που διενεργούνται είναι οι εξής:

- i. Σφηνοειδής Εκτομή: αφαίρεση ενός μικρού τμήματος του πνεύμονα μέσα στο οποίο εμπεριέχεται ο όγκος.
- ii. Λοβεκτομή: αφαίρεση ενός λοβού του πνεύμονα. Αποτελεί την πλέον συχνή χειρουργική επέμβαση για περιορισμένη νόσο καρκίνου του πνεύμονα. Υπάρχουν περιπτώσεις, όπου ανάλογα με την έκταση της νόσου μπορεί να γίνει και αφαίρεση δύο λοβών (διλοβεκτομή).
- iii. Πνευμονεκτομή: ολική αφαίρεση του ενός πνεύμονα

Μετά την επιτυχή έκβαση της χειρουργικής θεραπευτικής αντιμετώπισης και την εκτίμηση των παραμέτρων των εργαστηριακών εξετάσεων, η ΠΘΟ θα αποφασίσει για την εφαρμογή επικουρικής θεραπείας, εφόσον αυτό κριθεί αναγκαίο. Η επικουρική θεραπεία στοχεύει στην εξάλειψη του κινδύνου τοπικής υποτροπής της νόσου ή απομακρυσμένης μετάστασής της (38).

B) Ακτινοθεραπεία: κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η καταστροφή και υγιών κυττάρων του οργανισμού παράλληλα με τα καρκινικά (39).

Οι συνηθέστερες χρησιμοποιούμενες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές:

- i. **Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D-CRT):** τεχνική κατά την οποία αποτρέπεται η ακτινοβόληση μεγάλων τμημάτων φυσιολογικών ιστών και οργάνων με αποτέλεσμα τη μικρότερη τοξικότητα και εμφάνιση λιγότερων παρενεργειών. Με αυτήν διακρίνονται το μέγεθος, το σχήμα και η θέση του όγκου και των γύρω ιστών, καθώς αποτελεί συνδυασμό της αξονικής τομογραφίας (CT), της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET).
- ii. **Ακτινοθεραπεία καθοδηγούμενη από την απεικόνιση (Image Guided Radiation Therapy – IGRT):** παρέχει τη δυνατότητα να εντοπιστούν τυχόν αλλαγές στο μέγεθος, το σχήμα ή τη θέση του όγκου, ώστε να γίνουν εγκαίρως αλλαγές στο πλάνο της ακτινοθεραπείας, ακτινοβολώντας όσο το δυνατόν λιγότερους φυσιολογικούς ιστούς και με τις ελάχιστες δυνατές παρενέργειες.

- iii. **Ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφούμενης έντασης (Intensity modulated radiation therapy – IMRT):** με την τεχνολογία της προφυλάσσονται τα φυσιολογικά όργανα που βρίσκονται κοντά στον όγκο και τα καρκινικά κύτταρα λαμβάνουν μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας από τους φυσιολογικούς ιστούς αυξάνοντας την πιθανότητα ίασης.
- iv. **Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic Body Radiation Therapy – SBRT):** μη επεμβατική τεχνική ακτινοθεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, η οποία στοχεύει στη θεραπεία όγκων σε περιοχές του σώματος εκτός κρανίου. Για παράδειγμα στα αρχικά στάδια του NSCLC.
- v. **Ακτινοθεραπεία με ιχνηλάτηση (παρακολούθηση του κύκλου της αναπνοής):** κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής αναπνοής η κίνηση του όγκου ακολουθεί την κίνηση του πνεύμονα. Με την τεχνική αυτή παρακολουθώντας την κίνηση του όγκου σε όλες τις φάσεις της αναπνοής, αποδίδουμε ακτινοβολία σε συγκεκριμένη φάση του αναπνευστικού κύκλου επιτυγχάνοντας αφενός την απόδοση υψηλών δόσεων στη νόσο και αφετέρου την αποφυγή άσκοπης ακτινοβόλησης του υγιούς πνευμονικού παρεγχύματος.

Γ) **Χημειοθεραπεία:** στόχος είναι η εξουδετέρωση των καρκινικών κυττάρων ή η αναστολή του πολλαπλασιασμού και κατ' επέκταση η συρρίκνωση του όγκου. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση κυτταροστατικών φαρμάκων όπως η καρβοπλατίνη, η σισπλατίνη, η ετοποσίδη, δοσεταξέλη κ. α. Συνήθως γίνεται και συνδυασμός τους ανάλογα με τις ενδείξεις (40). Ο ρόλος της χημειοθεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων της νόσου και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, διότι επηρεάζει άμεσα το προσδόκιμο ζωής (40). Ιδιαίτερα για ασθενείς που διαγνώστηκαν με SCLC, η χημειοθεραπεία αποτελεί την θεραπευτική επιλογή πρώτης και δεύτερης γραμμής στους συγκεκριμένους ασθενείς (37).

Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα, αποτελεί και η Ανοσοθεραπεία. Ειδικότερα για τον NSCLC, κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες η εφαρμογή της Ανοσοθεραπείας εμφανίζει πλεονεκτήματα εξατομικευμένης ιατρικής παρέμβασης, ανάλογα με το ιστορικό του κάθε ασθενή, σε σύγκριση με τα χημειοθεραπευτικά σχήματα (41).

Ακόμη, σύμφωνα με τη σχετική διεθνή βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι η εφαρμογή της χημειοθεραπείας αυξάνει την ανταπόκριση του όγκου στο ανοσοθεραπευτικό σχήμα που θα επιλεγεί (42). Παράλληλα σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται η πλήρης αντικατάσταση της χημειοθεραπείας από στοχευμένη ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με NSCLC (41).

Δ) Ανοσοθεραπεία: στόχος της Ανοσοθεραπείας είναι, είτε η ενίσχυση, είτε η τροποποίηση της φυσιολογικής ανοσιακής απάντησης του οργανισμού απέναντι σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (43), (44). Με την ανοσοθεραπεία χρησιμοποιούνται ειδικοί φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι κυτταροβασικές θεραπείες και τα εμβόλια. Οι προαναφερόμενοι φαρμακευτικοί παράγοντες χαρακτηρίζονται στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία σαν αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) (45).

Στη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση χορηγούνται φάρμακα των οποίων η δράση ασκείται στην επιφάνεια κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως είναι τα T-λεμφοκύτταρα και με τον τρόπο αυτό ελέγχονται οι πρωτεΐνες που παράγονται στα συγκεκριμένα σημεία της κυτταρικής επιφάνειας (46).

Σκοπός της χορήγησης των προαναφερόμενων φαρμάκων είναι να ελεγχθεί η καταστολή της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, που επιβάλλεται εξαιτίας της σύνθεσης του καρκινικού κυττάρου με το σημείο ελέγχου (46).

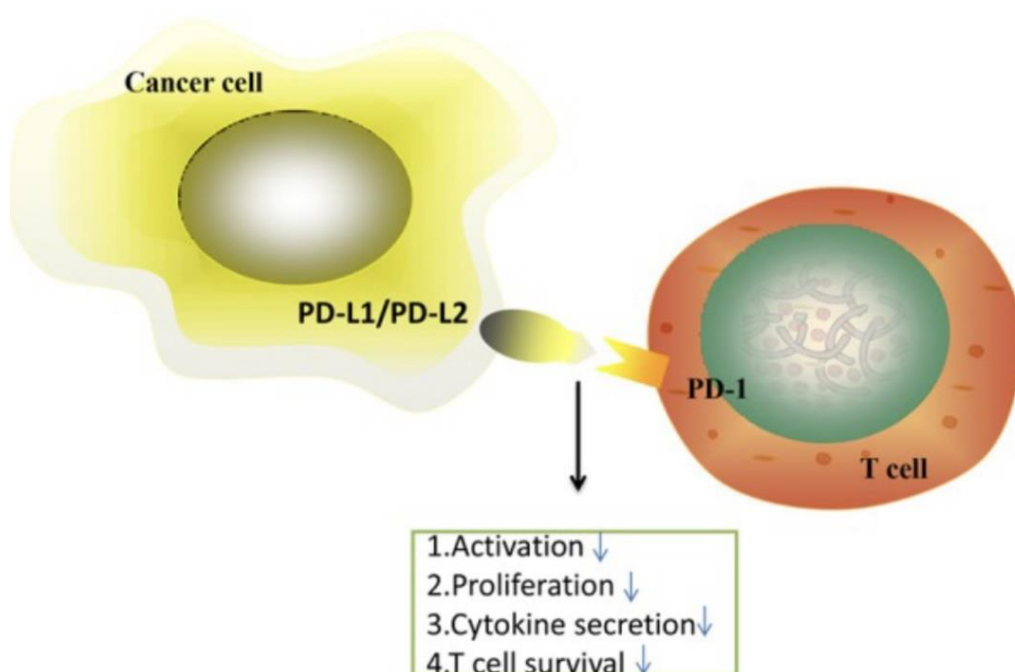
Επιπροσθέτως, στην Ανοσοθεραπεία τα μονοκλωνικά αντισώματα συνδέονται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων και τα στοχοποιούν, δίνοντας με τον τρόπο αυτό στο ανοσοποιητικό σύστημα τη δυνατότητα να αναγνωρίσει και να εξουδετερώσει τα καρκινικά κύτταρα (46). Παραδείγματα μονοκλωνικών αντισωμάτων που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι το nivolumab (47), το pembrolizumab (48), το atezolizumab (49) κ. α.

i) **Μονοπάτι PD-1/PD-L1**

Για τη στοχευμένη θεραπεία που ακολουθείται στον καρκίνο του πνεύμονα έχουν βρεθεί μηχανισμοί με τους οποίους το αμυντικό σύστημα του ατόμου, τα λεμφοκύτταρα δηλαδή, επανενεργοποιούν την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η θεραπεία ανοσοαποκλεισμού του προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1) και του συνδέτη του PD-L1 αποτελεί μια

υποψήφια εξατομικευμένη θεραπεία για τον SCLC (50) και για το NSCLC(51). Αυτό το μονοπάτι θανάτου PD-1/PD-L1 είναι από τις πιο πρόσφατες και σημαντικές ανακαλύψεις για την επεξήγηση της συγκεκριμένης ενεργοποίησης, καθώς και για το σχεδιασμό των φαρμάκων των οποίων η δραστηριότητα καλύπτει ένα ευρύ φάσμα τύπων καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του πνεύμονα (52).

Οι παρενέργειες στον ασθενή είναι ελάχιστες και ήπιες. Το μεγάλο μειονέκτημα όμως στην Ανοσοθεραπεία είναι το υψηλό κόστος των φαρμάκων γεγονός το οποίο περιορίζεται με τη χρησιμοποίηση ουσιών, τους λεγόμενους βιοδείκτες, οι οποίοι ανιχνεύονται είτε στην βιοψία ιστού, είτε στο αίμα. Οι βιοδείκτες καθοδηγούν με την παρουσία τους την Π. Θ. Ο. για το αν ο ασθενής χρήζει να αντιμετωπιστεί με ανοσοθεραπεία κι αν αυτή η επιλογή θα είναι προς όφελός του, περιορίζοντας έτσι τις επιπλέον δαπάνες. Στον καρκίνο του πνεύμονα ο βιοδείκτης που σήμερα ερευνούν εντατικά οι επιστήμονες είναι ο συνδέτης PD-L1 που προβλέπει την αποτελεσματικότητα των αναστολέων PD-1/PD-L1 (53) (βλ. Εικ. 2).



Εικ. 2(54). Ο άξονας PD-1/PD-L1 αναστέλλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την κυτταροτοξική έκκριση μέσα στα καρκινικά κύτταρα.

Τέλος, στις στοχεύουσες θεραπείες μια ακόμα κατηγορία νέων φαρμάκων προκαλεί την επιθυμητή αύξηση στο προσδόκιμο ζωής των ασθενών κατά περίπτωση. Πρόκειται για παράγοντες των οποίων η χορήγηση γίνεται με τέσσερις τρόπους:

- i. Ενδοφλέβια,
- ii. Ενδοκυστικά,
- iii. Υποδόρια,
- iv. Per os (δια της στοματικής οδού).

Στοχεύουν σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις «οδηγούς» οι οποίες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα, ακόμα και σε νεαρά άτομα που είναι μη καπνιστές (55). Οι συχνότερες είναι οι μεταλλάξεις στα γονίδια EGFR (56), ALK (57), BRAF (58), ROS-1 (59) και MET (60), των οποίων η παρουσία πιστοποιεί τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Απαραίτητος θεωρείται πλέον ο μοριακός έλεγχος ασθενών με μεταστατική νόσο, ιδίως για τον τύπο του αδενοκαρκινώματος, καθώς αλλάζει η θεραπευτική αντιμετώπιση.

Εγκεκριμένα φάρμακα για κάθε μετάλλαξη και δεδομένα από μελέτες, έχουν δείξει σημαντική ανταπόκριση του οργανισμού στη θεραπεία, καθώς και μακροχρόνια επιβίωση συγκριτικά με την κλασσική χημειοθεραπεία (61).

ii) Διάρκεια και Συχνότητα χορήγησης ανοσοθεραπευτικού σχήματος
Η συχνότητα και η διάρκεια χορήγησης ανοσοθεραπείας εξαρτάται από:

- ✓ Το βαθμό με τη σταδιοποίηση και τον τύπο του καρκίνου
- ✓ Το είδος του θεραπευτικού σχήματος
- ✓ Την ανταπόκριση του ασθενούς (κλινική και εργαστηριακή εικόνα σε αυτήν)

iii) Τύποι Ανοσοθεραπείας

- **Ενεργητική Ανοσοθεραπεία:** τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή μπορούν να αναγνωρίσουν και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα, π. χ. εμβόλια.
- **Παθητική Ανοσοθεραπεία:** ενεργοποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα αυτό να εντοπίζει και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα, π. χ. αναστολείς των σημείων ελέγχου.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί και ο συνδυασμός της χρησιμοποίησης στερεοτακτικής χημειοθεραπείας λόγω συνεργικής δράσης ειδικά για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (62).

Επιπλοκές Θεραπειών

1) Επιπλοκές μετά από εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος

Μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας στους χειρουργημένους από καρκίνο του πνεύμονα ασθενείς, είναι οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις.

Η αρχική αιτία θανάτου μετά από εκτομή (ολική ή μερική) του πνεύμονα είναι η πνευμονία με συχνότητα 1,4-2,5% (63).

Η δεύτερη συχνότερη λοίμωξη είναι το εμπύημα το οποίο κυμαίνεται από 0,3-7,4% (64).

Επίσης σε ποσοστό 0,3-7,9% μπορεί να εμφανιστεί λοίμωξη στη χειρουργική τομή, ενώ οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (τραχειοβρογχίτιδα, βρογχίτιδα) εμφανίζονται στους χειρουργημένους ασθενείς σε ποσοστά μεταξύ 5,3-24% (65). Σπανιότερες μετεγχειρητικές λοιμώξεις είναι η βακτηριαμία και η ουρολοίμωξη (66), (67).

Ακόμη, οι λοιμώξεις μετά από χειρουργική εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος παρουσιάζουν και τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια νοσηλείας για τους συγκεκριμένους ασθενείς (63). Συγκεκριμένα, ο χρόνος νοσηλείας στους ασθενείς αυτούς κυμαίνεται από 6 έως 11 ημέρες (63).

Κατά τη διάρκεια της προαναφερόμενης νοσηλείας ο ασθενής χρήζει ανάγκης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής για τουλάχιστον 48 ώρες, ενώ παράλληλα είναι πιθανό να εμφανιστούν επιπλοκές όπως η παρατεταμένη διαφυγή αέρα, η υπεζωκοτική συλλογή, η πνευμονική εμβολή και πνευμοθώρακας (63).

2) Επιπλοκές μετά από Χημειοθεραπεία

Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που ακολουθούν ως θεραπευτική οδό τη χημειοθεραπεία πρέπει να χρήζουν αποχής από αυτή κατά διαστήματα, ώστε να έχουν την ικανότητα να αναρρώνουν χωρίς παρενέργειες. Ωστόσο αυτές υπάρχουν. Οι πιο συχνές είναι η ναυτία κι ο έμετος, η απώλεια του τριχωτού της κεφαλής, η ξηροστομία, καθώς και μικρά έλκη στην στοματική κοιλότητα εξαιτίας της χρήσης των κυτταροτοξικών φαρμάκων (68), (69).

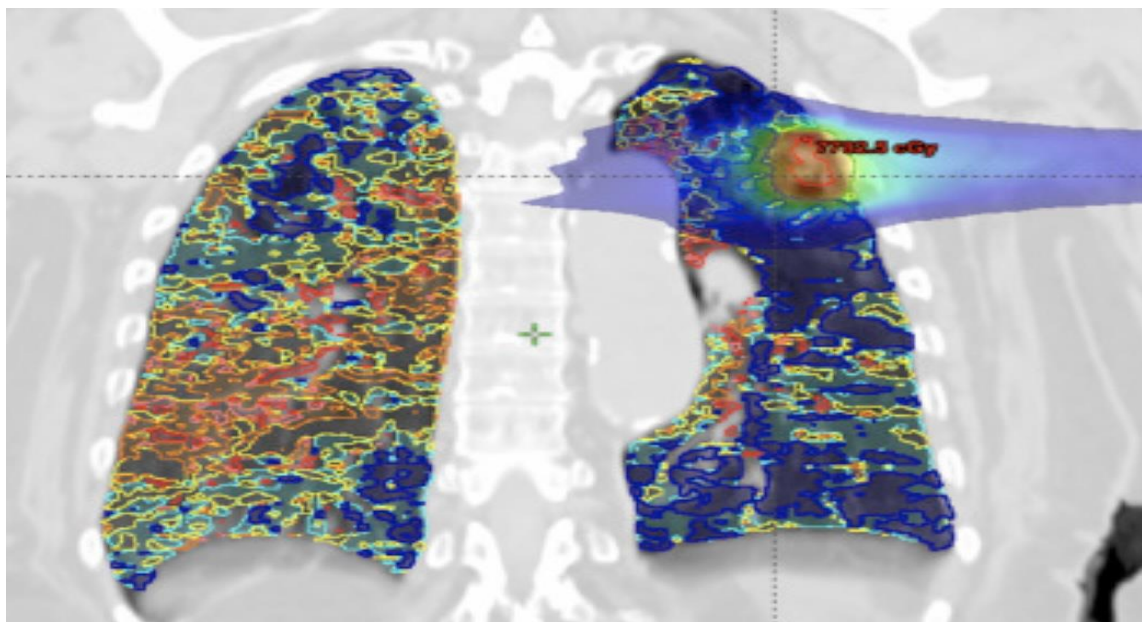
Εν συνέχεια, λόγω της χημειοθεραπείας μπορεί να εμφανιστούν κόπωση και καταβολή δυνάμεων με επακόλουθο τη μείωση στην καθημερινή δραστηριότητα (70).

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, ενώ παρενέργειες παρουσιάζονται και από το γαστρεντερικό σύστημα με κύριες εκδηλώσεις τη δυσκοιλιότητα και τις διαρροϊκές κενώσεις (70).

Στις επιπλοκές της χημειοθεραπείας συμπεριλαμβάνεται και η θρομβοεμβολική νόσος (71). Η νόσος αυτή συνδυάζεται κυρίως με το SCLC (71). Για την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου επί εδάφους καρκίνου του πνεύμονα ενοχοποιούνται οι παρακάτω εξής παράγοντες: i) χημειοθεραπεία, ii) θεραπεία με σισπλατίνη, iii) κάπνισμα, iv) εκτεταμένη νεοπλασματική νόσος, v) νεοπλασματική διήθηση της άνω κοίλης φλέβας, vi) πολλαπλές συνοσηρότητες (71).

3) Επιπλοκές Ακτινοθεραπείας

Σε προηγούμενο κεφάλαιο (σελ. 20) αναφέρθηκε ότι εξαιτίας της ακτινοθεραπείας, εκτός από τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφεται και μέρος του συνόλου των υγιών κυττάρων (39). Σε αυτήν ακριβώς την καταστροφή των υγιών κυττάρων οφείλεται η εμφάνιση παρενεργειών στους ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία (39). Ανάμεσα στις χαρακτηριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας συγκαταλέγονται ο πόνος στο στήθος, η δυσκαταποσία, η καταβολή δυνάμεων, η γριππώδης συνδρομή, η ναυτία και ο έμετος (39).



Εικ. 3 (72). Στεφανιαία φέτα που δείχνει Ca πνεύμονα χωρισμένο σε 6 λειτουργικούς υποόγκους με αυξανόμενη περιεκτικότητα σε ιώδιο, σε προγραμματισμένη ακτινοθεραπεία με SBRT.

4) Επιπλοκές και Παρενέργειες Ανοσοθεραπείας

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος εξαιτίας της εφαρμογής της ανοσοθεραπείας, μπορεί να επιφέρει δυσμενείς επιδράσεις στη λειτουργικότητα των φυσιολογικών κυττάρων με αποτέλεσμα την εκδήλωση παρενεργειών (73). Οι προαναφερόμενες παρενέργειες πιθανό να εμφανιστούν είτε κατά τη διάρκεια, είτε κατά το τέλος της ανοσοθεραπείας (73). Η επικινδυνότητα των παρενεργειών αυτών εξαρτάται από το βαθμό ανταπόκρισης του ασθενούς στην ανοσοθεραπεία (73).

Κάτωθι παρατίθενται κατά συστήματα οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας:

4. 1 Παρενέργειες από τους πνεύμονες_(74)

- Βήχας παραγωγικός ή μη
- Βήχας διφορούμενος
- Βήχας με ή χωρίς πυρετό
- Αναπνευστική δυσχέρεια
- Θωρακαλγία

4. 2 Παρενέργειες από το μυοσκελετικό σύστημα (75)

- Πόνος (μύες – αρθρώσεις)
- Μούδιασμα των άνω και κάτω άκρων
- Μυϊκή αδυναμία - εξάντληση

4. 3 Παρενέργειες από το πεπτικό σύστημα (76)

- Πόνος στο στομάχι
- Κράμπες
- Κάψιμο στο στομάχι-καούρες
- Ναυτία
- Δυσπεψία
- Διάρροιες

4. 4 Παρενέργειες από το δέρμα_(77)

- Εξανθήματα
- Κνησμός
- Ξηρότητα

- Φυσαλίδες

4. 5 Παρενέργειες από το μεταβολισμό_(78)

- Πυρετός
- Ρίγη
- Κεφαλαλγία
- Έμετος – Ναυτία
- Αδυναμία – Καταβολή δυνάμεων
- Αλλαγές στο βάρος, στη διάθεση
- Αλλαγές στους γλυκαιμικούς δείκτες και στις τιμές πίεσης του αίματος

4. 6 Παρενέργειες γονιμότητας (79)

- Πρώιμη εμμηνόπαυση
- Αστάθεια ή διακοπή της έμμηνου ρύσεως στις γυναίκες
- Μειωμένη ποιότητα σπέρματος αναφορικά με τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων

4. 7 Οφθαλμικές παρενέργειες_(80)

- Ερυθρότητα ματιών
- Θολερότητα ματιών
- Αίσθημα καύσου στα μάτια
- Εκκρίσεις
- Κνησμός και ερεθισμός ματιών
- Ευαισθησία στο φως

4. 8 Γενικευμένο άλγος_(81)

- Οστών
- Σπλάχνων
- Νευροπαθητικό άλγος

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Ο σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι ο ενδεδειγμένος έλεγχος της συμβολής του Εργαστηρίου του Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής, τόσο για τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, όσο και για την παρακολούθηση της κλινικής πορείας των συγκεκριμένων ασθενών στα διάφορα στάδια, οι οποίοι έχουν τεθεί υπό θεραπευτική αγωγή.

Συγκεκριμένα, η χειρουργική εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος προσφέρει την καλύτερη δυνατή επιλογή ίασης, επιδιώκοντας με τον προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό έλεγχο την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών εξαιτίας της επέμβασης, τη μέγιστη δυνατή βελτίωση της μετεγχειρητικής λειτουργικής κατάστασης (αναπνευστικές εφεδρείες) και τέλος την αύξηση του προσδόκιμου ζωής σε αυτούς τους ασθενείς.

Κατά την αξιολόγηση των υποψηφίων προς χειρουργείο, λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη οι προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές τιμές των παραμέτρων που εκτιμούν την αναπνευστική λειτουργία και την ικανότητα άσκησης, διότι ο ρόλος τους είναι σημαντικός στον σχεδιασμό του πλάνου της χειρουργικής επέμβασης.

Η διεκπεραίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης γίνεται βάσει κατευθυντήριων γραμμών, καθώς και από τους αλγόριθμους δοκιμών ύστερα από συγκεκριμένες οδηγίες, συντονίζοντας έτσι την αξιολόγηση του ασθενούς από επιστήμονες ειδικούς στον καρκίνο του πνεύμονα.

Υλικό και Μεθοδολογία

Για τη συγγραφή της παρούσης διπλωματικής εργασίας χρησιμοποιήθηκε η σχετική διεθνής βιβλιογραφία των τελευταίων 20 ετών (01/01/2002 έως και 10/06/2022). Η επιλογή των άρθρων έγινε από τις Διεθνείς Βάσεις Δεδομένων (Data Bases) PubMed και Scopus. Η αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας έγινε και ολοκληρώθηκε στο Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης (Ε. Κ. Τ.) από ειδικό information specialist, σύμφωνα με τις λέξεις κλειδιά (key words) που του παρατέθηκαν.

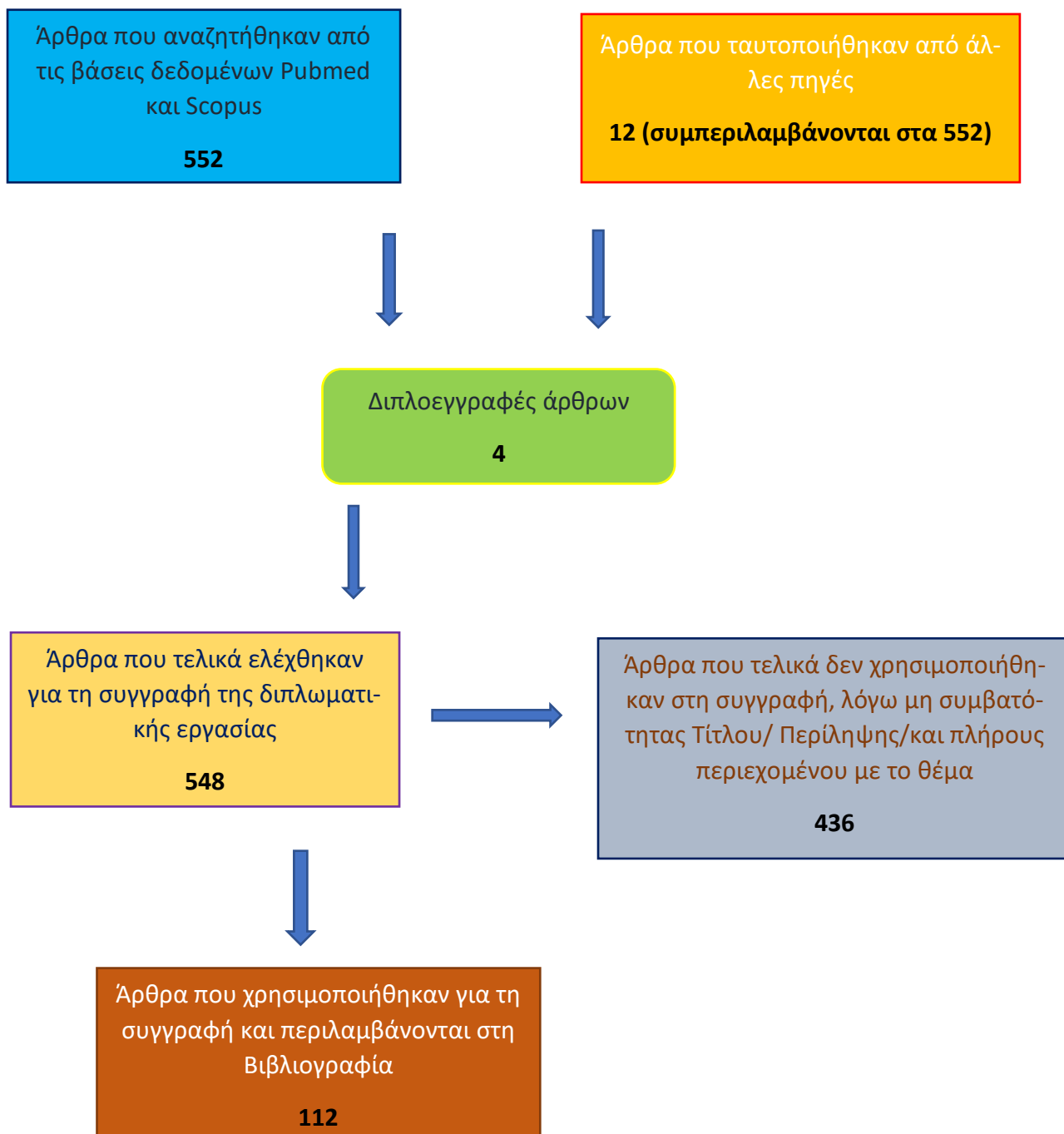
Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των άρθρων στη συγγραφή τόσο του Γενικού όσο και του Ειδικού Μέρους, παρατίθενται ως εξής:

Γενικό Μέρος/key words: Lung Neoplasms, Drug therapy, Radiotherapy, Surgery, Survival rate and Complications, Surgical Treatment, Immunotherapy, Chemotherapy, Epidemiology, Signs and Symptoms

Ειδικό Μέρος/Key words: 6MWT, Shuttle test, CPET, Pimax, Pemax, DLco, RV, FRC, TLC, FEV1, PEF, Respiratory Function tests, Lung Neoplasms, FEF, FVC, TiffenEAU ratio

Συνολικά προέκυψαν **548** διεθνή άρθρα (αγγλική βιβλιογραφία). Για τη συγγραφή του τόμου επιλέχθηκαν τελικά **112** άρθρα. Η επιλογή έγινε σύμφωνα με τον Τίτλο του άρθρου (Title), την Περίληψη (Abstract), καθώς και το πλήρες περιεχόμενο του άρθρου (Full-text). Η διαδικασία της επιλογής των άρθρων αποτυπώνεται σε Ειδικό Διάγραμμα (Flow Chart) σελ. 33.

Διάγραμμα Ροής (Flow Chart) αναζήτησης άρθρων



Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των πλέον σημαντικών μελετών που προέκυψαν από την αναζήτηση της σχετικής Διεθνούς Βιβλιογραφίας και τα οποία αφορούν στη Χειρουργική Θεραπευτική Αντιμετώπιση του Καρκίνου του Πνεύμονα και στη συμβολή του Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, συνοψίζονται και περιγράφονται εν συντομία στον Πίνακα 7.

Πιν. 7: Περιγραφή των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την συγγραφή της Διπλωματικής Εργασίας

Luiz Eduardo Fonteles Ritt, et al. 2021	Μελέτη σε 171 ασθενείς με Ca πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες 6MWST και καρδιοπνευμονικής άσκησης από την οποία προέκυψε μια εξίσωση πρόβλεψης της VO_{2max} βάσει των αποτελεσμάτων
A. Brunelli, et al. 2009	Η Ευρωπαϊκή Αναπνευστική Εταιρεία (ERS) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Θωρακοχειρουργικής (ESTS) οριστικοποιούν τις κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα σε ένα λειτουργικό αλγόριθμο, για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε υποψήφιους προς εκτομή, ασθενείς με Ca πνεύμονα
Jaume Canet, et al. 2010	Μελέτη σε 2464 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις σε 59 νοσοκομεία. Εντοπίστηκαν επτά ανεξάρτητοι ενδεικτικοί παράγοντες κινδύνου μεταξύ των οποίων και ο προεγχειρητικός κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου. Στόχος η βελτίωση της φροντίδας των ασθενών.
Harun Taşkin PT, MSc, et al. 2020	Μελέτη σε 40 άτομα αποδεικνύει πως δοκιμασίες άσκησης των αναπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια φυσιοθεραπείας μετά από πνευμονική εκτομή μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην ισχύ των αναπνευστικών μυών, στην ικανότητα άσκησης και στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο

Av. Καλλιάνος, et al. 2014	Ρόλος της δοκιμασίας της καρδιοπνευμονικής άσκησης (CPET) ως μια από τις προεγχειρητικές δοκιμασίες που προτείνονται σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που έχουν προγραμματιστεί για πνευμονική εκτομή
Hiren J Mehta, et al. 2011	Ο κίνδυνος μετεγχειρητικής νοσηρότητας δεν είναι ασήμαντος με 30% έως 40) επίπτωση μετεγχειρητικών επιπλοκών και 1 % έως 5% συχνότητα διεγχειρητικής θνησιμότητας
Naohiro Kobayashi, et al. 2017	Διερεύνηση της μακροχρόνιας πνευμονικής λειτουργίας μετά από εκτομή πνεύμονα και συμπεράσματα
Peter J Mazzone, 2010	Αξιολόγηση ασθενών για πνευμονική εκτομή με τη χρήση των αλγόριθμων δοκιμών που παρέχονται από τις κατευθυντήριες γραμμές με σκοπό τον προσδιορισμό των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων κινδύνων από εκτομή
Hidemitsu Suzuki, et al. 2010	Μελέτη για την πιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων στην μετεγχειρητική πνευμονική λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ
Sun HyE Shin, et al. 2021	Μελέτη που ενισχύει τα πλεονεκτήματα της διακοπής καπνίσματος σε ασθενείς με ΧΑΠ που πρόκειται να χειρουργηθούν για καρκίνο του πνεύμονα
Yael Mauer, 2020	Διαχείριση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που πάσχουν από άσθμα και η ευεργετική λήψη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών φαρμάκων 1 έως 4 εβδομάδες πριν τη χειρουργική εκτομή
Gennaro Liccardi, et al. 2012	Βιβλιογραφική ανασκόπηση με σκοπό την επαρκή κλινική και λειτουργική αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας και του ελέγχου του άσθματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούν γενική αναισθησία

Y. Vinogradskiy, et al. 2017	Αναδρομική μελέτη για την αξιολόγηση της πιθανότητας των περιεγχειρητικών επιπλοκών και τη μακροπρόθεσμη δυσλειτουργικότητα των ασθενών μετά από εκτομή λόγω διαταραχών της πνευμονικής λειτουργίας
Meredith K Ford, et al. 2010	Συστηματική ανασκόπηση για την πρόβλεψη περιεγχειρητικών καρδιακών επιπλοκών και θνησιμότητας από τον αναθεωρημένο δείκτη καρδιακού κινδύνου (RCRI) στις εκτομές πνεύμονα
Αφροδίτη Κ Μπούτου, et al. 2020	Ανασκόπηση στην οποία τονίζεται η κλινική χρησιμότητα της εξέτασης CPET σε ασθενείς με ΧΑΠ που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπευτικές παρεμβάσεις
Xi Guo, et al. 2014	Η συμβολή της προεγχειρητικής τιμής της FVC ως προγνωστικός δείκτης για τη μακροχρόνια επιβίωση μετά από εκτομή πνεύμονα
Hyung Jun Park, et al. 2020	Ανάλυση δεδομένων για την αξία της προεγχειρητικής σπιρομέτρησης για την πρόβλεψη του μετεγχειρητικού κινδύνου σε χειρουργικές επεμβάσεις άνω κοιλίας και θώρακα
Florian von Groote-Bildlingmaier, et al. 2011	Άρθρο που εξετάζει τα τρέχοντα πρότυπα προεγχειρητικής αξιολόγησης για την αποφυγή μόνιμης αναπνευστικής αναπηρίας από εκτομή σε ασθενείς με ανεπάρκεια αναπνευστικών εφεδρειών
Mark K Ferguson, et al. 2012	Η διαχυτική ικανότητα (DLco) των πνευμόνων μελετάται ως προγνωστικός δείκτης επιπλοκών μετά την εκτομή για καρκίνο του πνεύμονα και δίνει πληροφορίες για τη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών
Michele Salati, 2016	Η καρδιολογική αξιολόγηση, η δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας και η δοκιμασία καρδιοπνευμονικής άσκησης αποτελούν το τρίπτυχο της προεγχειρητικής λειτουργικής εκτίμησης πριν την εκτομή του πνεύμονα
Brian K Bevacqua, 2015	Οι υπάρχουσες πνευμονικές παθήσεις των ασθενών με Ca πνεύμονα, επιδρούν στις μετεγχειρητικές νοσηρότητες. Στο άρθρο τονίζεται η σημασία λήψης λεπτομερούς ιστορικού και

	φυσικής κατάστασης, καθώς και επιλεγμένες εργαστηριακές και διαγνωστικές εξετάσεις ως ένας ασφαλής προεγχειρητικός έλεγχος
Salama S, et al. 2022	Άρθρο στο οποίο προτείνονται μεμονωμένες και συνδυασμένες παράμετροι πνευμονικής λειτουργικότητας για την εκτίμηση του χειρουργικού κινδύνου
Lee W Jones, et al. 2010	Μελέτη σε 398 ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και αφορά στην προγνωστική σημασία της προεγχειρητικής καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (VO_{2max})
M. Licker, et al. 2011	Μελέτη στην οποία εντοπίζονται παράγοντες πρόβλεψης μετεγχειρητικής καρδιοπνευμονικής νοσηρότητας σε ασθενείς με τιμές ppo FEV1 < 80%, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασία καρδιοπνευμονικής άσκησης (CPET)
David L. , et al. 2022	Μελέτη για τον προσδιορισμό της λειτουργικής ικανότητας του πνεύμονα, με τη συμβολή της CPET, ιδιαίτερα σε άτομα με χρόνια αναπνευστική νόσο

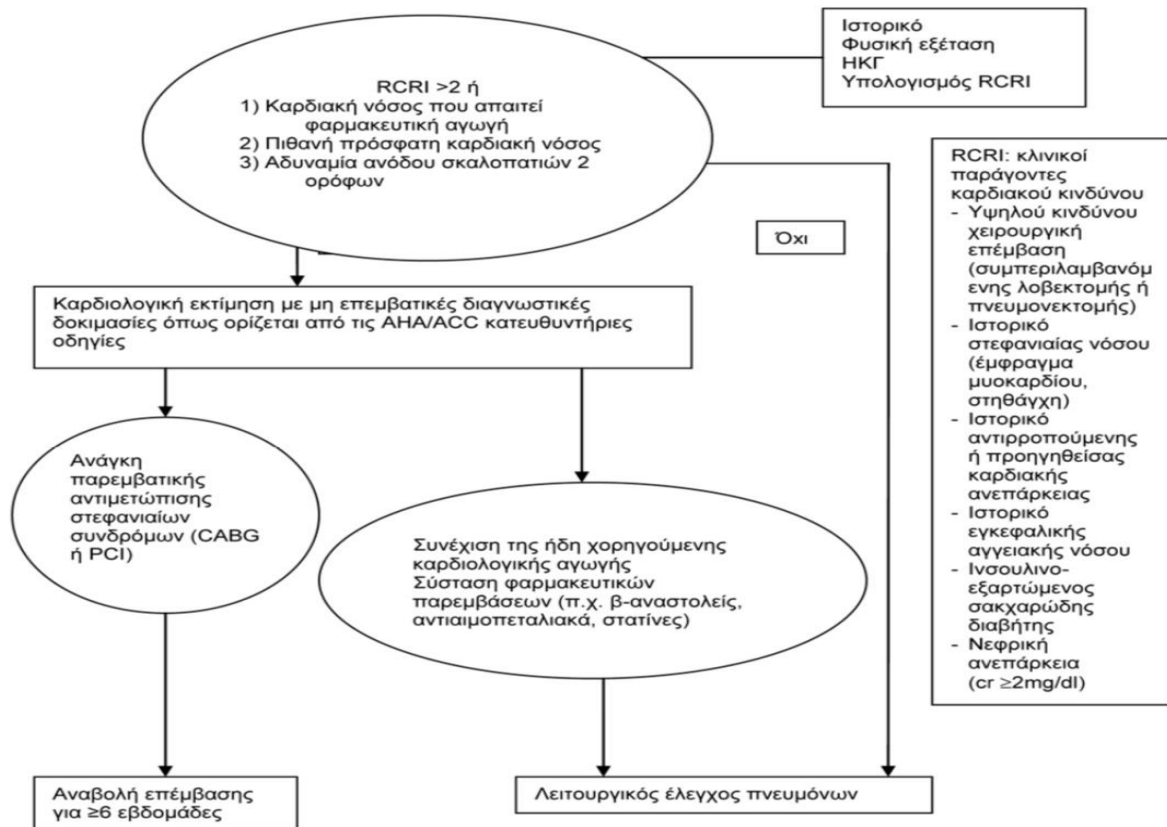
Συζήτηση

Η χειρουργική εκτομή παραμένει σύμφωνα με τις μελέτες και τη βιβλιογραφία των τελευταίων 20 ετών, η πλέον ενδεδειγμένη μέθοδος για την αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα, ειδικά του μη μικροκυτταρικού καρκίνου (NSCLC) όταν αυτός βρίσκεται σε πρώιμα στάδια. Ο τρόπος ζωής του ασθενούς στις περισσότερες περιπτώσεις δυσχεραίνει τη λήψη της ορθής απόφασης για την αντιμετώπιση του.

Κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση λαμβάνονται υπόψιν η υψηλή πιθανότητα εμφάνισης των περιεγχειρητικών επιπλοκών καθώς και η πιθανότητα εμφάνισης μακροπρόθεσμης διαταραχής της αναπνευστικής λειτουργίας στο συγκεκριμένο ασθενή (82). Στην περίπτωση που διαπιστωθεί σημαντικό βαθμό διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας, οι κατάλληλες περιεγχειρητικές θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να μειώσουν σε σημαντικό βαθμό τη νοσηρότητα και τη θνητότητα που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση. Στις παρεμβάσεις αυτές συμπεριλαμβάνονται η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων και η προεγχειρητική σπιρομέτρηση (83). Τονίζεται ότι το κάπνισμα αποτελεί ιδιαίτερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου, αυξάνοντας έτσι περαιτέρω τον επικείμενο περιεγχειρητικό κίνδυνο. Συστήνεται λοιπόν η προεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργίας του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού συστήματος. Για να αποκλειστούν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι επικίνδυνες αρρυθμίες κι ο αιφνίδιος θάνατος, θα πρέπει να γίνεται στον υποψήφιο προς χειρουργείο ασθενή, λήψη λεπτομερούς ιστορικού, φυσική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα και εκτίμηση της αναθεωρημένης κλίμακας του υφιστάμενου καρδιακού κινδύνου (Revised Cardiac Risk Index ή RCRI), όπως παρατίθεται στον πίνακα 8 (84).

Ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν, συστήνεται αυστηρά πλήρης προεγχειρητικός λειτουργικός έλεγχος του καρδιαγγειακού συστήματος (85).

Πιν. 8 (84). Αλγόριθμος για την καρδιακή εκτίμηση πριν από την χειρουργική εκτομή του πνεύμονα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα



Η προεγχειρητική κλινική εκτίμηση συμπεριλαμβάνει επίσης το λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής και τη δοκιμασία της καρδιοπνευμονικής κόπωσης (CPET). Στόχοι του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής είναι η εκτίμηση τυχόν αδιάγνωστων πνευμονικών νόσων, η αξιολόγηση του διεγχειρητικού κινδύνου σε σύγκριση με τα πιθανά οφέλη που προκύπτουν από το χειρουργείο, ο σχεδιασμός της περιεγχειρητικής φροντίδας του ασθενούς και τέλος η πρόβλεψη της μετεγχειρητικής αναπνευστικής λειτουργίας.

Η διενέργεια του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής απαιτείται σε κάθε περίπτωση ασθενούς υποψηφίου προς κάθε είδους εκτομής (πνευμονεκτομή/λοβεκτομή/δिलοβεκτομή/σφηνοειδής εκτομή) του πνευμονικού παρεγχύματος. Οι ενδείξεις αυτής της διενέργειας εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και από το είδος της χειρουργικής επέμβασης που πρόκειται να πραγματοποιηθεί. Τέτοιες ενδείξεις είναι η καπνιστική συνήθεια, η συνυπάρχουσα πνευμονική νόσος, όπως για παράδειγμα Χ. Α. Π. / εμφύσημα καθώς και η προχωρημένη ηλικία (86).

Οι προαναφερθείσες εξετάσεις και ο υπολογισμός των τιμών των παραμέτρων, διενεργούνται στο εργαστήριο Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής τόσο στην καθημερινή ρουτίνα, όσο και σε επίπεδο διεξαγωγής μελετών για την εύρεση νέων δεδομένων που αφορούν στην λειτουργικότητα του αναπνευστικού συστήματος και του πνευμονικού παρεγχύματος.

Παρατίθενται κατωτέρω οι εξετάσεις του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής και τονίζεται ιδιαίτερα η συμβολή ορισμένων εξ αυτών στον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών με καρκίνο στον πνεύμονα. Συγκεκριμένα:

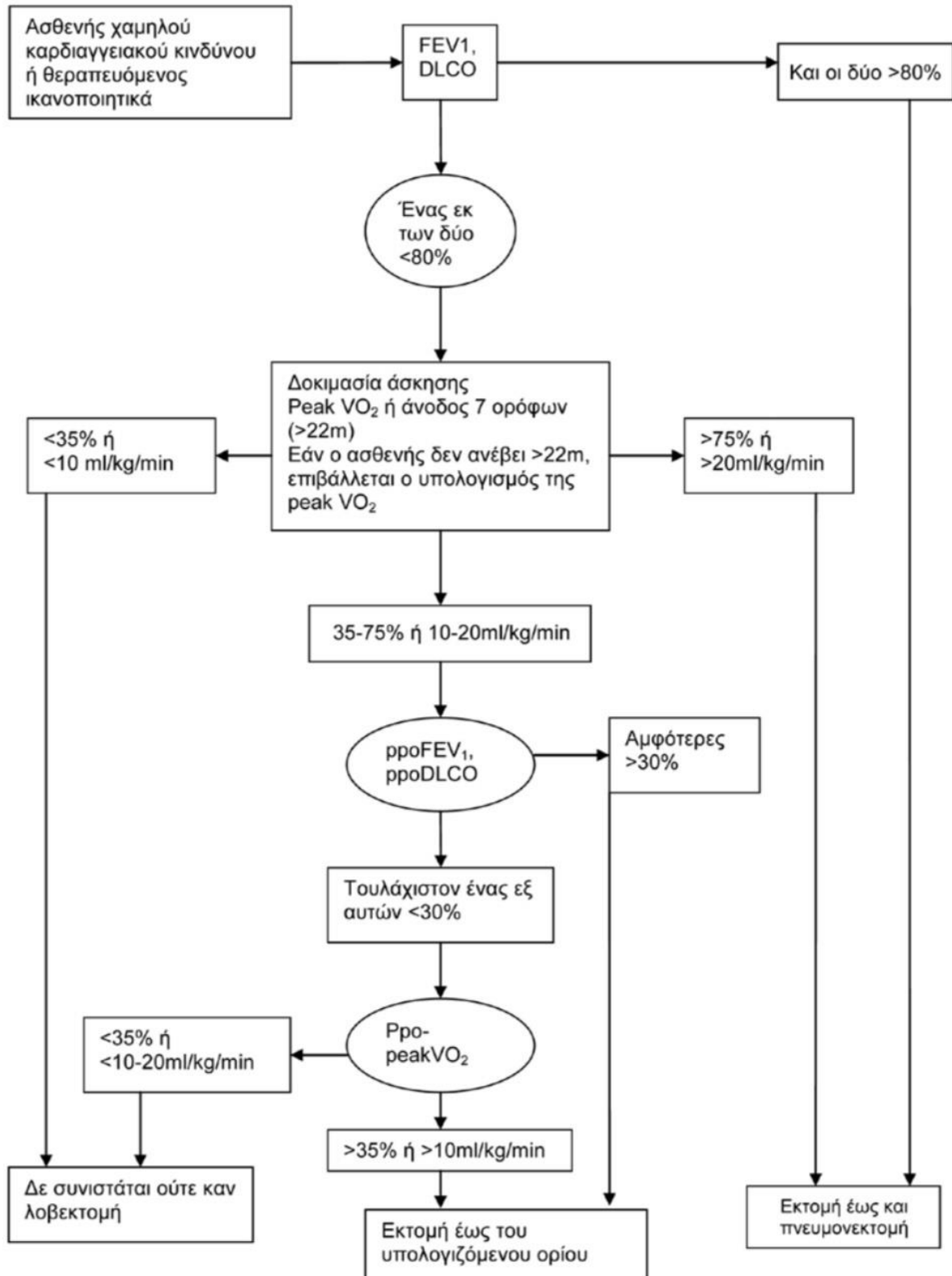
i) FVC (Forced Vital Capacity, Lt), **ii)** FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 sec, Lt), **iii)** FEV1/FVC (Tiffeneau ratio,%), **iv)** FEF25-75% (Forced Expiratory Flow in the middle 50% of the FVC, Lt/sec), **v)** PEF (Peak Expiratory Flow, Lt/sec), **vi)** TLC (Total Lung Capacity, Lt), **vii)** FRC (Functional Residual Capacity, Lt), **viii)** RV (Residual Volume, Lt), **ix)** RV/TLC,(%), **x)** DLCO (Diffusing Capacity of Carbon Monoxide, mmol/kPa. min), **xi)** PEmax (Peak Expiratory Pressure), **xii)** PImax (Peak Inspiratory Pressure), **xiii)** Εργοσπιρομετρία/CPET (Cardio - Pulmonary Exercise Test), **xiv)** Shuttle Test & **xv)** 6MWT (Minutes Walk Time).

Η πρώτη παράμετρος που μετρείται στη σπιρομέτρηση είναι η FVC της οποίας η προεγχειρητική τιμή, όπως επίσης και για την FEV1 και την DLco, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τη μακροχρόνια επιβίωση με φυσιολογικά επίπεδα τιμών >80% επί του προβλεπόμενου (pred%). Η τιμή της FVC δεν είναι μόνο δείκτης της αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά επίσης έχει μεγάλη σημασία και για την πρόβλεψη της επιβίωσης ύστερα από την χειρουργική αφαίρεση του πνευμονικού ιστού (87).

Ακόμη μείζονος σημασίας θεωρούνται οι τιμές της FEV1 και της DLco, καθώς αυτές αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης περιεγχειρητικών επιπλοκών και μετεγχειρητικής θνησιμότητας. Συγκεκριμένα, για να προβούμε σε πνευμονεκτομή η προεγχειρητική τιμή της FEV1 πρέπει να είναι περισσότερο από 2 L/sec, ενώ για την προοπτική της λοβεκτομής η προεγχειρητική τιμή της FEV1 θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 1.5 L/sec για λοβεκτομή (88). Αν οι προεγχειρητικές τιμές των FEV1 και DLco είναι >80% επί των προβλεπόμενων (pred%), τότε η επικείμενη χειρουργική επέμβαση χαρακτηρίζεται από το χαμηλό ρίσκο (low risk).

Τα ανωτέρω συνοψίζονται σε αλγόριθμο που δημοσιεύθηκε και είναι σε ισχύ έως σήμερα από την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (ERS) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Θωρακοχειρουργικής (ESTS) (βλ. Πίνακα 9).

Πιν. 9 (89). Αλγόριθμος για την αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής εφεδρείας πριν από τη χειρουργική εκτομή του πνεύμονα σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα



Το DLco είναι ένας ανεξάρτητος και κλινικά καθοριστικός παράγοντας ένδειξης της μακροχρόνιας επιβίωσης του ασθενούς ύστερα από μείζονα εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος για καρκίνο του πνεύμονα, εύρημα το οποίο δεν είναι ευρέως γνωστό. Η μελέτη της DLco βοηθά στην καλύτερη επιλογή ασθενών υποψηφίων για χειρουργική επέμβαση και στην προσαρμογή της έκτασης του πνευμονικού ιστού που πρόκειται να αφαιρεθεί, όταν αυτό είναι εφικτό, έτσι ώστε να υφίσταται απόλυτη εξισορρόπηση ανάμεσα στον πιθανό μετεγχειρητικό κίνδυνο και στα προσδοκώμενα επιθυμητά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της κλινικής έκβασης (90). Εξετάζοντας πιο ειδικές περιπτώσεις, όπως αυτές κατά τις οποίες στο ιστορικό του ασθενούς συνυπάρχει και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), όταν η τιμή της FEV1 >80% επί του προβλεπόμενου (pre%) τότε υφίσταται μικρός διεγχειρητικός κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών (91). Όταν όμως η προεγχειρητική τιμή της FEV1 <50% επί του προβλεπόμενου (pred%), τότε ο κίνδυνος εμφάνισης διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι από μέτριος έως και αυξημένος (91). Στο σχεδιασμό του πλάνου των θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων, η προεγχειρητική τιμή της FEV1 θα πρέπει να αξιολογείται παράλληλα και με την τιμή της δοκιμασίας της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης (7). Αν σε αυτές τις περιπτώσεις οι προβλεπόμενες μετεγχειρητικές τιμές (predicted postoperative values, ppo) της FEV1 και της DLco είναι η καθεμία ξεχωριστά >60% επί του προβλεπόμενου, τότε η πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι μικρή (5). Εάν όμως η προβλεπόμενη μετεγχειρητική τιμή (ppo%) της DLco <60%, τότε κρίνεται απαραίτητη και η διενέργεια της CPET (5).

Για την προεγχειρητική εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας, αξιολογείται επίσης ο λόγος FEV1/FVC (Tiffenaeu Intex) ο οποίος χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των πνευμονικών όγκων όπως αυτοί διαμορφώνονται μετά το χειρουργείο (92). Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν συνήθως χαμηλή τιμή του δείκτη Tiffenaeu και η συγκεκριμένη πληροφορία είναι πολύ χρήσιμη για τον υπολογισμό της έκτασης του πνευμονικού ιστού που θα πρέπει χειρουργικά να αφαιρεθεί όταν συνυπάρχει καρκίνος του πνεύμονα (92). Παράλληλα θα πρέπει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να εμφανιστούν υψηλές προεγχειρητικές τιμές της παραμέτρου RV/TLC, καθόσον ο πνεύμονας στους συγκεκριμένους ασθενείς μπορεί να είναι εμφυσηματώδης και υπερδιογκωμένος (92). Όταν η προεγχειρητική τιμή του λόγου RV/TLC \geq 40% επί του προβλεπόμενου (pred%), αυτό αποτελεί ένδειξη πιθανότητας εμφάνισης συχνών παροξύνσεων της ΧΑΠ, ενώ παράλληλα αποτελεί και ανεξάρτητο

παράγοντα κινδύνου χρήσιμου στην αξιολόγηση της μετεγχειρητική αναπνευστικής λειτουργικότητας και της θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς (93).

Επίσης υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της διακοπής καπνίσματος πριν από την πραγματοποίηση μιας χειρουργικής επέμβασης και συστήνουν στους καπνιστές, ιδιαίτερα σε αυτούς που παρουσιάζουν διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας, να απέχουν από την καπνιστική τους συνήθεια κατά την προεγχειρητική περίοδο (94).

Αναφορικά με τη χρήση των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων, η σχετική διεθνής βιβλιογραφία μας ενημερώνει ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ που πρόκειται να χειρουργηθούν για καρκίνο του πνεύμονα, αυτά θα πρέπει να χορηγηθούν από 1 έως 4 εβδομάδες πριν από τη χειρουργική εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος. (95, 96) Συγκεκριμένα, μετά από την ολοκλήρωση της χορήγησης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων και πριν από τη χειρουργική επέμβαση, οι τιμές των FEV1 και FVC θα πρέπει να έχουν βελτιωθεί κατά 12% και 200mL, αντίστοιχα και η συμπτωματολογία της ΧΑΠ να έχει σημαντικά υποχωρήσει (96, 97).

Εκτός της σπιρομέτρησης, στις περισσότερες των περιπτώσεων κρίνεται απαραίτητη και η εφαρμογή ειδικών δοκιμασιών άσκησης, με τις οποίες μπορεί να υπολογιστεί η μετεγχειρητική αύξηση της κατανάλωσης του O₂ (98). Παράλληλα με τις ειδικές δοκιμασίες άσκησης μπορεί να αξιολογηθεί με ακρίβεια και η πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών καρδιοπνευμονικών επιπλοκών σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν για καρκίνο του πνεύμονα και θεωρούνται υψηλού κινδύνου (98). Μεταξύ των προαναφερόμενων δοκιμασιών σημαντική είναι η δοκιμασία της καρδιοπνευμονικής άσκησης (CPET) (99). Σκοπός της εξέτασης είναι ο ασθενής με την άσκηση να φέρει σε κατάσταση ολοκληρωτικού στρες το καρδιοπνευμονικό του σύστημα, ώστε να εκτιμηθεί το φυσιολογικό απόθεμα οξυγόνου που θα έχει διαθέσιμο μετά το χειρουργείο (100). Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (maximum oxygen consumption, VO_{2max}) είναι παράμετρος η οποία αξιολογείται ως ένας πολύ ισχυρός προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών, καθώς εκτιμά τη χωρητικότητα των πνευμόνων, όπως αυτές εμφανίζονται κατά την άσκηση (101). Αυτό επιβεβαιώθηκε σε πρόσφατη μελέτη στην οποία η τιμή της VO_{2max} φέρεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τις επιπλοκές τόσο του καρδιαγγειακού όσο και του αναπνευστικού συστήματος (102).

Ασθενείς με προεγχειρητικές τιμές $VO_{2max} < 10 \text{ mL/kg/min}$ ή $VO_{2max} < 15 \text{ mL/kg/min}$ και με ppo τιμές FEV1 και DLco $< 40\%$, διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο να εμφανίσουν περιεγχειρητικό θάνατο και μετεγχειρητικές καρδιοπνευμονικές επιπλοκές. Για το λόγο αυτό πρέπει να τους προσφέρεται εναλλακτική ιατρική αντιμετώπιση (103). Ακόμα κι αν οι υπόλοιποι παράγοντες συνηγορούν υπέρ του χειρουργείου, εφόσον είναι η τιμή της $VO_{2max} > 20 \text{ mL/kg/min}$, τότε μετριάζεται η περιεγχειρητική θνησιμότητα και ο διεγχειρητικός κίνδυνος μειώνοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης αναπνευστικής ανεπάρκειας μετεγχειρητικά και εξασφαλίζοντας τις καλύτερες δυνατές αναπνευστικές εφεδρείες (104). Τιμές της $VO_{2max} \geq 15 \text{ mL/kg/min}$ επιτρέπουν το χειρουργείο με το χαμηλότερο δυνατό ρίσκο (104).

Η CPET είναι μια πολύπλοκη και ακριβή εξέταση, ωστόσο υπάρχουν και δοκιμασίες χαμηλής τεχνολογίας για την αξιολόγηση της φυσικής λειτουργικής κατάστασης του ασθενή πριν την εκτομή. Στο εργαστήριο του Λειτουργικού Ελέγχου της Αναπνοής εκτελείται η εξέταση βάδισης 6 λεπτών (6 Minutes Walk Test ή 6 MWT). Η απόσταση που διανύει ο υποψήφιος ασθενής που πρόκειται να χειρουργηθεί δεν σχετίζεται επακριβώς με την τιμή της VO_{2max} , ειδικά όταν ο συγκεκριμένος ασθενής είναι σε καλή φυσική κατάσταση. Τονίζεται ότι γίνονται διαρκώς μελέτες για να υπάρξει μια σύγκλιση αυτών των δύο παραμέτρων (105). Επιπλέον, αναφέρεται συσχετισμός της εξέτασης 6MWT με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, αλλά λόγω της ανεπάρκειας των αποτελεσμάτων η εξέταση αυτή δε συστήνεται για την ακρίβεια της στον προεγχειρητικό έλεγχο (89).

Ο προεγχειρητικός κορεσμός του οξυγόνου του αίματος μέσω του παλμικού οξυμετρου και η μέτρηση της τιμής SpO_2 απεικονίζει την καρδιοαναπνευστική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Αυξημένος παρουσιάζεται ο κίνδυνος μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών σε τιμές όπου η $SpO_2 < 90\%$ (106).

Επίσης, τα τελευταία έτη μελέτες αποδεικνύουν την αναγκαιότητα της προεγχειρητικής άσκησης των αναπνευστικών μυών, δηλαδή τον υπολογισμό των τιμών της Μέγιστης Εκπνευστικής και Εισπνευστικής Ισχύος τους, P_{Emax} και P_{Imax} αντίστοιχα, οι οποίες σε φυσιολογικές τιμές μειώνουν τις μετεγχειρητικές επιπλοκές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος, δίνοντας θετικά αποτελέσματα (P_{Emax} σε αρρενες $> 60 \text{ cm H}_2\text{O}$ και σε θήλεα $> 32 \text{ cm H}_2\text{O}$ και P_{Imax} για αρρενες και θήλεα $> - 22 \text{ cm H}_2\text{O}$) για τη δύναμη των αναπνευστικών μυών, την ικανότητα άσκησης μετεγχειρητικά και τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ακόμα και 6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο (107).

Μετά από την ενδελεχή και τεκμηριωμένη ανάλυση τόσο του ρόλου του εργαστηρίου του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής όσο και των διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων που εφαρμόζονται στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, είναι σημαντικό να παρατεθούν και ορισμένες πληροφορίες οι οποίες αφορούν αφενός στη συννοσηρότητα του καρκίνου του πνεύμονα με διάφορες άλλες παθολογικές οντότητες, με τις πλέον συχνά εμφανιζόμενες να είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ιδιαίτερα η στεφανιαία νόσος, και αφετέρου στη ποιότητα της ζωής των ασθενών με καρκίνο στον πνεύμονα. Ειδικότερα, φαίνεται ότι για τους ασθενείς με συννοσηρότητα καρκίνου του πνεύμονα και στεφανιαίας νόσου, η ταυτόχρονη (combined) χειρουργική αντιμετώπιση όταν εφαρμόζονται αορτο-στεφανιαία παράκαμψη (Aorto – Coronary Bypass Grafting ή CABG) και λοβεκτομή επί εδάφους πλακωδών (squamous / επιθηλιακών ή επιδερμοειδών) pT1 ή pT2 πνευμονικών καρκινωμάτων, κατέδειξε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών (108). Επιπροσθέτως, τονίζεται ότι σε περίπτωση συννοσηρότητας καρκίνου του πνεύμονα και στεφανιαίας νόσου, η απόφαση για το εάν η χειρουργική αντιμετώπιση των δύο αυτών ξεχωριστών παθολογικών οντοτήτων θα γίνει στην ίδια ή σε διαφορετικές χειρουργικές επεμβάσεις, θα πρέπει να εξατομικεύεται και φαίνεται ότι εξαρτάται από παράγοντες όπως είναι η ηλικία, η προεγχειρητική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς και τέλος ο βαθμός αρτιότητας ως προς την αιματική ροή του στεφανιαίου αρτηριακού δικτύου (108).

Επίσης, ένας άλλος παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι η παρηγορητική φροντίδα (palliative care) (109). Φαίνεται ότι σε ασθενείς με προχωρημένους ή / και ανεγχείρητους βρογχικούς όγκους, μέθοδοι παρηγορητικής θεραπείας όπως είναι η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η βραχυθεραπεία και η κρυοθεραπεία, είτε από μόνες τους είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους, βελτιώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης αλλά και την ποιότητα ζωής σε αυτούς τους ασθενείς (109). Από όλες τις προαναφερόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις, η κρυοθεραπεία (cryotherapy) φαίνεται να εμφάνισε τα καλύτερα αποτελέσματα τόσο για το προσδόκιμο επιβίωσης όσο και για την ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών (109).

Τέλος, στην περίπτωση συννοσηρότητας καρκίνου του πνεύμονα και καρδιακών νοσημάτων, θα πρέπει να γίνει αναφορά και στα καρδιακά μυξώματα, τα οποία συνήθως υπάγονται στους καλοήθεις καρδιακούς όγκους, ειδικά όταν αυτά προπίπτουν στις κοιλίες (110), λόγω του συνδυαστικού κινδύνου των λοιμώξεων και των εμβολικών επεισοδίων που

πολλές φορές αυτά συνεπάγονται (110). Η θεραπευτική αντιμετώπιση των καρδιακών μυξωμάτων, ιδίως όταν αυτά προπίπτουν στις κοιλίες, συνίσταται σε χειρουργική αφαίρεση και σε ταυτόχρονη χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας (110).

Συμπερασματικά, τα άτομα που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου δε χειρουργούνται. Χαρακτηρίζονται λόγω της ανεπάρκειας των αναπνευστικών εφεδρειών, της καρδιοαγγειακής νόσου ή της γενικής αδυναμίας που πιθανόν να έχουν (111). Ωστόσο η πρώτη επιλογή είναι πάντα το χειρουργείο στα αρχικά στάδια του καρκίνου του πνεύμονα με συνεχώς εξελισσόμενες τεχνικές που θεραπεύουν και βελτιώνουν το προσδόκιμο ζωής. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της πνευμονικής εκτομής στην αναπνευστική λειτουργία δεν έχουν επαρκώς αποσαφηνιστεί και σύμφωνα με μελέτες που γίνονται διαρκώς αποδεικνύεται πως η αναπνευστική λειτουργία είναι αναπόφευκτο να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από το είδος της χειρουργικής επέμβασης (112).

Βιβλιογραφία

1. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(10):1563-79.
2. Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019;31(3):303-13.
3. Cancer. Net. Lung Cancer-Non Small Cell:Statistics: ASCO; 2021 [
4. Srisam-Ang K, Podhipak A, Narksawat K, Supaattagorn P, Tipayamongkholgul M. Survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer at Ubon Ratchathani Cancer Center, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2005;36(4):994-1006.
5. Bevacqua BK. Pre-operative pulmonary evaluation in the patient with suspected respiratory disease. *Indian J Anaesth.* 2015;59(9):542-9.
6. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):104-14.
7. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep.* 2016;4(11):37.
8. Organization WH. 2022 [cited 2022 3/02/22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
9. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(3):439-45.
10. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24.
11. Organization WH. cancer today 2020 [cited 2022. Available from: (<http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>).
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
14. Brosseau S, Pluvy J, Soussi G, Zalcman G, Gounant V. [Epidemiology of lung cancer in France and in the world]. *Rev Prat.* 2020;70(8):844-8.
15. MacRosty CR, Rivera MP. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):53-65.

16. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav.* 2006;97(2):313-21.
17. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19.
18. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):285-90.
19. Qu YL, Liu J, Zhang LX, Wu CM, Chu AJ, Wen BL, et al. Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(7):11614-20.
20. Syrjanen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. *Lung.* 1980;158(3):131-42.
21. wikipedia. cancer.
22. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;75(1):56-63.
23. Xue X, Liu Y, Pan L, Wang Y, Wang K, Zhang M, et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer: a systematic review. *J Int Med Res.* 2013;41(6):1779-87.
24. Skrickova J, Nebesky T, Kadlec B, Hejduk K, Majek O, Vasakova M, et al. Lung cancer - diagnosis and early detection. *Klin Onkol.* 2021;34(Supplementum 1):6-19.
25. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):377-407.
26. Barnes H, See K, Barnett S, Manser R. Surgery for limited-stage small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011917.
27. Kutob L, Schneider F. Lung Cancer Staging. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(1):57-71.
28. Abdel-Rahman O. Validation of the prognostic value of new sub-stages within the AJCC 8th edition of non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(11):1414-20.
29. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193-203.
30. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl 2):s41-s6.
31. Moss CW, Wallance PL, Bosley GS. Identification of monounsaturated fatty acids of *Aerococcus viridans* with dimethyl disulfide derivatives and combined gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 1989;27(9):2130-2.
32. Coleman MH, Bueno R. Role of adjuvant chemotherapy in NSCLC (stages I to III). *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(4):757-67.

33. Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1599-622.
34. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):463-73.
35. Latimer KM. Lung Cancer: Clinical Presentation and Diagnosis. *FP Essent.* 2018;464:23-6.
36. Jedlicka V. Surgical treatment of lung cancer. *Klin Onkol.* 2021;34(Supplementum 1):35-42.
37. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):47.
38. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM. Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(3):259-73 e8.
39. Van Roosendaal S, Onghena B, Roosen J, Michielsen B, Wyns K, Mullens S, et al. Recovery of cobal from dilute aqueous solutions using activated carbon-alginate composite spheres impregnated with Cyanex 272. *RSC Adv.* 2019;9(33):18734-46.
40. Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(6):653-60.
41. Gupta K, Uchel T, Karamian G, Loschner A. Pulmonary complications of tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;28:100439.
42. Zouein J, Haddad FG, Eid R, Kourie HR. The combination of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the rational choice. *Immunotherapy.* 2022;14(2):155-67.
43. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(1):17-33.
44. Dalle-Ferrier C, Kisliuk A, Hong L, Carini G, Jr. , Carini G, D'Angelo G, et al. Why many polymers are so fragile: A new perspective. *J Chem Phys.* 2016;145(15):154901.
45. Li B, Chan HL, Chen P. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Curr Med Chem.* 2019;26(17):3009-25.
46. Egri G, Takats A. Monoclonal antibodies in the treatment of lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(4):385-94.
47. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, Zugazagoitia J, Hann CL, de Braud F, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):426-35.

48. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-46.
49. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-39.
50. Saito M, Shiraishi K, Goto A, Suzuki H, Kohno T, Kono K. Development of targeted therapy and immunotherapy for treatment of small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(7):603-8.
51. Khunger M, Jain P, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Stevenson J, et al. Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Treatment-Naive and Chemotherapy-Refractory Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(3):e335-e48.
52. Wang Z, Wu X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker. *Cancer Med*. 2020;9(21):8086-121.
53. Branco A, Melo-Cristino J. Extreme parasitemia in *P falciparum* malaria. *Blood*. 2018;132(8):868.
54. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-42.
55. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*. 2016;102:122-34.
56. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(10):815-34.
57. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2018;9(4):423-30.
58. Zaman A, Wu W, Bivona TG. Targeting Oncogenic BRAF: Past, Present, and Future. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8).
59. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121-6.
60. Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Emerging MET tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(3):229-49.
61. Visconti R, Morra F, Guggino G, Celetti A. The between Now and Then of Lung Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).

62. Lubas MJ, Kumar SS. The Combined Use of SBRT and Immunotherapy-a Literature Review. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(12):117.
63. Torres A. Respiratory infections after lung cancer resection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006;4(5):717-20.
64. Shiono S, Yoshida J, Nishimura M, Hagiwara M, Hishida T, Nitadori J, et al. Risk factors of postoperative respiratory infections in lung cancer surgery. *J Thorac Oncol.* 2007;2(1):34-8.
65. Schussler O, Dermine H, Alifano M, Casetta A, Coignard S, Roche N, et al. Should we change antibiotic prophylaxis for lung surgery? Postoperative pneumonia is the critical issue. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1727-33.
66. Nan DN, Fernandez-Ayala M, Farinas-Alvarez C, Mons R, Ortega FJ, Gonzalez-Macias J, et al. Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. *Chest.* 2005;128(4):2647-52.
67. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(2):247-54.
68. Yoshida K. [Management and types of side effects in chemotherapy for lung cancer]. *Nihon Rinsho.* 2002;60 Suppl 5:384-7.
69. Aiba K, Natori K. [Chemotherapy-induced nausea, vomiting and diarrhea]. *Nihon Rinsho.* 2015;73 Suppl 2:355-9.
70. Slowik-Gabryelska A, Szczepanik A, Kalicka A. [The quality of life after chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients]. *Pol Merkur Lekarski.* 1999;6(31):18-22.
71. Dimakakos E, Livanios K, Gkiozos I, Charpidou A, Ntalakou E, Kainis L, et al. New data for venous thromboembolism in patients with small cell lung cancer: A review. *Phlebology.* 2018;33(8):517-22.
72. Kirkner RM. Texas a Test for Defunding of Planned Parenthood. *Manag Care.* 2017;26(2):17-8.
73. Tadesse BT, Foster BA, Latour E, Lim JY, Jerene D, Ruff A, et al. Predictors of Virologic Failure Among a Cohort of HIV-infected Children in Southern Ethiopia. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(1):60-5.
74. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest.* 2018;154(6):1416-23.
75. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95.

76. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021;17(4):411-24.
77. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(Suppl 1):31-9.
78. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, Bertherat J, Bouillet B, Buffier P, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(2):G1-G18.
79. Choux C, Cavalieri M, Barberet J, Samson M, Bonnotte B, Fauque P, et al. [Immunosuppressive therapy and fertility preservation: Indications and methods]. *Rev Med Interne.* 2018;39(7):557-65.
80. Eikenberry J, Harris A, Torabi R, Lang M, Denney D, Verticchio Vercellin A, et al. Ocular side effects of target therapy and immunotherapy in patients with cutaneous malignant melanoma. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(3):1391-8.
81. Roth P, Winklhofer S, Muller AMS, Dummer R, Mair MJ, Gramatzki D, et al. Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2021;97:102189.
82. Vinogradskiy Y, Jackson M, Schubert L, Jones B, Castillo R, Castillo E, et al. Assessing the use of 4DCT-ventilation in pre-operative surgical lung cancer evaluation. *Med Phys.* 2017;44(1):200-8.
83. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y, et al. Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. *Surg Today.* 2010;40(10):923-30.
84. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med.* 2010;152(1):26-35.
85. Boutou AK, Zafeiridis A, Pitsiou G, Dipla K, Kioumis I, Stanopoulos I. Cardiopulmonary exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease: An update on its clinical value and applications. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2020;40(4):197-206.
86. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(1):97-113.
87. Guo X, Cao H, Xu J, Yu J, Zheng C, Meng L, et al. Forced vital capacity predicts long-term survival for curative-resected NSCLC. *Med Oncol.* 2014;31(9):146.
88. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CF, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):773-82.

89. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009;34(1):17-41.
90. Ferguson MK, Dignam JJ, Siddique J, Vigneswaran WT, Celauro AD. Diffusing capacity predicts long-term survival after lung resection for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(5):e81-6.
91. Park HJ, Kim SM, Kim HR, Ji W, Choi CM. The value of preoperative spirometry testing for predicting postoperative risk in upper abdominal and thoracic surgery assessed using big-data analysis. *J Thorac Dis.* 2020;12(8):4157-67.
92. Albuquerque AL, Nery LE, Villaca DS, Machado TY, Oliveira CC, Paes AT, et al. Inspiratory fraction and exercise impairment in COPD patients GOLD stages II-III. *Eur Respir J.* 2006;28(5):939-44.
93. Shin TR, Oh YM, Park JH, Lee KS, Oh S, Kang DR, et al. The Prognostic Value of Residual Volume/Total Lung Capacity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Korean Med Sci.* 2015;30(10):1459-65.
94. Shin SH, Shin S, Im Y, Lee G, Jeong BH, Lee K, et al. Effect of perioperative bronchodilator therapy on postoperative pulmonary function among lung cancer patients with COPD. *Sci Rep.* 2021;11(1):8359.
95. Mauer Y, Taliercio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(9):569-75.
96. Liccardi G, Salzillo A, Sofia M, D'Amato M, D'Amato G. Bronchial asthma. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(1):30-7.
97. Booth CC. The Stoker Report and the future of Northwick Park. *Lancet.* 1986;1(8477):372-4.
98. David L, Sebastian R, Jana L. Rehabilitation and physical activity of patients with lung cancer. *Klin Onkol.* 2022;35(1):32-7.
99. Salama S, Mohamed-Hussein AA, Magdy DM, Salama A. Cardiopulmonary exercise testing versus pulmonary function test in the assessment of respiratory impairment in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Adv Respir Med.* 2022;90(3):202-10.
100. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J.* 1998;11(1):198-212.
101. Jones LW, Watson D, Herndon JE, 2nd, Eves ND, Haithcock BE, Loewen G, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116(20):4825-32.
102. Licker M, Schnyder JM, Frey JG, Diaper J, Cartier V, Inan C, et al. Impact of aerobic exercise capacity and procedure-related factors in lung cancer surgery. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1189-98.

103. Kallianos A, Rapti A, Tsimpoukis S, Charpidou A, Dannos I, Kainis E, et al. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) as preoperative test before lung resection. *In Vivo*. 2014;28(6):1013-20.
104. Sawabata N, Nagayasu T, Kadota Y, Goto T, Horio H, Mori T, et al. Risk assessment of lung resection for lung cancer according to pulmonary function: republication of systematic review and proposals by guideline committee of the Japanese association for chest surgery 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(1):14-21.
105. Ritt LEF, Darze ES, Feitosa GF, Porto JS, Bastos G, Albuquerque RBL, et al. The Six-Minute Step Test as a Predictor of Functional Capacity according to Peak VO₂ in Cardiac Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(5):889-95.
106. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338-50.
107. Taskin H Pt M, Telli Atalay O Pt P, Yuncu GM, Taspinar B Pt P, Yalman AP, Senol HM. Postoperative respiratory muscle training in addition to chest physiotherapy after pulmonary resection: A randomized controlled study. *Physiother Theory Pract*. 2020;36(3):378-85.
108. Bablekos GD, Analitis A, Michaelides SA, Charalabopoulos KA, Tzonou A. Management and postoperative outcome in primary lung cancer and heart disease co-morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2016;4(11):213.
109. Zoganas L, Bablekos G, Maiwand M, Charalabopoulos A, Andronadi V, Batistatou A, et al. Quality of life survey and palliative care in lung cancer patients. *Hippokratia*. 2006;10(4):163-6.
110. Karachalios G, Bablekos G, Karachaliou I, Zoganas L, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Left atrial myxoma prolapsing into the left ventricle. Case report and review of the literature. *Chemotherapy*. 2004;50(6):297-301.
111. Mehta HJ, Ross C, Silvestri GA, Decker RH. Evaluation and treatment of high-risk patients with early-stage lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):783-97.
112. Kobayashi N, Kobayashi K, Kikuchi S, Goto Y, Ichimura H, Endo K, et al. Long-term pulmonary function after surgery for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(5):727-32.

