

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I KIRURGJISË**

**REZULTATET E TRAJTIMIT KIRURGJIKAL TË  
KANCERIT PULMONAR: VLERËSIMI PROGNOSTIK  
SIPAS KLASIFIKIMIT TË RI TNM**

**Disertacion  
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

**DOKTOR**

**Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Perlat Kapisyzi  
Disertanti: Ilir Skënduli**

**TIRANË 2022**

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË**



**UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË**

**DISERTACION  
I PARAQITUR NGA  
Z. Ilir SKËNDULI**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

**DOKTOR**

**SPECIALITETI: KIRURGJI**

**TEMA: “REZULTATET E TRAJTIMIT KIRURGJIKAL TË KANCERIT  
PULMONAR: VLERËSIMI PROGNOSTIK SIPAS KLASIFIKIMIT TË RI TNM”**

**MBROHET NË DATË: ...../.....2022. PARA JURISË:**

1. ....KRYETAR
2. ....ANËTAR (OPONENT)
3. ....ANËTAR (OPONENT)
4. ....ANËTAR
5. ....ANËTAR

## ***Parathënie***

*Trajtimi kirurgjik për NSCLC është një fushë gjithnjë në zhvillim fokusuar në trajtimin e një kanceri që vazhdon të jetë i lartë vdekshmërisë. Inputi multidisiplinor është thelbësor në këta pacientë të cilët shpesh mund të kenë komorbiditete të rëndësishme mjekësore dhe paraqitjet dhe kurset e komplikuar të sëmundjeve. Në vazhdim kërkimi kirurgjik fokusohet në teknikat minimale invasive që nuk sakrifikojnë efikasitetin onkologjik dhe integrimin e sigurt të kirurgjisë me trajtime të tjera. Rezekcioni i plotë kirurgjik i NSCLC vazhdon të ofrojë mundësinë më të mirë për kurim ose kontroll lokal dhe rajonal të sëmundjes, dhe me komplikacione minimale. Sëmundshmëria e lidhur me rezeksionin kirurgjik është reduktuar.*

## **Falenderime**

Falenderoj udhëheqësin shkencor Prof. Dr. Perlat Kapisyzi për ndihmën në të gjitha etapat e studimit.

Falenderoj familjen time për mbështetjen dhe kurajon për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor.

## **Shkurtesa**

NSCLC	Non-small cell lung cancer
BMI	Body Mass Index
TNM	Tumour, Node, Metastasis
HR	Hazard ratio
CI	Confidence interval
FEV1	Forced expiratory volume in one second
PET	Positron emission tomography
VATS	Video assisted thoracoscopic surgery

## Përmbajtja

<i>Parathënie</i> .....	iii
Falenderime.....	iv
Shkurtesa.....	v
I HYRJE.....	x
1.0 Kancerin e Pulmonit me qeliza jo të vogla (NSCLC).....	x
1.1 Incidenca dhe Mortaliteti .....	x
1.2 Epidemiologjia .....	xi
1.3 Statistika ndërkombëtare .....	xi
1.4 Shpërndarja sipas gjinisë dhe moshës .....	xii
2.0 Anatomia .....	xiii
3.0 Tipet e Tumoreve .....	xiii
3.1 Klasifikimi Qelizor dhe Molekular i NSCLC .....	xiii
3.2 Karcinoma me qeliza skuamoze.....	xiv
3.3 Adenokarcinoma .....	xiv
3.4 Tumoret neuroendokrine .....	xv
4.0 Patogjeneza.....	xv
5.0 Faktorët e riskut.....	xvi
6.0 Skrimi.....	xvii
7.0 Shenja dhe simptoma .....	xvii
8.0 Diagnoza.....	xviii
8.1 Ekzaminimet.....	xix
9.0 Stadifikimi.....	xix
10.1 Kirurgjia .....	xx
10.1.1 Simptoma për shkak të tumorit primar.....	xx
10.2 Simptoma për shkak të përhapjes lokale .....	xxi
10.3 Simptoma sipas lokalizimit të kancerit .....	xxi
10.4 Stadifikimi.....	xxiii
10.4.1 Përfshirja e tumorit primar (T) bëhet si më poshtë.....	xxiii
10.4.2 Përfshirja e limfonodujve (N) klasifikohet si më poshtë.....	xxiv
10.4.3 Përhapja e metastazave (M) klasifikohet si më poshtë.....	xxiv
11.0 Konsiderata të trajtimit.....	xxiv
11.1 Trajtimi emergjent.....	xxvi
11.2 Trajtimi kirurgjikal.....	xxvi
11.3 Vlerësimi preoperator.....	xxvii

11.4 Lobektomia dhe pneumonektomia .....	xxvii
11.5 Wedge rezeksion/ sublobar .....	xxvii
11.6 Kirurgjia torakoskopike e asistuar me video (VATS).....	xxviii
11.7 Limfadenektomia mediastinale .....	xxviii
12.0 Vlerësimi postoperator dhe komplikacionet .....	xxviii
13.0 Menaxhimi sipas stadeve .....	xxix
14.0 Kemioterapia neoadjuvante.....	xxxiv
14.1.1 Menaxhimi.....	xxxv
14.1.2 Terapia sistemike.....	xxxv
14.1.3 Rrezatimi .....	xxxv
14.1.4 Patofiziologjia.....	xxxv
15.0 Ekspozimi ndaj karcinogjenëve .....	xxxvi
16.0 Ndjeshmëria gjenetike.....	xxxvi
17.0 Faktorët prognostikë.....	xxxvii
18.0 Risku i rekurencave.....	xxxix
19.0 Monitorimi afatgjatë.....	xl
II METODOLOGJIA .....	41
2.1 Qëllimi.....	41
2.2 Objektivat .....	41
2.3 Materiali dhe Metoda .....	42
III REZULTATE .....	45
IV DISKUTIM.....	70
V PËRFUNDIME .....	74
VI REKOMANDIME.....	76
VII SHTOJCA .....	77
VII BIBLIOGRAFIA.....	78

## Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat sociodemografike dhe klinike të pacientëve .....	46
Tabela 3. 2 Karakteristikat e Ca pulmonar dhe stadifikimi .....	51
Tabela 3. 3 Lloji i komplikacioneve .....	56
Tabela 3. 4 Lloji i komplikacioneve: të hereshme dhe të vonshme.....	58
Tabela 3. 5 Risku Hazard me 95% CI sipas stadeve.....	63
Tabela 3. 6 Tipi i vdekjeve .....	65
Tabela 3. 7 Shkaku i vdekjeve dhe prania e komplikacioneve .....	65
Tabela 3. 8 Analiza multivariate e faktorëve të riskut për exitus. Regresioni i Cox .....	68

## Lista e figurave

Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë .....	47
Figura 3. 2 Shpërndarja e rasteve sipas grupmohës .....	47
Figura 3. 3 Statusi i duhanpirjes .....	48
Figura 3. 4 Frekuenca e sëmundjeve shoqëruese.....	48
Figura 3. 5 Lloji i sëmundjeve shoqëruese .....	49
Figura 3. 6 Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës së diagnostikimit.....	49
Figura 3. 7 Provat respiratore.....	50
Figura 3. 8 Imazheria e përdorur.....	50
Figura 3. 9 Diferencimi i Ca .....	52
Figura 3. 10 Tipi Histopatologjik.....	52
Figura 3. 11 Madhësia e tumourit.....	53
Figura 3. 12 Prekja e limfonodulave.....	53
Figura 3. 13 Prekje e pleurës parietale.....	54
Figura 3. 14 Stadi - TNM.....	54
Figura 3. 15 Terapi neoadjuvante .....	55
Figura 3. 16 Tipi i interventit.....	55
Figura 3. 17 Figura 3. 18 Frekuenca e komplikacioneve.....	56
Figura 3. 19 Lloji i komplikacioneve.....	57
Figura 3. 20 Lloji i komplikacioneve.....	57
Figura 3. 21 Lloji i komplikacioneve: të hereshme dhe të vonshme .....	58
Figura 3. 22 Frekuenca e exitus .....	59
Figura 3. 23 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 30 ditore.....	59
Figura 3. 24 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 30 ditore sipas stadeve.....	60
Figura 3. 25 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 90 ditore.....	61
Figura 3. 26 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 90 ditore sipas stadeve.....	61
Figura 3. 27 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 5 vjeçare.....	62
Figura 3. 28 Probabiliteti i mbijetesës sipas stadeve për periudhën e ndjekjes 5 vjeçare. 62	
Figura 3. 29 Krahasimi i probabilitetit të mbijetesës sipas tipit të interventit .....	64
Figura 3. 30 Tipi i vdekjeve .....	65
Figura 3. 31 Shkaku i vdekjeve dhe prania e komplikacioneve .....	66
Figura 3. 32 Mbijetesa 5-vjeçare e pacientëve në lidhje me praninë e komplikacioneve 67	
Figura 3. 33 Analiza multivariate e faktorëve të riskut për exitus. Regresioni i Cox.....	69



## Abstrakt

**Hyrje:**Trajtimi kirurgjik për NSCLC është një fushë gjithnjë në zhvillim fokusuar në trajtimin e një kanceri që vazhdon të jetë i lartë vdekshmërisë.

**Qëllimi:**Vleresimi i rolit të trajtimit kirurgjikal të kancerit pulmonar dhe i prognozës sipas klasifikimit të TNM,

**Materiali dhe metoda:**Ky është një studim longitudinal prospektiv. Studimi është kryer në Spitalin Universitar “Shefqet Ndroqi” gjatë periudhës kohore 2010 - 2015. Nëpërmjet një skede individuale u mblodhën të dhënat sociodemografike dhe klinike.

**Rezultate:** Në studim morën pjesë 153 pacientë me moshë mesatare 65.3 ( $\pm 12.5$ ) vjeç. Shumica e pacientëve (64.1%) ishin meshkuj me ndryshim sinjifikant me femrat (35.9%). Sipas tipit histologjik mbizotëron Ca me qeliza skuamoze (49%) ndjekur nga Adenocarcinoma (35.3%), Ca me qeliza bronkoalveolare (7.2%) dhe tipi i përzier (8.5%) ( $p < 0.01$ ). Mbizotëron madhësia e tumorit  $> 30$  mm (61.5%) e rasteve. Madhësia e tumorit  $< 10$  mm u gjet në 5.2% të pacientëve, 10-20 mm në 11.8%, 21-30 mm në 21.6%, 31-50 mm në 31.4% dhe  $> 50$  mm në 30.1% ( $p < 0.01$ ). Përsa i përket prekjes së limfonodulave me No janë 66% e pacientëve, N1 janë 27.5% dhe N2 janë 6.5%. Prekje e pleurës parietale u gjet në 3.3% të pacientëve ( $p < 0.01$ ). Stadi IA janë 32% e pacientëve, IB janë 35.3%, IIA janë 12.4%, IIB janë 13.1% dhe IIIA janë 7.2% ( $p < 0.01$ ). Ditetqëndrimi mesatar spitalor është 6.5 ( $\pm 1.6$ ) ditë. Komplikacione kanë shfaqur 14.4% e pacientëve. Komplikacione madhore kanë shfaqur 6.5% e pacientëve ndërsa komplikacione minore 7.8% e tyre. Komplikacionet madhore janë 4 (2.6%) fistula bronkopleurale, 2 (1.3%) raste me hemoragji postoperative dhe përkatesisht nga 1 (0.7%) raste me insuficiencë respiratore, infarkt miokardi, empiema dhe insuficiencë renale. Mbijetesa mesatare për periudhën 90 ditore për të gjitha stadet është 61.2% ndërsa mbijetesa mesatare për periudhën 5 vjeçare për të gjitha stadet është 65.6% ose 46.9 muaj (95%CI 39.02 – 54.8) ose 4 vjet.

**Përfundim:** Prognoza e pacientëve në këtë studim ishte e përshtatshme siç reflektohet në vdekshmërinë e ulët dhe shkallën e ulët të komplikacioneve të mëdha. Mbijetesa 90 ditore dhe mbijetesa e përgjithshme 5-vjeçare ishte e pranueshme.

**Fjalë kyç:** ca pulmonime qeliza jo të vogla, TNM, rezeksion

## **I HYRJE**

### **1.0 Kancerin e Pulmonit me qeliza jo të vogla (NSCLC)**

NSCLC është çdo lloj kanceri pulmoni që nuk është me qeliza të vogla (SCLC). Llojet më të zakonshme të NSCLC janë karcinoma me qeliza skuamoze, karcinoma me qeliza të mëdha, dhe adenokarcinoma, por ekzistojnë edhe lloje të tjera që hasen më rrallë, dhe të gjitha llojet mund të ndodhin në variante të ndryshme histologjike. Ndonëse NSCLC janë të lidhura me duhanpirjen, adenokarcinoma mund të haset edhe në pacientë që nuk kanë pirë asnjëherë duhan. Krahasuar me SCLC, kanceri i pulmonit me qeliza jo të vogla është më pak i ndjeshëm ndaj kemioterapisë dhe radioterapisë. Pacientët me indikacion për rezekcion kirurgjikal, mund t'i nënshtrohen kirurgjisë ose kirurgji pasuar nga kemioterapia.

Kontrolli lokal mund të arrihet nëpërmjet radioterapisë në mjaft pacientë që nuk mund t'i nënshtrohen kirurgjisë, por kurimi arrihet vetëm në një numër të vogël pacientësh. Pacientët me sëmundje lokale të avancuar, që nuk mund të rezekohet, mund të arrijnë mbijetesë afatgjatë nëse kombinohet radioterapia me kemioterapinë. Pacientëve me sëmundje të avancuar metastatike mund t'u përmirësohet mbijetesë dhe simptomat me kemioterapi, terapi të targetuar, dhe me terapi suportive.

### **1.1 Incidenca dhe Mortaliteti**

Kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla përbën afërsisht 85% të të gjithë kancerave të mushkërive. Në aspektin histologjik, NSCLC ndahet në adenokarcinoma, karcinoma me qeliza skuamoze (SCC) (shih figurën më poshtë) dhe karcinoma me qeliza të mëdha. Pacientët me NSCLC kërkojnë një stadifikim të plotë për të vlerësuar shtrirjen e sëmundjes, sepse stadi luan një rol të madh në përcaktimin e modaliteteve të trajtimit.

Numri i vdekjeve dhe rasteve të reja të vlerësuara nga kanceri i mushkërisë (NSCLC dhe SCLC bashkë ) në Shtetet e Bashkuara në 2022:[1]

-Rastet e reja : 236,740.

-Vdekjet : 130,180.

Kanceri i mushkrisë është shkaku kryesor i fataliteteve nga kanceri në Shtetet e Bashkuara. Shkalla relative e mbijetesës 5 vjeçare nga 2011 në 2017 për pacientët me kancer pulmoni ishte 22%. Shkalla relative e mbijetesës 5 vjeçare varion dukshëm në pacientët e diagnostikuar në stadin e sëmundjes lokale (60%), me përhapje regjionale (33%) , ose me përhapje të largët (6%).[2]

## 1.2 Epidemiologjia

Në Shtetet e Bashkuara, kanceri i mushkërive është kanceri i dytë më i zakonshëm, pas kancerit të prostatës tek meshkujt dhe kancerit të gjirit tek femrat, dhe shkak më i zakonshëm i vdekjeve nga kanceri. Shoqata Amerikane e Kancerit parashikon që 236,740 tumore të mushkërive dhe bronkeve do të diagnostikohen në Shtetet e Bashkuara në 2022, me 130,180 vdekje.[3] Përafërsisht 85% e këtyre rasteve pritet të jenë NSCLC.

Nga viti 2009 deri në vitin 2018, incidenca e kancerit të mushkërive në SHBA u ul me pothuajse 3% në vit tek meshkujt dhe 1% në vit tek femrat. Për shkak se gratë filluan pirjen e duhanit më vonë dhe ishin më të ngadalta për ta lënë atë, rënia filloi më vonë dhe ka qenë më e ngadaltë se gratë se sa te burrat. Kjo ka rezultuar në një ngushtim të hendekut gjinor në incidencën e kancerit të mushkërive, nga më shumë se 3-fish më të larta për meshkujt në vitet 1970 në vetëm 24% më të larta në 2018.[4] Shkalla e vdekjeve nga kanceri i mushkërive për femrat amerikane është ndër më të lartat në botë. Edhe pse në Shtetet e Bashkuara, shkalla e vdekjeve është më të lartë tek meshkujt se sa tek femrat, normat për meshkujt në SHBA janë ende më të ulëta se normat në disa vende të tjera.[5] Këto tendenca në shkallën e vdekjeve në SHBA janë paralele me prevalencën e duhanpirjes gjatë 50 viteve të fundit.[6]

Megjithatë, shkalla e fataliteteve nga kanceri i pulmonit në SHBA është ulur me ritme të shpejta. Në meshkujt, shkalla e vdekjes nga kanceri i mushkërive ra 3.1% në vit në 2010-2014 dhe 5.4% në vit në 2015-2019; te femrat, rënia respektive e normave ishte 1.8% në 4.3%. Në përgjithësi, shkalla e vdekjes nga kanceri i mushkërive te meshkujt ra me 56% nga 1990 në 2019, dhe te femrat ra me 32% nga 2002 në 2019.[7]

## 1.3 Statistika ndërkombëtare

Kanceri i pulmonit është kanceri i dytë më i shpeshtë i diagnostikuar në mbarë botën, pas kancerit të gjirit, dhe incidenca e tij vazhdon të rritet. Në vitin 2020, rreth 2.2 milionë raste të reja të kancerit të mushkërive u diagnostikuan globalisht, që përbën afërsisht 11.4% të barrës globale të kancerit. Në vitin 2020 ndodhën rreth 1.8 milionë vdekje nga kanceri i mushkërive.[24] Ndër të gjitha llojet e kancerave, kanceri i mushkërive është aktualisht shkak më i zakonshëm i vdekjeve nga kanceri në shumicën e vendeve, sidomos rajonet e industrializuara si Amerika e Veriut dhe Evropa që kanë nivelet më të larta.

Ekzistojnë disa ndryshime në incidencën e kancerit të mushkërive sipas zonës gjeografike. Incidenca më e lartë ndodh në Polinezi (37.3 raste për 100,000 banorë në vit). Shkalla më e ulët e incidencës është në Afrikën perëndimore (afërsisht 2.2 raste për 100,000 banorë në vit).[8] Me rritjen e duhanpirjes në vendet në zhvillim, incidenca pritet të rritet në vitet e ardhshme, veçanërisht në Kinë dhe Indi.

Në përgjithësi, tendencat globale të kancerit të mushkërive kanë ndjekur tendencat e pirjes së duhanit, me një vonesë prej disa dekadash. Incidenca e kancerit të mushkërive ka qenë në rënie në disa vende, duke përfshirë Shtetet e Bashkuara, Kanada, Mbretërinë e Bashkuar dhe Australi, pas rënies së shkallës së duhanpirjes. Megjithatë, incidenca e kancerit të mushkërive tek gratë vazhdon të rritet në disa pjesë të globit, megjithëse ka filluar të mbetet njësoj në Shtetet e Bashkuara. Është për t'u theksuar se, pavarësisht nga shkalla shumë e ulët e duhanpirjes, femrat kineze kanë një incidencë më të lartë të kancerit të mushkërive se sa femrat evropiane.

#### **1.4 Shpërndarja sipas gjinisë dhe moshës**

Kanceri i mushkërisë ndodh kryesisht në personat e moshës 50-70 vjeç. Probabiliteti që kanceri i mushkërisë të ndodhë në të dy gjinitë në moshën nën 39 vjeç mbetet i ulët. Shanset fillojnë të rriten dhe arrijnë kulmin në të moshuarit mbi 70 vjeç. Reziku i zhvillimit të kancerit të pulmonit mbetet i lartë në meshkujt e grupmoshave mbi 40 vjeç. Në përgjithësi, kanceri i mushkërive është më i zakonshëm tek meshkujt se sa tek femrat. Në Shtetet e Bashkuara, Evropën Veriore dhe Evropën Perëndimore, prevalenca e kancerit të mushkërive ka ardhur duke u ulur te meshkujt.

Në vendet e Europës Lindore dhe Jugore, incidenca e kancerit të mushkërive është rritur me shpejtësi. Shumica e vendeve perëndimore kanë hasur në një tendencë shqetësuese të rritjes së prevalencës tek gratë dhe pacientët e moshave të reja. Gratë kanë një incidencë më të lartë të sëmundjes së lokalizuar kur paraqiten në vizitën e parë dhe të adenokarcinomës dhe zakonisht janë më të reja kur paraqesin simptoma.

Gjatë dy dekadave të fundit, incidenca e kancerit të mushkërive në përgjithësi është ulur si te burrat ashtu edhe te gratë e moshës 30 deri në 54 vjeç në të gjitha racat dhe grupet etnike. Megjithatë, incidenca ka rënë më shumë te meshkujt. Si rezultat, shkalla e kancerit të mushkërive tek femrat më të reja është bërë më e lartë se tek meshkujt më të rinj. Në pacientët e bardhë johispanikë dhe hispanikë, të moshave 44 deri në 49 vjeç, për shembull, raporti femër-mashkull për incidencën e kancerit të mushkërive u rrit nga 0.88 gjatë 1995-1999 në 1.17 gjatë 2010-2014.[9] Ky ndryshim mund të shpjegohet pjesërisht nga rritja e shkallës së duhanpirjes tek gratë e lindura që nga viti 1965.

Megjithatë, ndërsa diferenca në normat e duhanpirjes në atë grupmoshë është ngushtuar, normat tek gratë në përgjithësi nuk i kanë tejkaluar normat e meshkujve, kështu që ndoshta luajnë rol edhe faktorë të tjerë. Për shembull, gratë mund të jenë më të ndjeshme ndaj efekteve onkogjene të pirjes së duhanit.[10]

## 2.0 Anatomia

NSCLC rrjedh nga qelizat epiteliiale të mushkërisë nga bronket kryesore drejt alveolave terminale. Tipi histologjik i NSCLC korrelohet me vendin e origjinës, çka reflekton variacionin e epitelit të traktit respirator të bronkeve nga alveolat. Karcinoma me qeliza skuamoze zakonisht fillon pranë një bronku kryesor. Adenokarcinoma dhe karcinoma bronkioloalveolare zakonisht e merr origjinën në indet periferike pulmonare.



Kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla.

Një karcinomë me qeliza skuamoze kavitare e lobit të poshtëm të djathtë

## 3.0 Tipet e Tumoreve

### 3.1 Klasifikimi Qelizor dhe Molekular i NSCLC

Tumoret epiteliiale malinje me qeliza jo të vogla të mushkërive klasifikohen nga Organizata Botërore e Shëndetit (OBSH)/Shoqata Ndërkombëtare për Studimin e Kancerit të Mushkërive (IASLC). Ekzistojnë tre nëntipe kryesore të kancerit të mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC), duke përfshirë sa vijon:

- Karcinoma me qeliza skuamoze (25% të tumoreve të mushkërisë).
- Adenokarcinoma (40% të tumoreve të mushkërisë).
- Karcinoma me qeliza të mëdha (10% të tumoreve të mushkërisë).

Tipe të tjera mund të jenë karcinoma adenoskuamoze, karcinomat sarkomatoide, tipet e tumoreve të gjëndrave të pështymës, tumoret karcinoide, dhe karcinomat e tjera të paklasifikuara. Në këto kategori ka mjaft nëntipe.[11]

### 3.2 Karcinoma me qeliza skuamoze

Shumica e karcinomave me qeliza skuamoze të mushkërisë kanë lokalizim qendror, në bronket e mëdha të mushkërisë. Karcinomat me qeliza skuamoze janë më tepër të lidhura me duhanpirjen krahasuar me format e tjera të NSCLC. Incidenca e karcinomës me qeliza skuamoze të mushkërisë është ulur në vitet e fundit.

### 3.3 Adenokarcinoma

Adenokarcinoma tashmë është nëntipi histologjik më i zakonshëm në shumë vende dhe nënklasifikimi i adenokarcinomës është mjaft i rëndësishëm. Një nga problemet më të mëdha me adenokarcinomën e mushkërisë është heterogjeniteti i shpeshtë histologjik. Përzierjet e nëntipave histologjike të adenokarcinomës janë më të zakonshme se tumoret që përbëhen thjesht nga një model i vetëm i adenokarcinomës acinare, papilare, bronkioloalveolare dhe solide me formim mucine.

Kriteret për diagnozën e karcinomës bronkioloalveolare kanë ndryshuar shumë në të kaluarën. Përkufizimi aktual i OBSH/IASLC është shumë më kufizues sesa ai i përdorur më parë nga shumë patologë, sepse është i kufizuar vetëm në tumoret joinvazive.

Nëse në një adenokarcinomë që ka një komponent të gjerë të karcinomës bronkioloalveolare, identifikohet invazion stromal, vaskular ose pleural, klasifikimi do të ishte një adenokarcinomë e nëntipit të përzier me model bronkioloalveolar mbizotërues dhe një model fokal acinar, solid ose papilar në varësi të modelit që shihet në komponentin invaziv. Megjithatë, e ardhmja e karcinomës bronkioloalveolare si një entitet klinik i veçantë është e paqartë; një panel ekspertësh multidisiplinar që përfaqëson IASLC, Shoqatën Amerikane të Toraksit dhe Shoqatën Evropiane të Frymëmarrjes propozoi një rishikim të madh të klasifikimit të adenokarcinomave në 2011 që përfshin një riklasifikim të asaj që quhej karcinoma bronkioloalveolare në nëngrupe histologjike të reja. [12]

Variantet e mëposhtme të adenokarcinomës njihen në klasifikimin e OBSH/IASLC :

- Adenokarcinoma fetale e mirëdiferencuar.
- Adenokarcinoma Mucinoze (koloide).
- Cistadenokarcinoma Mucinoze
- Adenokarcinoma me unazë me vulë.
- Adenokarcinoma me qeliza të qarta.  
Karcinoma me qeliza të mëdha

Përveç kategorisë së përgjithshme të karcinomës me qeliza të mëdha, disa variante të pazakonta njihen në klasifikimin OBSH/IASLC, duke përfshirë sa vijon:

- Karcinoma me qeliza të mëdha neuroendokrine (LCNEC).
- Karcinoma bazaloide.
- Karcinoma e ngjashme me Limfoepiteliomën.
- Karcinoma me qeliza të qarta. Karcinoma me qeliza të mëdha me fenotip rabdoid. Karcinoma bazaloide njihet gjithashtu si një variant i karcinomës me qeliza skuamoze dhe rrallë, adenokarcinomat mund të kenë një model bazaloid; megjithatë, në tumoret pa asnjërën nga këto karakteristika, ato konsiderohen si një variant i karcinomës me qeliza të mëdha.

### **3.4 Tumoret neuroendokrine**

LCNEC njihet në aspektin histologjik si një karcinomë me qeliza jo të vogla e shkallës së lartë. Ka një prognozë shumë të keqe të ngjashme me atë të kancerit të pulmonit me qeliza të vogla (SCLC). Karcinoidi atipik njihet si një tumor neuroendokrin i shkallës së ndërmjetme me një prognozë që shkon midis karcinoidit tipik dhe SCLC të shkallës së lartë dhe LCNEC.

Diferencimi neuroendokrin mund të demonstrohet me imunohistokimi ose mikroskopi elektronike në 10% deri në 20% të NSCLC-ve të zakonshme që nuk kanë morfologji neuroendokrine. Këta tumore nuk njihen zyrtarisht në skemën e klasifikimit të OBSH/IASLC sepse rëndësia klinike dhe terapeutike e diferencimit neuroendokrin në NSCLC nuk është vërtetuar plotësisht. Këta tumore quhen NSCLC me diferencim neuroendokrin. [13]

### **4.0 Patogjeneza**

Karcinogjeneza pulmonare e lidhur me duhanpirjen është një proces me shumë hapa. Karcinoma me qeliza skuamoze dhe adenokarcinoma kanë leziona perkursore premalinjante të përcaktuar. Përpara se të bëhet invaziv, epiteli i mushkërive mund të pësojë ndryshime morfologjike që përfshijnë sa vijon:

- Hiperplazia.
- Metaplazia.
- Displazia.
- Karcinoma in situ.

Displazia dhe karcinoma in situ konsiderohen si lezionet kryesore premalinje sepse ato kanë më shumë gjasa të përparojnë drejt kancerit invaziv dhe më pak të ngjarë të regredojnë spontanisht.

## 5.0 Faktorët e riskut

Mosha e madhe është faktori kryesor i rrezikut për shumicën e kancerave. Faktorë të tjerë risku për kancerin e mushkërisë përfshijnë sa më poshtë:

- Histori përdorimi ose duhanpirje aktuale: cigare, llullë, dhepuro.[14]
- Ekspozim ndaj substancave që shkaktojnë kancer gjatë duhanpirjes pasive.
- Ekspozim në punë ndaj azbestit, arsenikut, kromit, beriliumit, nikelit, dhe agjentëve të tjerë.
- Ekspozim rrezatues ndaj ndonjë si më poshtë :
  - Radioterapi e gjirit ose kraharorit.
  - Ekspozim ndaj radonit në shtëpi ose punë.
- Ekzaminime imazherike mjekësore, si tomografia e kompjuterizuar (CT).
- Jetesa në zona me ajër të ndotur.
- Histori familjare të kancerit të pulmonit.
- Infeksion nga Virusi i Imunodeficiencës humane.
- Suplementet me Beta karotennë duhanpirësit e rëndë.[15]

Faktori i vetëm më i rëndësishëm për zhvillimin e kancerit të pulmonit është duhanpirja. Për duhanpirësit, rreziku i kancerit të mushkërive është mesatarisht 10 herë më i lartë krahasuar me jofumatorët (përkufizuar si individë që kanë konsumuar më pak se 100 cigare gjatë jetës). Rreziku rritet në varësi të numrit të cigareve të konsumuara, kohëzgjatjes së duhanpirjes, dhe moshës kur ka filluar duhanpirja.

Ndërprerja e duhanpirjes çon në ulje të lezioneve prekanceroze dhe reduktim të riskut për të zhvilluar kancer pulmoni. Ish fumatorët vazhdojnë të kenë një risk të shtuar për kancerin e pulmonit edhe pas disa vitesh pas ndërprerjes. Ekspozimi ndaj asbestit mund të shfaqë një efekt sinergjik me duhanpirjen sa i përket riskut për kancer pulmoni.[16]

Përveç kësaj, pas heqjes së kancerit të mushkërive, ekziston një rrezik 1% deri në 2% për pacient në vit që të ndodhë një kancer i dytë i mushkërive.[17]

Një numër i konsiderueshëm pacientësh të shëruar nga kanceri i pulmonit i lidhur me duhanpirjen, mund të zhvillojnë një malinjancë tjetër. Në Grupin e Studimit të Kancerit të Mushkërive me 907 pacientë me tumore të rezekuar në fazën T1, N0, shkalla e zhvillimit të kancerit të dytë jopulmonar ishte 1.8% në vit dhe 1.6% në vit për kanceret e reja pulmonare.[18] Studime të tjera kanë raportuar shkallë edhe më të lartë rrezikutë



tumoreve sekondare në të mbijetuarit afatgjatë, duke përfshirë normat prej 10% për kancerin sekondar pulmonardhe 20% për të gjitha kancerat sekondarë. Për shkak të riskut të vazhdueshëm për të zhvilluar kancer pulmoni sekondar në ish fumatorët, në mjaft studime të randomizuara janë vlerësuar strategji të ndryshme kemiopreventive. Asnjë nga studimet e fazës III që përdorin agjentët beta karoten, retinol, acid 13-cis-retinoik, [alfa]-tokoferol, N-acetilcisteinë ose acid acetilsalicilik nuk ka treguar rezultate të dobishme dhe të riprodhueshme.[19] Kimioparandalimi i kancerit të dytë primar të traktit të sipërm aerodigjestiv po i nënshtrohet vlerësimit klinik te pacientët me kancer të mushkërive në fazë të hershme.

## **6.0 Skrinimi**

Në pacientët që konsiderohen me risk të lartë për të zhvilluar kancer pulmoni, i vetmi modalitet për depistimin e hershëm dhe që ka treguar se mund të ndryshojë shkallën e mortalitetit, është CT skaneri low-dose. [20] Studimet e skrinimit të kancerit të pulmonit me radiografi toraksi dhe citologji të sputumit kanë treguar se skrinimi me këto modalitete nuk e ul shkallën e vdekshmërisë nga kanceri i pulmonit.

## **7.0 Shenja dhe simptoma**

Kanceri i pulmonit është shpesh tinëzar, duke mos shfaqur simptoma derisa sëmundja të përparojë mirë. Në afërsisht 7-10% të rasteve, kanceri i mushkërive diagnostikohet te pacientët asimptomatikë kur kryhet një radiografi toraksi për arsye të tjera që zbulon sëmundjen.

Në fazat e para të diagnostikimit, 20% e pacientëve kanë sëmundje të lokalizuar, 25% e pacientëve kanë metastaza regjionale dhe 55% e pacientëve kanë përhapje të largët të sëmundjes.

Shenjat dhe simptomat e kancerit të mushkërive mund të jenë për shkak të tumorit primar, përhapjes lokale, sëmundjes metastatike ose prodhimit të hormoneve ektopike (shih figurën më poshtë). Kolla raportohet të jetë simptoma më e zakonshme e kancerit të mushkërive. Simptoma të tjera respiratore përfshijnë dispnenë, dhimbjen e gjoksit dhe hemoptizinë. Hemoptizia përshkruhet si një simptomë që shpesh shkakton një paraqitje më të shpejtë. [21]

NSCLC është shpesh tinëzare, duke mos shfaqur simptoma derisa sëmundja të përparojë mirë. Njohja e hershme e simptomave mund të jetë e dobishme për rezultatin përfundimtar.

Në fazat e para të diagnostikimit, 20% e pacientëve kanë sëmundje të lokalizuar, 25% e pacientëve kanë metastaza regjionale dhe 55% e pacientëve kanë përhapje të largët të sëmundjes. Simptomat varen nga lokalizimi i kancerit. [22]

Shenjat dhe simptomat më të zakonshme të kancerit të mushkërive përfshijnë si më poshtë:

- Kollë
- Dhimbje gjoksi
- Dispne
- Kollitje me gjak
- Fishkëllima
- Ngjirje zëri
- Infeksione rekurente si bronkiti dhe pneumonia
- Rënie në peshë dhe mungesëoreksi
- Lodhje

Shenjat dhe simptomat e përhapjes së sëmundjes mund të përfshijnë si më poshtë:

- Dhimbje kockash
- Dëmtim i shtyllës kurrizore
- Probleme neurologjike si dhimbje koke, dobësi ose mpirje të gjymtyrëve, vertigo dhe konvulsione

## **8.0 Diagnoza**

Ekzaminimet investiguese të pacientëve që dyshohen për NSCLC fokusohen në konfirmimin e diagnozës dhe përcaktimin e shtrirjes së sëmundjes. Alternativat e trajtimit për pacientët përcaktohen nga histologjia, stadi dhe gjendja e përgjithshme dhe komorbiditetet e pacientit.

Procedurat e përdorura për të përcaktuar praninë e kancerit përfshijnë si më poshtë:

- Historia.
- Ekzaminimi fizik
- Ekzaminimet laboratorike rutine.
- Radiografia e toraksit.
- CT skan i toraksit me kontrast.
- Biopsia.

Përpara se një pacient të fillojë trajtimin e kancerit të mushkërive, një pneumolog me përvojë në kancerin e mushkërive duhet të rishikojë materialin patologjik.

Kjo është e rëndësishme sepse SCLC, që i përgjigjet mirë kimioterapisë dhe në përgjithësi nuk trajtohet me kirurgji, mund të ngatërrohet në ekzaminimin mikroskopik me NSCLC.[23] Imunohistokimia dhe mikroskopia elektronike janë teknika të paçmueshme për diagnostikimin dhe nënklasifikimin, por shumica e tumoreve të mushkërive mund të klasifikohen sipas kriterëve mikroskopike të lehta.

### **8.1 Ekzaminimet**

Pas ekzaminimit fizik dhe laboratorik, radiografia e toraksit është shpesh testi i parë që kryhet. Radiografia e toraksit mund të tregojë :

- Nodus, masë ose infiltrim pulmonar
- Zgjerim mediastinal
- Atelektaza
- Zgjerim hilar
- Efuzioni pleural

Ka disa metoda për të konfirmuar diagnozën, ku zgjedhja përcaktohet pjesërisht nga vendndodhja e lezionit. Këto metoda përfshijnë si më poshtë:

- Bronkoskopia
- Ekzaminimi citologjik i sputumit
- Mediastinoskopia
- Torakocenteza
- Torakoskopia
- Biopsi transtorakale (e udhëhequr nga CT ose fluoroskopi)

### **9.0 Stadifikimi**

Një CT scan i krahavorit është standardi për stadifikimin e kancerit të mushkërive. Sistemi i stadifikimit TNM (tumor-limfonoduj-metastaza) nga Komiteti Amerikan për Stadifikimin e Kancerit dhe Raportimin e Rezultateve Përfundimtare përdoret për të gjitha karcinomat e mushkërive, përveç kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

TNM bazohet në informacionet kryesore të mëposhtme:

- T - përshkruan madhësinë e tumorit primar
- N - përshkruan përhapjen e kancerit në limfonodujt regjionale
- M - tregon nëse kanceri ka metastazuar

Përfshirja e tumorit primar (T) është si më poshtë:

- Tx - Tumori primar nuk mund të vlerësohet
- T0 - Nuk ka evidencëtë tumorit
- Tis - Karcinoma in situ

- T1, T2, T3, T4: madhësia dhe/ose shtrirja e tumorit primar

Përfshirja e limfonodujve (N) është si më poshtë:

- Nx - Limfonodujt regjionale nuk mund të vlerësohen
- N0 - Nuk ka metastaza në limfonodujt regjionale
- N1 - Metastaza në limfonodujt hilare ipsilaterale dhe/ose peribronkiale ipsilaterale dhe limfonodujt intrapulmonare, duke përfshirë dhe përhapjen nga shtrirja drejtpërdrejtë
- N2 - Metastaza në limfonodujt mediastinale dhe/ose subkarinale ipsilaterale
- N3 - Metastaza në limfonodujt mediastinale kontralaterale, hilare kontralaterale, cervikalë ipsilaterale ose kontralaterale, ose supraklavikulare. [24]

Përfshirja metastatike (M) është si më poshtë:

- M0 - Nuk ka metastaza
- M1 - Metastaza të largëta

Prania e efuzionit pleural e stadifikon sëmundjen në stadin 4.

## **10.0 Menaxhimi**

Kirurgjia, terapia sistemike dhe radioterapia janë opsionet kryesore të trajtimit për NSCLC. Për shkak se shumica e kancereve të mushkërive nuk mund të trajtohen me modalitetet terapeutike aktuale, në pacientët me NSCLC aplikimi i duhur i kujdesit paliativ të kualifikuar është një pjesë e rëndësishme e trajtimit.

## **10.1 Kirurgjia**

Kirurgjia është trajtimi i zgjedhur për stadin I dhe stadin II të NSCLC. Mund të përdoren disa lloje të ndryshme të kirurgjisë, si më poshtë:

- Lobektomia – heqja e një pjese të mushkërive
- Pulmonektomia – heqja e të gjithë mushkërisë
- Rezekcioni – heqja e një pjese të një lobi

### **10.1.1 Simptoma për shkak të tumorit primar**

Simptomat e prodhuara nga tumori primar varen nga vendndodhja e tij (p.sh. qendrore, periferike). [25] Tumoret qendrore janë në përgjithësi karcinoma me qeliza skuamoze (SCC) dhe prodhojnë kollë, dispne, atelektazë, pneumoni postobstruktive, fishkëllima dhe hemoptizi.

Shumica e tumoreve periferike janë adenokarcinoma ose karcinoma me qeliza të mëdha dhe, përveçse shkaktojnë kollë dhe dispne, mund të shkaktojnë simptoma për shkak të efuzionit pleural dhe dhimbje të forta si rezultat i infiltrimit të pleurës parietale dhe paretit torakal. Për shkak të lokalizimit periferik, adenokarcinomat mund të mos

evidentohen derisa prodhojnë metastaza ekstratorakale. Për shembull, pacientët mund të paraqesin shenja klinike të përhapjes kockore ose intrakraniale. [26]

### **10.2 Simptoma për shkak të përhapjes lokale**

Simptomat për shkak të përhapjes lokoregjionale mund të përfshijnë obstrukcionin e venës kava superiore, paralizën e nervit rekurens laringeal dhe paralizën e nervit frenik, duke shkaktuar ngjirje zëri dhe paralizë të diafragmës; presion në pleksin simpatik, duke shkaktuar sindromën Horner; disfagi që rezulton nga komprimimi i ezofagut; dhe likid perikardial.

Tumoret e lobeve superiore (tumoret Pancoast) mund të shkaktojnë komprimim të rrënjëve të pleksit brakial në vendin ku dalin nga foramina neurale, duke rezultuar në dhimbje irraduese neuropatike intense, në ekstremitetin e sipërm ipsilateral.

### **10.3 Simptoma sipas lokalizimit të kancerit**

Kancerat endobronkialë mund të prodhojnë shenjat e mëposhtme:

- Kollë (45-75% e pacientëve)
- Hemoptizi (57%)
- Obstrukcion bronkial
- Komplikacione postobstruktive (psh, pneumoni, efuzion pleural)

Kancerat mediastinalë mund të japin shenjat dhe simptomat e mëposhtme:

- Dispne
- Kollë Postprandiale (ezofageale)
- Fishkëllima (Wheezing)
- Stridor (obstrukcion i rrugëve të sipërme respiratore, 2-18%)
- Ngjirje zëri (paralizë e kordës vokale të majtë për shkak tështypjes së nervit larungeal rekurens , 2-18%)
- Kilotoraks (duktus toracik)
- Palpitacione (perikardiale)
- Disfagia (zmadhimi i limfonodujve subkarineale mund të shkaktojë disfagi duke komprimuar një të tretën e ezofagut)

Kanceri i pleurës mund të japë shenjat dhe simptomat e mëposhtme:

- Dhimbje gjoksi (27-49%)
- Dispne (37-58%)
- Kollë (45-75%)

Shenjat dhe simptomat neurologjike përfshijnë si më poshtë:

- Dobësi dhe parestezi të krahëve (shtypje e pleksit brakial)

- Miozë, ptozë, dhe anhidrozë (zinxhiri cervikal simpatik, sindromi Horner)
- Dispne (sekondarenga paraliza e nervit frenik)

Kanceri metastatik mund të japë shenjat e mëposhtme (8-68%):

- Rënie në peshë
- Kaheksi

Shenja dhe simptoma të sistemit nervor qendror (CNS) përfshijnë:

- Cefale
- Alterim i statusit mendor
- Konvulsione
- Meningizëm
- Ataksi
- Nauze dhe/ose të vjella

Shenjat vaskulare përfshijnë:

- Flebiti
- Tromboembolia (sindroma Trousseau)

Manifestimet muskuloskeletike përfshijnë:

- Dhimbje të kockave (6-25%)
- Shtypje e palcës kurrizore

Sindromat paraneoplazike ndodhin në 10-20% të pacientëve. Shumica e sindromave paraneoplazike shkaktohen nga kanceri i pulmonit me qeliza të vogla (SCLC). Megjithatë, këto sindroma mund të shkaktohen edhe nga kanceri i pulmonit me qeliza jo të vogla (NSCLC). Disa shembuj janë paraqitur më poshtë: [27]

Hiperkalçemia për shkak të prodhimit të hormonit të ngjashëm me PTH ndodh më shpesh te pacientët me SCC.

Gishtat clubbing dhe osteoartropatia hipertrofike pulmonare dhe sindromi Trousseau i hiperkoagulabilitetit shkaktohen më shpesh nga adenokacinomat.

Sidroma e sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH) është më e shpeshtë në rastet me SCLC por mund të ndodhë edhe nëNSCLC.

Sindromi Cushing nga prodhimi ektopik i hormonit adrenokortikotropik (ACTH) ndodh më shpesh në SCLC ose në karcinoidin bronkial [28].

## 10.4 Stadifikimi

Indikatori më i rëndësishëm prognostik në kancerin e pulmonit është përhapja e sëmundjes dhe përfshirja e limfonodujve. Komiteti Amerikan për Stadifikimin e Kancerit dhe Raportimin e Rezultateve Përfundimtare ka zhvilluar sistemin TNM (tumor-limfonoduj-metastaza) të stadifikimit, i cili merr vlerëson përhapjen e tumorit primar, shtrirjen e limfonodujve regjionalë të prekur, dhe praninë ose mungesën e matstazave të largëta (shiko tabelën mëposhtë). Sistemi TNM përdoret për të gjitha llojet e karcinomave pulmonare përveç SCLC.

Sistemi i stadifikimit dhe grupimit TNM

### 10.4.1 Përfshirja e tumorit primar (T) bëhet si më poshtë:

- TX - Tumori primar nuk mund të vlerësohet
- T0 - Nuk ka evidencë të tumorit
- Tis - Karcinoma in situ; karcinoma me qeliza skuamoze in situ ; adenokarcinoma in situ; adenokarcinoma me modelin e rritjes lepidike, deri në 3 cm në matjen më të madhe
- T1 – Tumori nën 3 cm në matjen më të madhe, rrethuar nga mushkëria ose pleura viscerale, pa të dhëna bronkoskopike të infiltrimit të bronkut, më tepër proksimal sesa bronkut lobar (jo në bronkun kryesor )
- T1mi –Adenokarcinoma minimalisht invazive: adenokarcinoma (nën 3 cm në matjen më të madhe ) me model mbizotërues lepidik dhe më pak se 5 mm infiltrim në matjen më të madhe
- T1a – Tumor nën 1 cm në matjen më të madhe
- T1b - Tumor më shumë se 1 cm por më pak se 2 cm
- T1c - Tumor më shumë se 2 cm por më pak se 3 cm
- T2 - Tumor më shumë se 3 cm, por më pak se 5 cm, ose me ndonjë nga karakteristikat e mëposhtme: (1) Përfshin bronkun kryesor, pavarësisht nga distanca nga karina, por pa përfshirjen e karinës; (2) Përfshin pleurën viscerale (PL1 ose PL2); (3) Shoqërohet me atelektazë ose pneumoni obstruktive që shtrihet në regjionin hilar, duke përfshirë një pjesë ose të gjithë mushkërinë
- T2a - Tumor më shumë se 3 cm por më pak se 4 cm
- T2b - Tumor më shumë se 4 cm por më pak se 5 cm. [29]
- T3 - Tumor më shumë se 5 cm, por më pak se 7 cm, ose një që përfshin ndonjë nga strukturat sa vijon: pleura parietale (PL3), paretit torakal (duke përfshirë tumoret e sulkusit superior), nervi frenik, perikardi parietal; ose noduse të veçuara të tumorit në të njëjtin lob si tumori primar.
- T4 - Tumor më shumë se 7 cm, ose i çdo madhësie që invadon një ose më shumë nga sa vijon: diafragma, mediastini, zemra, enët e mëdha, trakeja, nervi laringeal rekuren, ezofag, trupat vertebralë, karina; noduse të veçuara të tumorit në lobin ipsilateral të ndryshëm nga tumori primar

#### **10.4.2 Përfshirja e limfonodujve (N) klasifikohet si më poshtë :**

- NX –Limfonodujt regjionalë nuk mund të vlerësohen
- N0 – Nuk ka metastaza në limfonodujt regjionalë
- N1 – Metastaza në limfonodujt peribronkialë ipsilateralë dhe/ose hilare ipsilaterale dhe limfonoduj intrapulmonare nga shtrirja e drejtpërdrejtë
- N2 – Metastaza në limfonodujt mediastinalë ipsilateralë dhe/ose subkarinealë
- N3 – Metastaza në limfonodujt mediastinale kontralaterale, hilarekontralaterale, cervikalë ipsilaterale ose kontralaterale, ose supraklavikulare

#### **10.4.3 Përhapja e metastazave (M) klasifikohet si më poshtë:**

- MX –Metastazat në distancë nuk mund të vlerësohen
- M0 –Pa metastaza në distancë
- M1 –Metastaza të largëta
- M1a –Noduse tumorale të veçuara në lobin kontralateral; tumor me limfonoduj pleural ose perikardialë ose efuzion pleural ose pericardial malinj
- M1b –Metastaza solitare ekstratorakale në një organ të vetëm (including involvement of a single nonregional node)
- M1c –Metastaza multiple ekstratorakale në një ose më shumë organe

Grupet prognostike të AJCC për NSCLC përfshijnë 4 stade, me nënndarje të mëtejshme të stadeve në nëntipe. [30]

### **11.0 Konsiderata të trajtimit**

Kirurgjia është trajtimi i zgjedhur për pacientët me kancer të mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC) në stadin I deri në IIIA. Përveç kësaj, pacientët me kancer pulmonari të rezekuar kanë një rrezik të lartë të relapsit të sëmundjes dhe shpesh trajtohen edhe me kimioterapi adjuvante. Pacientëve në stadin IIIB dhe IV të NSCLC zakonisht u aplikohet kimioterapi edhe me opsionin e kirurgjisë. Terapia e targetuar molekulare luan një rol gjithnjë e më të rëndësishëm në trajtimin e NSCLC të avancuar.

Suksesi i terapisë së targetuar molekulare në NSCLC të avancuar ka rritur interesin në terapinë preoperative të NSCLC të rezequeshme në fazën e hershme. [31] Në mars 2022, Administrata Amerikane e Ushqimit dhe Barnave (FDA) miratoi përdorimin neoadjuvant të inhibitorit të kontrollit imunitar nivolumab, në kombinim me kimioterapinë e dyfishtë me platin, për pacientët me NSCLC të rezequeshme (tumore  $\geq 4$  cm ose limfonoduj pozitive). Miratimi u bazua në rezultatet e studimit CheckMate 816, i cili përfshinte pacientë me stadin IB, II, ose IIIA të NSCLC. [77] Studimet e agjentëve të tjerë biologjikë për terapinë neoadjuvante janë aktualisht në progres.



Rrezatimi është një opsion i arsyeshëm për trajtimin e pacientëve që nuk janë kandidatë për kirurgji. Roli i radioterapisë adjuvante pas rezeksionit të tumorit primar mbetet i diskutueshëm.

Duke qënëse shumica e NSCLC nuk mund të trajtohen me modalitetet terapeutike të disponueshme aktualisht, aplikimi i duhur i kujdesit paliativ të kualifikuar është një pjesë e rëndësishme e trajtimit. Dëshmitë në rritje mbështesin ofrimin e kujdesit paliativ në të njëjtën kohë me kujdesin standard onkologjik qysh në diagnozën fillestare të NSCLC të avancuar. [32]

Për shembull, një studim klinik zbuloi se pacientët me NSCLC metastatike të randomizuar në kujdesin e hershëm paliativ kishin një cilësi më të mirë jete dhe, çuditërisht, mbijetesë mesatare më të gjatë sesa ata të randomizuar vetëm në kujdesin standard onkologjik. Grupi i kujdesit paliativ gjithashtu kishte më pak simptoma depresive dhe më pak pacientë në këtë grup morën terapi agresive në fund të jetës. [79]

Përmbledhje e alternativave të trajtimit sipas stadi

Trajtimi i NSCLC sipas stadi është si më poshtë:

- Stadi IA - Vetëm kirurgji; pa kimioterapi adjuvante
- Stadi IB-IIIA - Kirurgji e ndjekur nga kimioterapia adjuvante me katër cikle të një regjimi me bazë cisplatin dhe, në rastet me një fshirje të ekzonit 19 të EGFR ose mutacion të ekzonit 21 L858R, osimertinib adjuvant
- Stadi II-IIIB - Nëse nuk mund të rezekohet kirurgjikisht, kemioradicioni plus durvalumab për një vit nëse kemioradicioni rezulton në një përgjigje të pjesshme ose të plotë
- Stadi IV - Trajtimi në bazë të tipit histologjik (skuamoze ose jo skuamoze)

Trajtimi i NSCLC skuamoze në stadin IV është si më poshtë:

- Kimioterapia me bazë cisplatin
- Nëse shprehja e ligandit të vdekjes së programuar 1 (PD-L1) është 1-49%, kimioterapi plus pembrolizumab
- Nëse shprehja e PD-L1 është > 50%, vetëm pembrolizumab. [33]

Trajtimi i NSCLC jo-skuamoze në stadin IV është si më poshtë:

- Nëse shprehja e PD-L1 është 1-49%, kimioterapia me bazë cisplatin plus pembrolizumab
- Nëse shprehja PD-L1 është > 50%, vetëm pembrolizumab
- Kimioterapia me bazë cisplatin plus bevacizumab është gjithashtu një opsion i arsyeshëm
- Frenues i tirozinës kinazës oral ose terapi tjetër e targetuar për tumoret me mutacione drejtuese të trajtueshme (p.sh., EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, bashkimi i gjeneve NTRK, anashkalimi i ekzonit 14 MET;)

## 11.1 Trajtimi emergjent

Të gjithë pacientët që mendohet se mund të kenë kancer pulmonari duhet të drejtohen për ndjekje të mëtejshme në kujdesin primar, pranë mjekut të familjes. Pothuajse në të gjitha rastet, dokumentoni diagnozën e mundshme dhe diskutoni atë me pacientin. Trajtimi përfundimtar i kancerit nuk është kompetencë e departamentit të urgjencës (ED).

Trajtimi urgjent bazohet në simptomat. Në rastet e obstruksionit të rrugëve të sipërme të frymëmarrjes, shtroni pacientin në njësinë e kujdesit intensiv (ICU), përgatituni për intubim dhe/ose krikotirotoni dhe kërkoni konsultë otolaringologjike dhe/ose kirurgjikale për laringoskopinë ose trakeostominë intraoperatore. [34]

Nëse vërehet hemoptizi, jepni oksigjen shtesë dhe bëni aspirim. Nëse ekziston një kërcënim për vdekje të afërt, merrni parasysh vendosjen e një tubi endotrakeal me dy lumena. Poziciononi pacientin me hemitoraksin e gjakosur në një pozicion të varur. Kryeni ekzaminime laboratorike si hemograma (CBC), grup gjaku dhe crossmatch, dhe hemogazanaliza (ABG) dhe teste të koagulimit nëse hemorragjia është e rëndësishme. Pneumologu mund të duhet të kryejë bronkoskopi. Hospitalizoni pacientët, përveç atyre me hemorragji minore, në ICU.

## 11.2 Trajtimi kirurgjikal

Rezekcioni kirurgjikal mbetet baza kryesore e trajtimit për të gjithë pacientët me NSCLC të stadi I dhe II - pra, ata pacientë pa të dhëna të përhapjes mediastinale ose invadimit të organeve lokale. Lobektomia është procedura e zgjedhur. Rezultatet janë më të mira kur procedura kryhet nga një kirurg me trajnim special, ose kryhet në një qendër me vëllim më të lartë ose në një strukturë universitare.

Një studim i pacientëve të cilët iu nënshtruan rezeksionit të planifikuar pas një zbulimi të papritur të sëmundjes në stadin N2 në kohën e torakoskopisë ose torakotomisë zbuloi se vazhdimi me lobektominë nuk komprometonte rezultatet nëse kimioterapia adjuvante me ose pa radioterapi aplikohet pas operacionit. [35]

Roli i kirurgjisë për sëmundjen e stadi III është i diskutueshëm. (Shih Menaxhimi i Bazuar sipas stadi.) Pacientët me tumore primare plotësisht të rezekeueshme (dmth., T4 N0) kanë një prognozë shumë më të mirë se ata me përhapje në limfonodujt mediastinale ose subkarineale ipsilaterale (dmth., N2), duke nënkuptuar se përhapja përtej tumorit primar shoqërohet me një prognozë të keqe. Pacientët me tumore të stadi IIIB ose IV nuk janë pothuajse asnjëherë kandidatë për kirurgji.

### **11.3 Vlerësimi preoperator**

Vlerësimi para operacionit duhet të përfshijë një vlerësim të kujdesshëm të rezektueshmërisë, rezervës kardiopulmonare dhe rrezikut perioperator. Tomografia e kompjuterizuar (CT) me rezolucion të lartë dhe tomografia me emetim pozitronesh (PET) janë të dobishme për planifikimin preoperator në kancerin e mushkërive në fazën e hershme. [36]

Si një udhëzues i përgjithshëm, shumica e pacientëve me një volum ekspirator të detyruar në një sekondë (FEV1) më i madh se 2.5 L, preoperator, janë në gjendje të tolerojnë pulmonektominë. Me një FEV1 prej 1,1-2,4 L, është e mundur një lobektomi. Pacientët me FEV1 më pak se 1 L nuk konsiderohen kandidatë për kirurgji. Këta faktorë modifikohen më tej nga prania e sëmundjeve kardiake ose gjendjeve të tjera shoqëruese.

### **11.4 Lobektomia dhe pneumonektomia**

Qasja standarde kirurgjikale mbetet lobektomia, e cila ndihmon në ruajtjen e funksionit pulmonar duke lejuar një rezeksion të mirë. Tumoret hilare dhe tumoret e tjerë proksimalë mund të kërkojnë një operacion më të gjerë, duke përfshirë një pneumonektomi, e cila mbart vdekshmëri të konsiderueshme operatore dhe morbiditet afatgjatë. Në pacientë të tillë, qasjet alternative si rezeksioni sleeve mund të jenë me vlerë.

Të dhënat retrospektive nga databaza e Survejancës, Epidemiologjisë dhe Rezultateve përfundimtare (SEER) tregojnë se lobektomia dhe segmentektomia rezultojnë në mbijetesë të ngjashme midis pacientëve me kancer të vogël të mushkërive (< 1 cm).<sup>1</sup> Kjo duhet të vërtetohet në një studim të randomizuar të fazës III. [37]

### **11.5 Wedge rezeksion/ sublobar**

Rezeksionet sublobare aplikohen në pacientët me rezervë pulmonare të dobët dhe po përdoren gjerësisht së bashku me kirurgjinë torakoskopike të asistuar me video (VATS). Një studim më i vjetër i Grupit të Studimit të Kancerit të Mushkërive, për kancerin e stadit IA të randomizuar në lobektominë standarde kundrejt rezeksioneve sublobare, sugjeroi një shkallë shumë më të lartë të rekurencave lokale (75%), me një prirje pothuajse domethënëse drejt një rritjeje të vdekshmërisë specifike për kancerin prej 50%. Megjithatë, një përmbledhje e të dhënave të SEER nga 1988-2008 zbuloi se përfitimi në mbijetesë pas lobektomisë ndaj rezeksionit sublobar për NSCLC të stadit I me madhësi ≤ 2 cm u ul gjatë asaj kohe. Nga 2005-2008, të dyja llojet e rezeksionit, wedge dhe segmentektomitë ishin ekuivalente me lobektominë. Një studim i fazës III të kancerit dhe leuçemisë Grup B (CALGB) që randomizon pacientët në lobektomi ose rezeksion të

kufizuar për leziona të vogla periferike IA është në vazhdim dhe duhet të ofrojë më shumë qartësi në këtë fushë. [38]

Në pacientët mbi 74 vjeç me NSCLC në stadin IA, Okami et al nuk gjetën ndonjë ndryshim domethënës në mbijetesën 5-vjeçare pas rezeksionit sublobar kundrejt lobektomisë standarde, megjithëse shkalla e rekurencës lokoregjionale ishte më e lartë pas reseksionit sublobar. Një studim nga Wolf et al tregoi se rezeksioni sublobar është një opsion i arsyeshëm për pacientët e moshuar me status kardiopulmonar të komprometuar.

### **11.6 Kirurgjia torakoskopike e asistuar me video (VATS)**

Kirurgjia torakoskopike e asistuar me video është një modalitet kirurgjikal invazivminimal që përdoret për kirurgjinë diagnostike dhe terapeutike të kancerit të mushkërive. Ofron morbiditet dhe vdekshmëri të ulët perioperator, si dhe shkallë më të ulët të dhimbjes dhe shtrimit në spital.

Shkalla e rekurencave dhe mbijetesë e përgjithshme 5-vjeçare dhe afatgjatë duket e ngjashme me rastet me torakotomi tradicionale të hapura. Kjo qasje gjithashtu tolerohet më mirë në popullatat e moshuara. Së fundi, pacientët e trajtuar me VATS duket se kanë më pak vonesa dhe reduktime të dozës në kimioterapinë adjuvante. Udhërrëfyesit praktikë sugjerojnë që VATS mund të realizohet për sa kohë që është i mundur rezeksioni adekuat. [39]

### **11.7 Limfadenektomia mediastinale**

Roli i limfadenektomisë mediastinale rutinë kundrejt kampionimit të tyre mbetet i diskutueshëm. Autorët e një studimi të madh të randomizuar rekomandojnë që një limfadenektomi adekuate mediastinale duhet të përfshijë eksplorimin dhe heqjen e nyjeve limfatike nga stacionet 2R, 4R, 7, 8 dhe 9 për kanceret në anën e djathtë dhe stacionet 4L, 5, 6, 7, 8, dhe 9 për kanceret në anën e majtë.

### **12.0 Vlerësimi postoperator dhe komplikacionet**

Funksioni pulmonar residual pas rezeksionit kirurgjikal vlerësohet duke përdorur prova të funksionit pulmonar dhe skanime radionuklide të mushkërive. [40]

Një studim nga Allen et al vlerësoi rezeksionet me qëllim kurativ në një zonë të madhe metropolitane të SHBA. Studimi zbuloi se shumica e rezeksioneve nuk arritën standarde cilësore të rezeksionit kirurgjikal (GQR). Megjithëse marrja e mostrave kirurgjike nga limfonodujt mediastinale (niveli 2) mungonte më së shumti, vlerësimi i limfonodujve të nivelit 1 ishte gjithashtu jooptimal. Kërkohen studime të mëtejshme për të vlerësuar praktikën kirurgjike në mënyrë që të arrihen standardet minimale për stadifikimin e saktë, prognostikimin dhe përshtatshmërinë për studime klinike.

Vlerësimi i cilësisë së jetës pas operacionit mund të ndihmojë kirurgët t'u ofrojnë pacientëve me kancer të mushkërive informacion të rëndësishëm në lidhje me rezultatet e pritshme postoperatore. Një studim që mati cilësinë e jetës në lidhje me shëndetin (HRQOL) në pacientët që iu nënshtruan një operacioni për kancer të mushkërive, zbuloi se të mbijetuarit shfaqën simptoma klinikisht më të rënda si dispne, kollë, dhimbje gjoksi dhe probleme financiare krahasuar me popullatën e përgjithshme.

Shkalla e mortalitetit perioperator është 6% për pneumonektominë, 3% për lobektominë, dhe 1% për segmentektominë. Kjo shkallë pasqyron përmirësimet në fushën e anestezisë dhe teknikave kirurgjikale. [41]

### **13.0 Menaxhimi sipas stadeve**

Stadi IA/IB (T1aN0M0 , T1bN0M0, T2aN0M0)

Kirurgjia është trajtimi i zgjedhur për stadin I tëNSCLC. Si pjesë e planifikimit kirurgjikal duhet të kryhet një vlerësim i kujdesshëm i rezervës pulmonare reziduale. Megjithëse lobektomia përgjithësisht konsiderohet si procedura optimale, pacientët me rezervë pulmonare të kufizuar mund të konsiderohen për ndërhyrje më të kufizuar ose me një rezeksion segmentar. Rreziku i rekurencave lokale është më i lartë kur kryhet rezeksion i kufizuar, por asnjë efekt negativ në mbijetesën e përgjithshme nuk u raportua nga një studim i randomizuar nga Grupi i Studimit të Kancerit të Mushkërive.

Kirurgjia torakoskopike e asistuar me video (VATS) mund të përdoret për rezeksionin kirurgjikal. VATS ofron në dukje aftësi të ngjashme si rezeksioni dhe ulje të sëmundshmërisë postoperatore. [42]

Pacientët me rezervë pulmonare të pamjaftueshme për t'iu nënshtruar një rezeksioni mund të trajtohen vetëm me radioterapi me qëllim kurativ. Të dhënat retrospektive raportojnë një mbijetesë 5-vjeçare që varion nga 10-25% vetëm me radioterapi në këtë grup. Pacientë të për zgjedhur mund të jenë kandidatë për radioterapi stereotaktike të trupit ose për ablacion me radiofrekuencë për lezionet e izoluara.

Roli i rrezatimit postoperator është eksploruar dhe një meta-analizë e 9 studimeve të randomizuara zbuloi një reduktim të mbijetesës së përgjithshme me radioterapinë postoperatore në stadin I dhe II të NSCLC. Megjithatë, mbetet për t'u parë nëse përdorimi i teknikave moderne të rrezatimit me përcaktim më të mirë të vëllimit të synuar dhe rezervës kardiake mund t'i ndryshojë këto rezultate.

Kimioterapia adjuvante është eksploruar gjerësisht në NSCLC. Një meta-analizë arriti në përfundimin se terapia adjuvante me bazë cisplatin përmirësoi mbijetesën në pacientët që kishin kryer rezeksion kirurgjikal të stadeve IB, II dhe III të NSCLC. Përfitimi absolut në mbijetesë në 5 vjet ishte 6.9%, por në analizat e nëngrupit, përfitimi në stadin IB nuk ishte statistikiisht i rëndësishëm. Nuk u vu re asnjë ndikim i moshës, gjinisë, histologjisë

ose llojit të kirurgjisë. Studimi CALGB 9633 randomizoi pacientët e rezekuar të stadi IB në 4 cikle karboplatin-paklitaksel kundrejt observimit.

Ky studim fillimisht tregoi përmirësim të mbijetesës së përgjithshme në 4 vjet (71% vs 59%), por një ndjekje afatgjatë në 74 muaj nuk tregoi asnjë ndryshim në mbijetesën e përgjithshme, përveç në pacientët me përmasa të tumorit mbi 4 cm.

Kjo ishte në kontrast me rezultatet e një studimi kanadez që tregoi përmirësim të ndjeshëm të mbijetesës 5-vjeçare për pacientët e stadi IB dhe II të trajtuar me cisplatin-vinorelbine adjuvante për 4 cikle. Prandaj, pacientët me NSCLC IB të rezekuar duhet të këshillohen për rreziqet dhe përfitimet e kimioterapisë adjuvante dhe mund t'u ofrohen ose 4 cikle kimioterapie me bazë platini, mundësisht cisplatin, ose observim. [43]

-Stadi IIA/IIB (T2bN0M0, T1aN1M0, T1bN1M0, T1bN1M0, T2aN1M0, T2bN1M0, T3N1M0)

Rezekcioni kirurgjikal është trajtimi i zgjedhur për NSCLC në stadin II, me përjashtim të pacientëve që nuk janë kandidatë për kirurgji për shkak të komorbiditeteve ose rezervës së dobët pulmonare.

Mbijetesa afatgjatë prej 10-25% është raportuar në pacientët që janë trajtuar vetëm me radioterapi me qëllim kurativ. Megjithatë, në raste të tilla, doza e radioterapisë duhet të jetë afërsisht 60 Gy, me planifikim të kujdesshëm për të përcaktuar vëllimin e tumorit dhe për të shmangur strukturat kritike. Shpesh përdoret një radioterapi 'cone-doën' për të përmirësuar kontrollin lokal.

Pacientët me sëmundje të stadi II të rezektuar janë kandidatë për kimioterapi adjuvante me bazë platini (shih më poshtë) dhe duhet t'u ofrohen katër cikle kimioterapie adjuvante me bazë platini plus osimertinib nëse tumori i tyre ka një mutacion me fshirje të ekzonit 19 të EGFR ose mutacion të ekzonit 21 L858R. [44]

-Stadi IIIA (T1aN2M0, T1bN2M0, T2aN2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N1M0)

Menaxhimi i stadi IIIA të NSCLC është mjaft i diskutueshëm. Rezekcioni kirurgjikal, kimioterapia, radioterapia ose një kombinim i ndonjë prej këtyre modaliteteve mund të jenë zgjidhja optimale, në varësi të situatës klinike. Mbijetesa e përgjithshme 5-vjeçare e stadi IIIA (N2) varion nga 10-15%, pasi mundësia e rezekcionit është e ulët dhe shumë pak pacientë (5-10%) arrijnë përfitime afatgjata vetëm me terapi rrezatuese. Rrjedhimisht, stadi IIIA ka qenë një fushë e kërkimit aktiv.

Pacientët që kanë përfshirje të limfonodujve mediastinale (faza N2 ose N3) nuk kanë rezultate të mira nga kirurgjia dhe për këtë arsye duhet të konsiderohen për terapi përfundimtare të kemio-radioterapi. Preferohen kombinimet me bazë cisplatin (p.sh. me etoposide), ndërsa në pacientët me kundërrindikacione ndaj cisplatinit preferohet

karboplatini, një alternativë e pranueshme. Rrezatimi zakonisht jepet në fraksione ditore për një total prej 60 Gy. Një nxitje kon-poshtë mund të jetë e dobishme. [45]  
Programimi i hiperfraksionimit duket të jetë më i mirë, por nuk janë gjerësisht të disponueshme. Kimioterapia ose kirurgjia pasuese nuk duket se ofrojnë përfitime të rëndësishme mbijetese për pacientët që trajtohen paraprakisht me kemioradiacion.

Një studim i madh i randomizuar i kryer nga Organizata Evropiane për Kërkimin dhe Trajtimin e Kancerit (EORTC) krahasoi kirurgjinë kundrejt terapisë me rrezatim pas kimioterapisë neoadjuvante dhe nuk gjeti ndonjë ndryshim domethënës midis dy qasjeve në sëmundjen e stadi IIIA N2. Megjithatë, kimioterapia neoadjuvante e pasuar nga kirurgjia mund të merret parasysh për pacientët më të rinj me sëmundjen e stadi IIIA, të cilët kanë performancë të mirë.

Pacientët me sëmundje të stadi III (T3-4, N1) të sulkut të sipërm zakonisht trajtohen me kimioterapi neoadjuvante e ndjekur nga rezeksioni kirurgjikal. Mbijetesa dyvjeçare në këtë grup është 50-70%.

Pacientëve me sëmundje në stadi IIIA (T3, N1), të cilët janë kandidatë për rezeksion kirurgjikal, duhet t'u ofrohet kimioterapi adjuvante pas rezeksionit përfundimtar kirurgjikal, bazuar në rezultatet e Studimit Ndërkombëtar Adjuvant të Mushkërive (IALT) dhe meta-analizës së studimit të kimioterapisë adjuvante që tregojnë një raport të rrezikut prej 0.87 me kimioterapinë adjuvante. Këta pacientë duhet gjithashtu t'i nënshtrohen një diseksioni të limfonodujve mediastinale. Në pacientët me kufij pozitivë, terapia me rrezatim mund të merret në konsideratë njëkohësisht me kimioterapinë.

Disa studime retrospektive kanë sugjeruar që terapia me rrezatim pas interventit mund të përmirësojë kontrollin lokal në pacientët me përfshirje të limfonodujve mediastinale. Studimet prospektive kanë dhënë rezultate kontradiktore në lidhje me reduktimin e rekurencave lokale kur aplikohet radioterapi pas interventit. Një meta-analizë e 9 studimeve të randomizuar të terapisë me rrezatim pas kirurgjisë nuk gjeti asnjë përfitim në mbijetesë në të gjithë grupin ose në nëngrupin me sëmundjen N2. [46]

Dy raportime të vogla kanë treguar përmirësim në normat e mbijetesës pa sëmundje dhe mbijetesës së përgjithshme me kimioterapinë neoadjuvante të bazuar në cisplatin për stadi IIIA të NSCLC; kjo qasje mund të merret parasysh në pacientët me performancë të mirë. Kjo qasje mund të përdoret gjithashtu për pacientët që kanë tumore shumë të mëdha për një port rrezatimi, përpara kimioradiacionit përfundimtar.

Një studim i fazës III krahasoi rrezatimin profilaktik kranial (PCI) kundrejt observimit në pacientët me NSCLC të fazës III. Studimi përcaktoi se në pacientët me sëmundje të fazës III të cilët nuk patën përparim të sëmundjes pas trajtimit me kirurgji ose radioterapi, PCI uli shkallën e metastazave cerebrale, por nuk përmirësoi mbijetesën e përgjithshme ose mbijetesën pa sëmundje. Nuk u vunë re ndryshime të rëndësishme në funksionin kognitiv

global ose cilësinë e jetës pas PCI; megjithatë, një rënie e ndjeshme e kujtesës u vu re në 1 vit.

-Stadi IIIB (T1aN3M0, T1bN3M0, T2aN3M0, T2bN3M0, T3N3M0, T4N2M0, T4N3M0) [47]

Pacientët me leziona satelite (T4 N0-1) duhet t'i nënshtrohen rezeksionit kirurgjikal nëse është e mundur, ndjekur nga kemioterapia adjuvante. Të gjithë pacientët e tjerë të stadii IIIB shpesh nuk janë kandidatë për rezeksion kirurgjikal dhe trajtohen më mirë me kemioterapi, kemio-radioterapi e kombinuar, ose vetëm radioterapi, sipas përhapjes së sëmundjes, zonave të përfshira, dhe performancës së pacientit. Pacientët që kanë efuzion pleural malinj nuk janë kandidatë për radioterapi dhe trajtohen si pacientë të stadii IV.

Në një studim të hapur, të fazës III në pacientët naivë ndaj kimioterapisë me NSCLC të stadii IIIB (n=676), cetuximab i kombinuar me kimioterapinë e linjës së parë me taksan/karboplatinë nuk arriti përmirësim statistikisht domethënës për mbijetesën pa progresion të sëmundjes ose mbijetesën e përgjithshme; megjithatë, përmirësime të ndjeshme u shfaqën në shkallën e përgjithshme të përgjigjes.

Studimi NVALT3 zbuloi se kimioterapia në pacientët e moshës mbi 70 vjeç të trajtuar me karboplatin/paclitaxel ose karboplatin/gemcitabinë nuk ndikoi në rënien e cilësisë së jetës së tyre. [48]

Një meta-analizë e 10 studimeve të randomizuara të terapisë së kombinuar të kemio-radioterapise zbuloi një reduktim prej 10% të rrezikut të vdekjes në modalitetin e terapisë së kombinuar krahasuar vetëm me radioterapinë. Duket se në kandidatët e duhur (me performancë të mirë), kimioterapia e dhënë njëkohësisht me rrezatimin rezulton në mbijetesë më të mirë krahasuar me kimioterapinë e ndjekur nga radioterapia.

Pacientët me NSCLC në fazën IIIB dhe performancë të dobët nuk janë kandidatë të mirë për kimioterapi ose terapinë e kombinuar. Këta pacientë mund të përfitojnë vetëm nga radioterapia palliative për të lehtësuar simptomat e dispnesë, kollës dhe hemoptizisë. Pacientët me obstrukcion invaziv të rrugëve të frymëmarrjes mund të jenë kandidatë për kyretazh paliativ endobronkial ose stentim për të lehtësuar atelektazën obstruktive dhe dispnenë.

-Stadi IV (Çdo T, çdo N, M1a; çdo T, çdo N, M1b)

Pacientët me NSCLC të avancuar duhet të vlerësohen për praninë e metastazave të largëta. Pacientët me leziona solitare cerebrale mund të përfitojnë nga rezeksioni kirurgjikal ose radiokirurgjia stereotaktike, nëse sëmundja e tyre primare është e



mirëkontrolluar. Masat e surenales të izoluara duhet të rezektohen, pasi shumë prej tyre janë beninje dhe madje edhe sëmundja oligometastatike e surenales herë pas here mund të kontrollohet mirë. [49]

Në një studim të vogël, pacientët me metastaza të izoluara të surenales nga kanceri i mushkërive të trajtuar me rezeksion kirurgjikal në krahasim me trajtimin jokirurgjikal, kanë një mbijetesë më të mirë 5-vjeçare (34% kundrejt 0%).

Limfonodujte izoluar sinkrone (qoftë në të njëjtën ose në mushkërinë e kundërt) duhet të trajtohen si dy primarë të veçantë. Këta pacientë mund të kenë nevojë për PETscan për të identifikuar metastazat okulte ose përsëritjen e skanerave përpara rezeksionit përfundimtar kirurgjikal që mund të jetë i kundërrindikuar.

Në terapinë sistemike të linjës së parë për sëmundjen e fazës IV, regjimet e bazuara në cisplatin kanë dhënë evidence të qarta të përmirësimit të mbijetesës mesatare dhe reduktimit të riskut të vdekjes. Pacientëve me performancë të mirë duhet t'u ofrohet kimioterapi me një kombinim me bazë platini. Pacientët e moshuar (> 70 vjeç) ose ata me kundërrindikacione mund të trajtohen me një regjim të bazuar në karboplatin, siç është karboplatin-paclitaxel. Pacientët më të rinj (< 70 vjeç) me histologji jo skuamoze mund të jenë kandidatë për trajtim me cisplatin-pemetrexed, i cili duket të jetë disi më i mirë se cisplatin-gemcitabine. [50]

Pacientët me histologji jo skuamoze, mungesë metastazash kraniale dhe pa hemoptizi mund të jenë kandidatë për trajtim me bevacizumab, i cili është studiuar në kombinim me karboplatin-paclitaxel dhe cisplatin-gemcitabinë. Terapia antiangiogjenike është shumë e shtrenjtë dhe potencialisht toksike edhe në pacientë të përzgjedhur me kujdes; Prandaj, një diskutim i detajuar me pacientët rreth përfitimeve modeste të terapisë kundrejt reziqëve dhe kostove është mjaft i rëndësishëm.

Kombinimet e dy barnave janë parë të jenë superiore ndaj trajtimit me një agjent. Megjithatë, asnjë avantazh terapeutik nuk arrihet me përdorimin e tre barnave.

Nuk vërehet asnjë përfitim i qartë në mbijetesë nga kimioterapia mbajtëse megjithëse kjo është duke u studiuar me agjentë si pemetrexed. Për shembull, një studim i randomizuar, i kontrolluar me placebo, dyfish i verbër i fazës 3 të terapisë mbajtëse me pemetrexed në 663 pacientë me sëmundjenë fazën IIIB ose IV, që nuk kishte përparuar në katër cikle të kimioterapisë me bazë platini, zbuloi se megjithëse terapia me pemetrexed kishte mjaft efekte toksike, ajo përmirësoi ndjeshëm mbijetesën pa progression të sëmundjes dhe mbijetesën e përgjithshme në krahasim me placebo. [51]

Në studime të tjera të randomizuara, dyfish të verbëra, me grup kontrolli placebo, cilësia e jetës gjatë terapisë mbajtëse me pemetrexed ishte e ngjashme me atë të placebo,

megjithëse u vu re një rritje e vogël në humbjen e oreksit. Terapia mbajtëse me Pemetrexed vonoi ndjeshëm përkeqësimin e dhimbjes dhe hemoptizinë dhe u shoqërua me përmirësime në mbijetesën e përgjithshme dhe atë pa progression të sëmundjes, duke e bërë atë një opsion trajtimi për pacientët me NSCLC jo-skuamoze të avancuar që nuk kanë përparuar pas terapisë së induksionit me regjime të bazuara në platin. [52].

Nga inhibitorët e tyrosine kinazës EGFR si gefitinib dhe erlotinib mund të përfitojnë jodohanpirësit me adenokarcinoma, veçanërisht karcinomën bronkoalveolare; veçanërisht gratë me origjinë aziatike kanë të ngjarë të përfitojnë. Në pacientë të tillë, mund të jetë e dobishme të vlerësohen mutacionet EGFR dhe të përdoren këta agjentë të linjës së parë.

Në mënyrë të ngjashme, pacientët me shprehje të EGFR dhe mungesë të mutacioneve K-ras mund të konsiderohen për shtimin e cetuximab në kimioterapinë e linjës së parë. Megjithatë, kombinimi i agjentëve anti-faktor i rritjes endoteliale vaskulare (VEGF) si bevacizumab me antitropa anti-EGFR duket të jetë i dëmshëm në mjedise të tjera dhe përdorimi i tij në NSCLC duhet të shmanget. [53]

Pacientët me sëmundje progresive dhe me performancë të mirë mund të jenë kandidatë për trajtim vetëm me barna citotoksike si docetaxel, pemetrexed ose gemcitabine, nëse nuk janë ekspozuar ndaj këtyre barnave në fazën e parë. Pacientë të përzgjedhur gjithashtu mund të trajtohen me erlotinib, megjithëse kjo zakonisht përdoret në grupin e linjës së tretë.

Pacientët me rezultate të performancës ECOG/Zubrod mbi 2 duhet të konsiderohen për kujdes paliativ, të fokusuar në kontrollin e simptomave. Këta pacientë duhet të rekomandohen për t'u regjistruar në programet e kujdesit në banesë.

Udhërrëfyesit e Shoqatës Amerikane të Onkologjisë Klinike (ASCO) për terapinë sistemike për sëmundjen e fazës IV ofrojnë rekomandime të veçanta për tumoret me dhe pa ndryshime gjenetike që lejojnë terapinë e targetuar.

Pacientët me karcinomë neuroendokrine me qeliza të mëdha duhet të marrin platin plus etoposide ose të njëjtin trajtim si pacientët e tjerë me karcinomë jo skuamoze. [54]

## **14.0 Kimioterapia neoadjuvante**

Roli i kimioterapisë përpara kirurgjisë është testuar në disa studime klinike. Përfitimet e propozuara të kimioterapisë preoperatorore përfshijnë :

- Reduktim në përmasat e tumorit që mund të lehtësojë rezeksionin kirurgjikal.
- Heqje e hershme e mikrometastazave.

- Tolerancë më e mirë. [55]

Megjithatë, kimioterapia preoperatorë mund të vonojë interventin potencialisht kurues.

### **14.1.1 Menaxhimi**

Kirurgjia, terapia sistemike dhe radioterapia janë alternativat kryesore për NSCLC. Duke qënë se shumica e tumoreve pulmonare nuk mund të trajtohen me modalitetet aktuale të disponueshme, aplikimi i duhur i kujdesit paliativ të kualifikuar është një pjesë e rëndësishme e trajtimit të pacientëve me NSCLC. [56]

### **14.1.2 Terapia sistemike**

Afërsisht 80% e të gjithë pacientëve me kancer pulmoni i nënshtrohen një terapie sistemike gjatë dekursit të sëmundjes.

Studime të shumta të randomizuara, të kontrolluara dhe meta-analiza të mëdha, të gjitha konfirmojnë epërsinë e regjimeve të kombinuara të kimioterapisë për NSCLC të avancuar. Udhërrëfyesit e Shoqatës Amerikane për Onkologjinë Klinike (ASCO) rekomandojnë që trajtimi i linjës së parë për NSCLC të përfshijë një kombinim platini. Në pacientët më të rinj, me një performancë të mirë ose si terapi adjuvante, preferohet cisplatina, por në pacientët e moshuar ose ata me komorbiditete të rëndësishme, mund të zëvendësohet me karboplatin. Përdorimi i agjentëve të targetuar për veçori specifike molekulare të tumorit është bërë praktikë standarde. Në varësi të veçorive molekulare, regjimet e rekomanduara të terapisë sistemike mund të përfshijnë kombinime të agjentëve të targetuar me kimioterapinë, ose vetëm agjentë të targetuar. [57]

### **14.13 Rrezatimi**

Në trajtimin e fazës I dhe fazës II të NSCLC, radioterapia si alternativë e vetme merret parasysh kur rezeksioni kirurgjikal nuk është i mundur.[2] Rrezatimi stereotaktik është një opsion i arsyeshëm për trajtimin e kancerit të mushkërive në pacientët që nuk janë kandidatë për kirurgji.[58] Është gjetur se beta bllokuesit përmirësojnë mbijetesën e përgjithshme, mbijetesën pa sëmundje dhe mbijetesën pa metastaza të largëta, megjithëse jo mbijetesën pa progresion lokal, te pacientët me NSCLC që i nënshtrohen radioterapisë.[59]

### **14.1.4 Patofiziologjia**

Si ekspozimi (mjedisor ose profesional) ndaj agjentëve të veçantë dhe ndjeshmëria e një individi ndaj këtyre agjentëve mendohet se kontribuojnë në rrezikun e zhvillimit të kancerit të mushkërive. Në Shtetet e Bashkuara, duhanpirja aktive është përgjegjëse për rreth 90% të rasteve me kancer të mushkërive. Ekspozimet profesionale ndaj karcinogjenëve përbëjnë afërsisht 9-15% të rasteve të kancerit të mushkërive.

## **15.0 Ekspozimi ndaj karcinogjenëve**

Tymi i duhanit përmban më shumë se 300 substanca të dëmshme, të paktën 40 kancerogjenë të fuqishëm të njohur. Hidrokarburet poliaromatike dhe ketoni nitrozamine me prejardhje nga nikotina (NNK) dihet se shkaktojnë dëmtim të ADN-së duke formuar shtesa të ADN-së nëmodelet e kafshëve. Benzo-A-pirina gjithashtu duket se nxit sinjalizimin molekular si AKT, si dhe nxit mutacione në p53 dhe gjenet e tjera supresore të tumorit.

Faktori më i zakonshëm i rrezikut profesional për kancerin e mushkërive është ekspozimi ndaj asbestit. Studimet kanë treguar që ekspozimi ndaj radonit lidhet me 10% të rasteve të kancerit të mushkërive, ndërsa ndotja e ajrit përbën ndoshta 1-2%. [60] Përveç kësaj, sëmundjet preekzistuese jo malinje të mushkërive, të tilla si sëmundja pulmonare obstruktive kronike, fibroza pulmonare idiopatike dhe tuberkulozi janë treguar të lidhura me rritjen e shkallës së kancerit të pulmonit. Teoria aktuale sugjeron se një seri insultesh toksikeqelizore prishin riprodhimin e rregullt gjenetik. Simptomat përfundimisht zhvillohen nga rritja e pakontrolluar e çorganizuar që ndërhyjnë me anatominë lokale ose të largët ose proceset fiziologjike. [61] Një studim nga Ito et al vlerësoi ndryshimin në llojet histologjike të kancerit të mushkërive në Japoni dhe Shtetet e Bashkuara sipas llojit të cigareve, të pafiltruara dhe ato të filtruara. [62] Studimi përcaktoi se ndryshimi në llojet e cigareve ndryshoi vetëm llojin më të shpeshtë të kancerit të mushkërive, që kaloi nga SCC në adenokarcinomë.

## **16.0 Ndjeshmëria gjenetike**

Teknikat e avancuara molekulare kanë identifikuar amplifikimin e onkogjeneve dhe inaktivizimin e gjeneve supresore të tumorit në NSCLC. Anomalitë më të rëndësishme të zbuluara janë mutacionet që përfshijnë familjen e onkogjenëve ras. Familja e onkogjeneve ras ka 3 anëtarë: H-ras, K-ras dhe N-ras. Këto gjene kodojnë një proteinë në sipërfaqen e brendshme të membranës qelizore me aktivitetë guanozinë trifosfatazës dhe mund të përfshihet në transduktimin e sinjalit. Studimet e kryera në minj sugjerojnë përfshirjen e mutacioneve ras në patogjenezën molekulare të NSCLC. Studimet tek njerëzit sugjerojnë se aktivizimi i ras kontribuon në progresionin e tumorit te personat me

kancer të mushkërive. Mutacionet e gjenit ras ndodhin pothuajse ekskluzivisht në adenokarcinomat dhe gjenden në 30% të këtyre rasteve. Këto mutacione nuk u identifikuan në adenokarcinomat që u zhvilluan te personat që nuk pinë duhan. Mutacioni K-ras duket të jetë një faktor i pavarur prognostik.

## 17.0 Faktorët prognostikë

Studime të shumta kanë tentuar identifikimin e rëndësisë prognostike të disa faktorëve klinikopatologjikë. [63] Faktorët që korrelohen me prognozën e varfër përfshijnë si më poshtë:

- Stadi i avancuar.
- Prania e simptomave pulmonare ose konstitucionale.
- Tumori me përmasa të mëdha (>3 cm).
- Metastazat në shumë limfonoduj brenda një stacioni sipas përcaktimit TNM.[31-41]
- Përfshirja vaskulare.[64]

Për pacientët inoperabël, prognoza ndikohet negativisht nga performanca e dobët dhe rënia në peshë prej më shumë se 10%. Këta pacientë janë përjashtuar nga studimet klinike që vlerësojnë ndërhyrjet agresive multimodale. Në analizat e shumta retrospektive të të dhënave nga studimet klinike, vetëm mosha e avancuar nuk ka treguar ndikim në përgjigjen ose mbijetesën me terapi.[65]

Kanceri i mushkërive ka shkallë letaliteti të lartë. Në Evropë, shkalla e përgjithshme e mbijetesës 5-vjeçare është 12.3%. Normat më të larta të regjistruara të mbijetesës 5-vjeçare të pacientëve janë vërejtur në Shtetet e Bashkuara. Të dhënat e mbledhura në SHBA nga 2010–2016 tregojnë se shkalla e mbijetesës relative 5-vjeçare për kancerin e mushkërive ishte 20.5%, duke reflektuar një përmirësim të qëndrueshëm por të ngadaltë nga 12.5% në 1975.[23, 26] Megjithatë, shkallarelativë e mbijetesës 5-vjeçare ndryshon dukshëm, në varësitë stadi të sëmundjes në momentin e diagnostikimit, si më poshtë[26]:

- 59.0% për sëmundjene lokalizuar
- 31.7% për sëmundjen regjionale
- 5.8% për sëmundjen me metastaza të largëta

Kancer i pulmonit me qeliza jo të vogla. Faktorët prognostikë për kancerin pulmonar. Një analizë retrospektive e të dhënave të Survejanca, Epidemiologjia dhe Rezultatet Përfundimtare (SEER) sugjeron se numri i limfonodujve kancerozë mund të jetë parashikues i mbijetesës. Mesatarja e mbijetesës specifike për kancerin e mushkërive u ul nga 8.8 vjet për pacientët me një limfonodul pozitiv, në 3.9 vjet për pacientët me më shumë se tetë limfonoduj pozitivë.[66] Pacientët me karcinomë pulmonare in situ dhe

stadi I mund t'i përgjigjen operacionit kirurgjikal. Prognoza e tyre është shumë më e mirë se ajo e pacientëve me sëmundje më të avancuar. Në pacientët me neoplazi të mushkërive radiologjikisht okulte, mbijetesë 5-vjeçare është 24-26%; ndërsa në ata me të dhëna jonormale në radiografinë e toraksit, është 12%. Nëse kanceri nuk është i rezekueshëm, prognoza është e dobët, me një normë mesatare mbijetese prej 8-14 muajsh.

Mostertz et al zbuluan se në disa popullata pacientësh, mënyra e aktivizimit të rrugës onkogjene të tumorit mund të ketë rëndësi prognostike.[67] Analiza retrospektive e 787 pacientëve me NSCLC kryesisht në fazën e hershme, duke përdorur profilizimin e shprehjes së gjeneve, tregoi si më poshtë:

Në pacientët nën 70 vjeç, ata me rrezik të lartë, me mbijetesën më të shkurtër pa recidiva, demonstrojnë rritje të aktivizimit të rrugëve Src dhe faktorit të nekrozës tumorale (TNF).

Në femrat, ato me rrezik të lartë, demonstrojnë rritje të aktivizimit të invazivitetit dhe transduktorit të sinjalit dhe rrugëve të aktivizuesit të transkriptimit 3 (STAT3).

Analizat multivariate konfirmuan rëndësinë e pavarur klinike të nënfenotipeve të bazuara në rrugët e aktivizimit të gratë dhe pacientët më të rinj se 70 vjeç.

Një meta-analizë nga Parsons et al sugjeron se ndërprerja e duhanit pas diagnostikimit të kancerit të mushkërive në fazën e hershme mund të përmirësojë prognozën, ndoshta duke reduktuar progresionin e kancerit. Modelimi i tabelës së jetës në bazë të të dhënave nga 9 studime dha një shkallë të vlerësuar të mbijetesës 5-vjeçare prej 33% në pacientët 65-vjeçarë me NSCLC në stad të hershëm të cilët vazhduan të pinë duhan krahasuar me 70% në ata që e lanë duhanin.[68]

Në një analizë të të dhënave për 4200 pacientë që morën pjesë në Projektin e bazës së të dhënave NSCLC të Rrjetit Kombëtar Gjithëpërfshirës të Kancerit, pacientët që ishin duhanpirës aktualë në momentin e diagnostikimit kishin mbijetesë më të ulët krahasuar me pacientët që nuk kishin pirë kurrë duhan, dhe në pacientët më të rinj me sëmundje të stadi IV, duhanpirësit aktualë kishin mbijetesë më të ulët krahasuar me ish-duhanpirësit që e lanë duhanin më shumë se 12 muaj përpara se të diagnostikoheshin.[69]

Analizat dytësore të studimit të randomizuar, të kontrolluar me placebo të Iniciativës për Shëndetin e Grave (WHI) treguan një lidhje midis përdorimit ditor të estrogjenit të konjuguar të kuajve (CEE, 0,625 mg) plus medroksiprogesteron acetat (MPA, 2,5 mg) dhe NSCLC. Gratë që përdorën CEE plus MPA për më shumë se 5 vjet ishin në rrezik më të lartë për NSCLC dhe gratë që përdornin CEE plus MPA që u diagnostikuan me NSCLC kishin vdekshmëri më të lartë sesa gratë me NSCLC që nuk merrnin terapi hormonale.[70]

Analizat e WHI përfshinin 16,608 gra multietnike në postmenopauzë, të moshës 50-79 vjeç. Konfirmimi i kancerit të mushkërive u plotësua nga rishikimi i të dhënave mjekësore. Kjo fushë meriton më shumë vëmendje dhe studim për të përcaktuar rreziqet dhe përfitimet e terapisë hormonale për gratë pas menopauzës që pinë duhan.

Në të kundërt, një studim nga Bouchardy et al zbuloi se pacientet që kishin marrë trajtim me antiestrogjen për kancerin e gjirit kishin një shkallë më të ulët të vdekshmërisë nga kanceri i mushkërive. Megjithatë, përdorimi i antiestrogjeneve nuk i uli ndjeshëm raportet e standardizuara të incidencës për kancerin e mushkërisë.[71]

Një rishikim i tetë studimeve nga Rothwell et al zbuloi se marrja e aspirinës ditore reduktonte vdekjen e shkaktuar nga një sërë kanceresh, përfshirë adenokarcinomën pulmonare (por asnjë formë tjetër të kancerit të mushkërive). Një periudhë latente prej 5 vitesh u vu re përpara se të ulej rreziku i vdekjes për kancerin e mushkërive, por rreziku 20-vjeçar i vdekjes nga kanceri mbeti më i ulët në grupet e aspirinës. Përfitimi ishte i palidhur me dozën e aspirinës (75 mg ose më shumë), gjininë ose duhanpirjen, por u rrit me moshën, me reduktim absolut të rrezikut 20-vjeçar të vdekjes nga kanceri duke arritur në 7.08% në moshën 65 vjeç e lart.[72]

Ndonëse stadifikimi TNM është faktori më i mirë prognostik për NSCLC, një studim nga Hofman et al konkludoi që zbulimi preoperator i qelizave tumorale qarkulluese (CTCs) ka një rëndësi prognostike.[73] Rezultatet treguan se prania dhe niveli i 50 ose më shumë qelizave johematologjike qarkulluese (CNHC) u shoqëruan me mbijetesë më të keqe në pacientët me NSCLC të rezekueshme. Megjithëse CTC-të janë potencialisht interesante, rëndësia e pranisë së tyre është ende duke u debatuar.[74]

## **18.0 Risku i rekurencave**

Në një rishikim retrospektiv të vitit 2012 të 1402 pacientëve me NSCLC të fazës I-III (N0-N1) që iu nënshtruan rezeksionit të plotë pa radioterapi adjuvante, faktorë të rëndësishëm rreziku për recidivat lokale përfshinin procedurën kirurgjikale (rezeksion i vetëm / i shumëfishtë + segmentektomi kundrejt lobektomisë + bilobektomisë + pulmonektomi), invazioni pleural visceral dhe madhësia e tumorit >2.7 cm. Faktorët sinjifikantë të riskut për rekurencat regjionale përfshinin stadin patologjik N1, invadimin e hapësirës limfovaskulare dhe invazionin pleural visceral.[75]

Në një studim të 452 rasteve me adenokarcinomë pulmonare të stadi I, shprehja e faktorit-1 të transkriptimit të tiroides (TTF-1) parashikoi në mënyrë të pavarur rrezikun e përsëritjes së sëmundjes. Incidenca kumulative 5-vjeçare e rekurencave ishte 40% për pacientët me shprehje negative TTF-1, kundrejt 15% për ata me shprehje pozitive TTF-1 ( $P < 0.001$ ).[76]

Sipas një analize retrospektive të vitit 2013 të 734 pacientëve me adenokarcinomë të stadi I jo më të madhe se 2 cm, rekurenca e adenokarcinomës së vogël, në stad fillestar pas rezekimit të kufizuar pulmonar, është tre herë më e mundshme kur komponenti mikropapilar i tumorit është mbi 5%. Në 258 pacientë të një studimi që iu nënshtruan rezeksionit segmentar ose segmentektomisë, pas përshtatjes për invazionin vaskular dhe limfatik, prania e një komponenti mikropapilar prej 5% ose më shumë u shoqërua në mënyrë të pavarur me një incidencë kumulative 5-vjeçare të (raporti i rrezikut = 3.11).

Statusi mikropapilar nuk ishte i lidhur ndjeshëm me rekurencat në 476 pacientë që iu nënshtruan lobektomisë.[77]

## **19.0 Monitorimi afatgjatë**

Rekomandimet e Rrjetit Kombëtar Gjithëpërfshirës të Kancerit (NCCN) në lidhje me survejancën e kancerit tek të mbijetuarit nga kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC) përfshijnë sa vijon [78]:

- Historia dhe ekzaminimi fizik (H&P) dhe tomografia e kompjuterizuar e toraksit (CT) me ose pa kontrast çdo 6-12 muaj për 2-3 vjet, më pas një vizitë dhe ekzaminim fizik dhe CT skan i toraksit pa kontrast çdo vit.
- Vlerësimi i statusit të pirjes së duhanit në çdo vizitë, me këshillim dhe referim për lënien e duhanit sipas nevojës.

Rekomandime të tjera të NCCN për monitorimin afatgjatë përfshijnë si më poshtë [89]:

- Vaksinimi vjetor për Gripin; vaksinimi për pneumokokun me doza rivaksinimi sipas rastit; vaksinim për herpes zoster.
- Këshillim rreth promovimit të shëndetit dhe mirëqënies (psh, aktivitete fizik i rregullt, dieta ushqimore).
- Monitorimi rutinë i shëndetit



## II METODOLOGJIA

### 2.1 Qëllimi

Vlerësimi i rolit të trajtimit kirurgjikal të kancerit pulmonar dhe i komplikacioneve të hershme dhe të vonshme dhe korrelacioni i tyre në mbijetesën e pacientëve.

### 2.2 Objektivat

Vlerësimi i karakteristikave klinike, anatomo-patologjike dhe stadeve tek pacientët me Ca bronko-pulmonar

- -Diferencimi dhe tipi histopatologjik i tumorit
- -Prekja e limfonodulave mediastinale
- -Madhesia e tumourit
- -Stadi-TNM

Vlerësimi i prognozës së pacientëve

- -Frekuenca dhe lloji i komplikacioneve
- -Frekuenca e exitus

Vlerësimi i mbijetesës për totalin e pacientëve dhe sipas stadeve dhe tipit të interventit

Përcaktimi i faktorëve prognostikë të vdekshmerisë postoperatore

## 2.3 Materiali dhe Metoda

**Tipi i studimit:** Ky është një studim, longitudinalprospektiv.

**Vendi dhe periudha e kryerjes:**

Studimi është kryer në Spitalin Universitar “Shefqet Ndroqi” gjatë periudhës kohore 2010 - 2015.

**Kriteret e përfshirjes në studim**

Të gjithë pacientët me NSCLC primare: adenokarcinoma dhe karcinoma skuamoze

**Kriteret e përjashtimit nga studimi**

Përjashtuam pacientët:

që iu nënshtruan torakotomisë eksplorative,  
Kirurgjia torakoskopike e asistuar me video (VATS),  
metastasektomi pulmonare,  
procedurë paliative ose rezeksion vetëm për biopsi.

Pacientët u përjashtuan gjithashtu kur diagnoza patologjike postoperative tregoi një nga tipet e mëposhtëme:

- karcinoma cistike adenoide,
- karcinoid tipik ose sarkoma.

Insuficiencë e rëndë kardiake dhe provat FEV1 <40%

**Nëpërmjet një skede individuale u mblodhën të dhënat sociodemografike dhe klinike**

Të dhënat sociodemografike:

- Moshë
- Gjinia
- BMI

Ish-duhanpirës u përkufizuan si pacientë që kishin lënë duhanin në kohën e shtrimit në spital, dhe ata që nuk pinë kurrë duhan u përkufizuan si pacientë që nuk kishin pirë asnjë cigare ose më pak se 100 cigare gjatë jetës së tyre.

Në vlerësimet klinike përfshihen:

- Semundjet shoqëruese
- Indeksi Karnofski

- Menyra e diagnozës
- Provat respiratore
- CEA

-Ekzaminimet imazherike

- Rtg pulmoni
- CT toraksi ne dinamikë
- PET/CT+ MRI koke
- EBUS
- Video-mediastinoskopi

-Karakteristikat e Ca Pulmonar dhe stadifikimi

- Tipi Histopatologjik dhe lokalizimi i tumorit
- Madhesia e tumorit ne kontekstin e stadifikimit TNM
- Prekja e limfonodulave mediastinale dhe hilare në funksion të stadifikimit TNM
- Prekje e pleures parietale
- Stadi
- Tipi i interventit

Frekuenca dhe lloji i komplikacioneve

Ditëqëndrimi

Frekuenca e exitus

-Të gjithë pacientët u ndoqën periodikisht me CT toraksi pas interventit në:

- 3 muaj,
- 6 muaj,
- 1 vit,
- 2 vjet
- 3 vjet
- 5 vjet

-Klasifikimi i komplikacioneve sipas Sistemit Clavien-Dindo

Komplikacionet postoperatore u klasifikuan duke përdorur sistemin Clavien-Dindo, i cili i kategorizon komplikacionet postoperative në pesë grupe të mëdha sipas ndërhyrjes së kërkuar për kujdesin ndaj pacientit:

-grada 1, që nuk kërkon ndërhyrje farmakologjike përveç antiemetikëve, antipiretikëve, analgjezikëve, diuretikëve, elektroliteve dhe fizioterapisë;

-grada 2, që kërkon ndërhyrje farmakologjike me barna të ndryshme nga ato të lejuara për komplikacionet e shkallës 1;

-grada 3, që kërkon ndërhyrje të mëtejshme me ose pa anestezi të përgjithshme;

-grada 4, komplikacionet kërcënuese për jetën dhe ato që kërkojnë menaxhim të njësisë së kujdesit intensiv

-grada 5, vdekja e pacientëve (10).

## 2.4 Metodologjia e analizës statistikore

Për analizën e të dhënave është përdorur programi statistikor SPSS 25.0. Variablat e vazhdueshëm janë përmbledhur si mesatare  $\pm$  deviacionin standard (SD).

Për variablat kategorike është llogaritur përqindja e pacientëve në çdo kategori.

Është përdorur testi  $\chi^2$  dhe *Fischer exact test* për krahasimin e përqindjes ndërmjet variablove kategorikë.

Është përdorur testi i studentit *t* dhe ANOVA për krahasimin e mesatereve të parametrave të variablove të vazhduar.

Është përdorur analiza e kurbave Kaplan-Meier për vlerësimin e mbijetesës postoperatore të pacientëve .

Është përdorur analiza multivariate e regresionit Cox i cili kontrollon për konfunduesit e mundshëm, për vlerësimin e faktorëve prediktorë të exitus.

Vlera e  $p \leq 0.05$  u konsiderua statistikisht e rëndësishme.

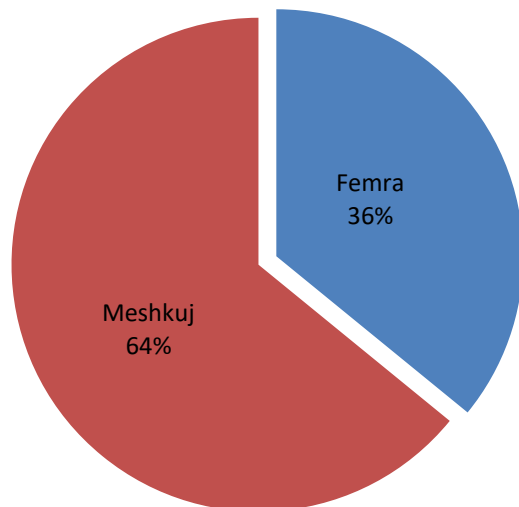
Të gjitha testet statistikore janë të dyanshme.

### III REZULTATE

**Tabela 3. 1**Karakteristikat sociodemografike dhe klinike të pacientëve

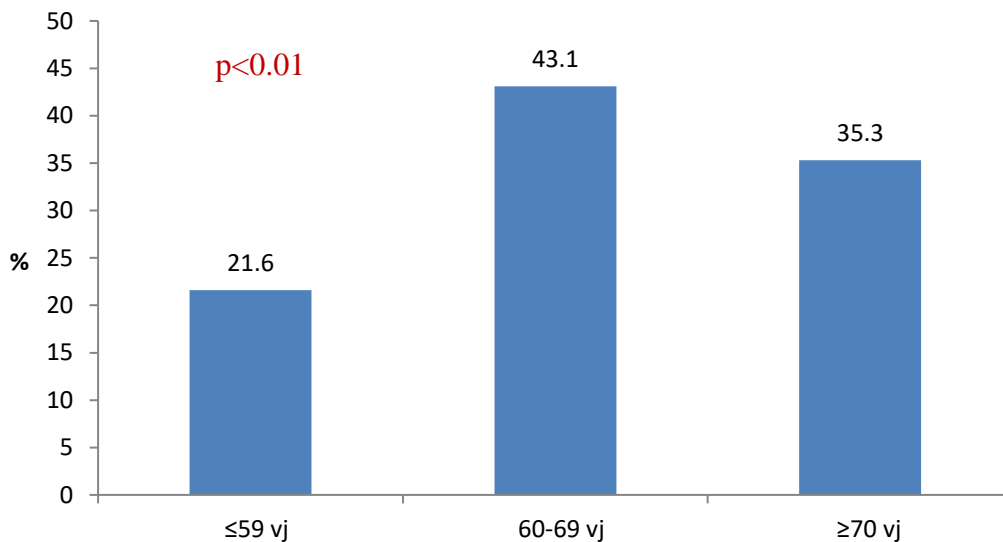
Variablat	N	%	P
Gjinia			<b>&lt;0.01</b>
Femër	55	35.9	
Mashkull	98	64.1	
Mosha, M (SD)	65.3 (±12.5)		
Grupmosha			<b>&lt;0.01</b>
≤59 vj	33	21.6	
60-69 vj	66	43.1	
≥70 vj	54	35.3	
BMI, M SD	26 (±3.7)		
KPS, M SD	75.5 (±13.3)		
Duhanpirja			<b>&lt;0.01</b>
Duhanpirës	81	52.9	
Ish duhanpirës	54	35.3	
Asnjëherë	18	12.0	
Sëmundje shoqëruese			<b>0.04</b>
Po	89	58.2	
Jo	64	41.8	
Lloji i sëmundjeve			<b>&lt;0.01</b>
SKV	26	17.0	
Diabet	34	22.2	
Histori e AVC	11	7.2	
SRK	18	11.8	
Mënyra e diagnozës			<b>&lt;0.01</b>
Rastësore	72	47.1	
Simptoma	75	49.0	
Depistim	6	3.9	
Provat respiratore			<b>&lt;0.01</b>
FEV <sub>1</sub> > 60	144	94.1	
FEV <sub>1</sub> ≤ 60	9	5.9	
Imazheria			<b>&lt;0.01</b>
PET/CT	61	39.9	
EBUS	7	4.6	
Video-mediastinoskopi	2	1.3	

Në studim morën pjesë 153 pacientë me moshë mesatare 65.3 (±12.5) vjeç.



**Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë**

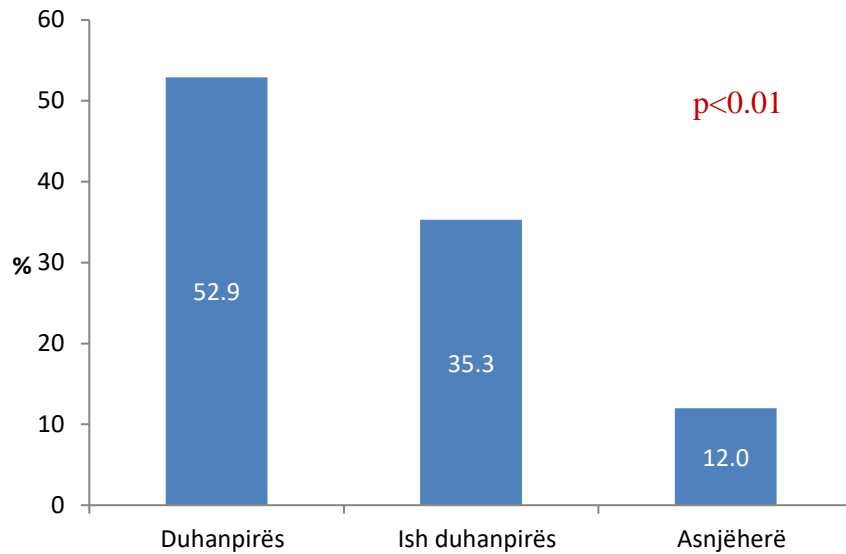
Shumica e pacientëve (64.1%) ishin meshkuj me ndryshim sinjifikant me femrat (35.9%) ( $p < 0.01$ ).



**Figura 3. 2 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës**

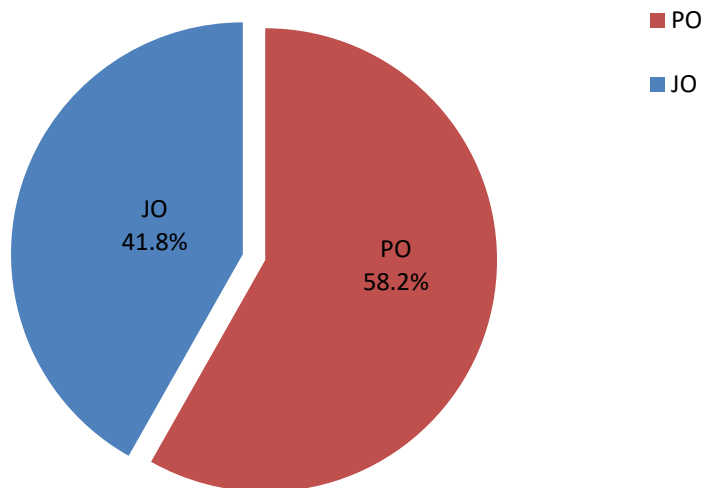
Vërehet një trend në rritje të moshës së pacientëve, nga 21.6% në grupmoshën ≤59 vjeç në 43.1% në grupmoshën 60-69 vjeç dhe 35.3% në grupmoshën ≥70 vj, ( $p < 0.01$ ).

BMI mesatare e pacientëve është 26 ( $\pm 3.7$ )  
 Score mesatar i Karnofski është 75.5 ( $\pm 13.3$ ).



**Figura 3. 3 Statusi i duhanpirjes**

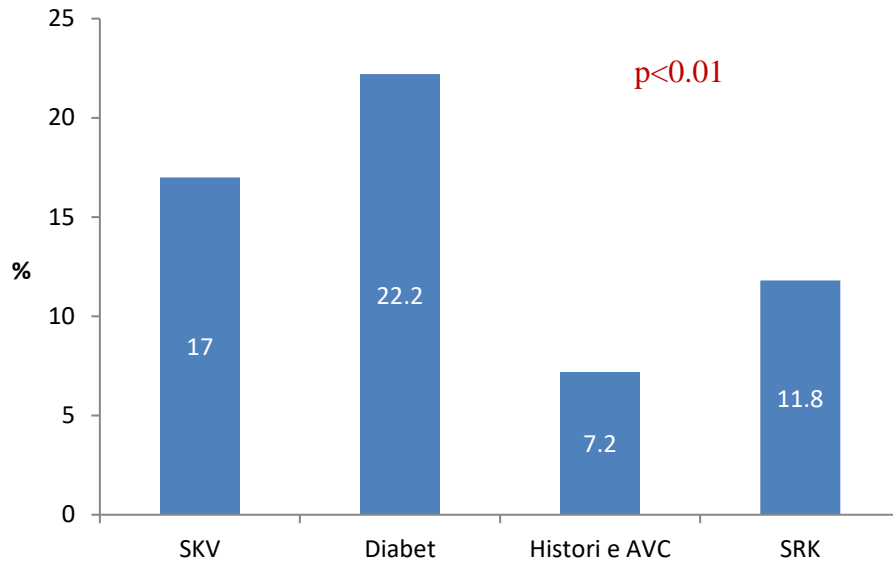
Në studim mbizotërojnë pacientët duhanpirës. Duhanpirës aktuale janë 52.9% e pacientëve, ish duhanpires 35.3% dhe jo duhanpires 12% ( $p<0.01$ ).



**Figura 3. 4 Frekuenca e sëmundjeve shoqëruese**

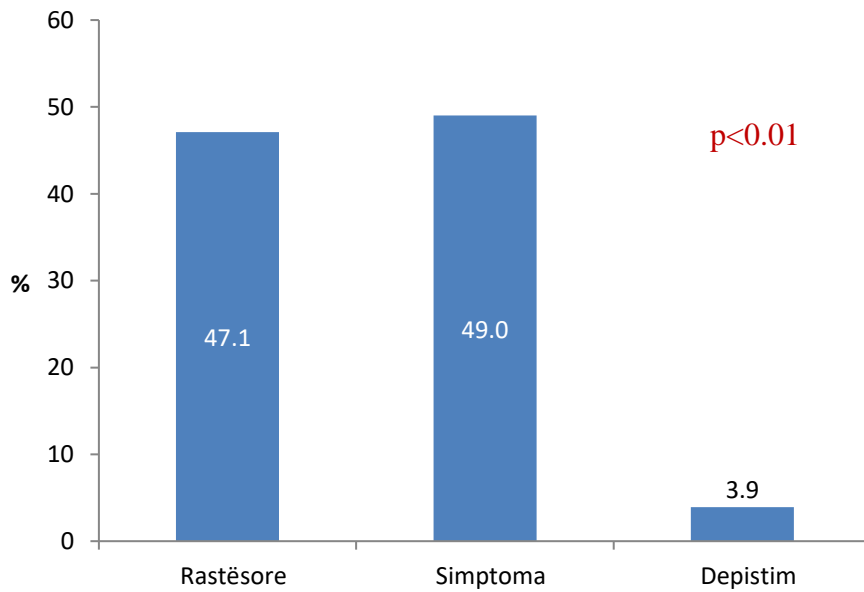
Shumica e pacientëve (58.2%) kanë sëmundje shoqëruese ndërsa 41.8% e tyre nuk kanë ( $p<0.01$ ).





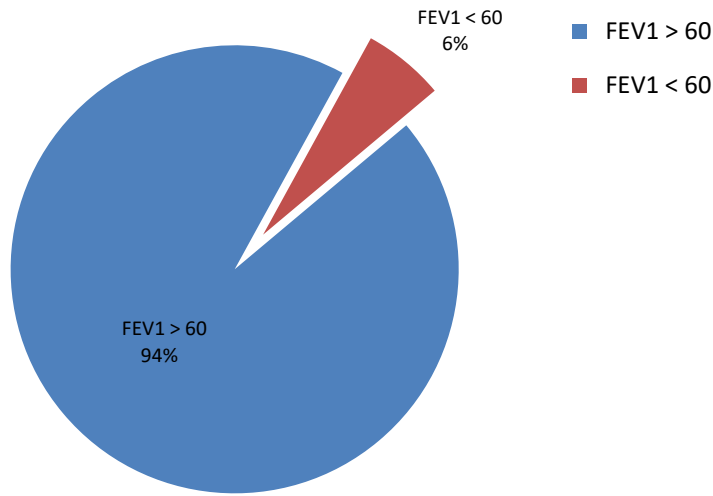
**Figura 3. 5 Lloji i sëmundjeve shoqëruese**

Nga sëmundjet shoqëruese mbizotëron diabeti (22.2%) ndjekur nga SKV (17%) SRK (11.8%) dhe histori e AVC (7.2%) ( $p<0.01$ ).



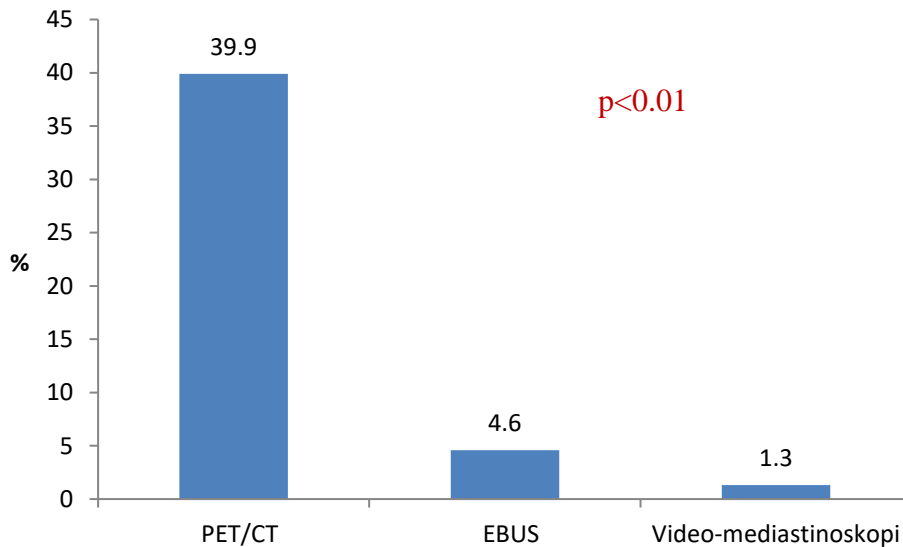
**Figura 3. 6 Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës së diagnostikimit**

Mënyra e diagnostikimit ishte rastesore në 47.1% të rasteve dhe prej simptomatologjisë në 49% të rasteve. Nëpërmjet depsitimit janë diagnostikuar 3.9% e rasteve ( $p < 0.01$ ).



**Figura 3. 7 Provat respiratore**

Në lidhje me provat respiratore FEV<sub>1</sub> > 60 kanë 94.1% e pacientëve ndërsa FEV<sub>1</sub> ≤ 60 kanë 3.9% e tyre ( $p < 0.01$ ).

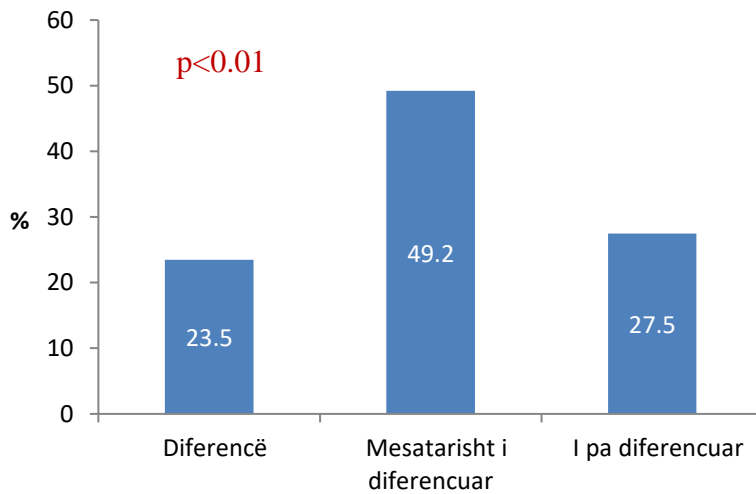


**Figura 3. 8 Imazheria e përdorur**

PET/CT kanë bërë 39.9% e pacientëve, EBUS 4.6% dhe videomediastinoskopi 1.3%, ( $p < 0.01$ ).

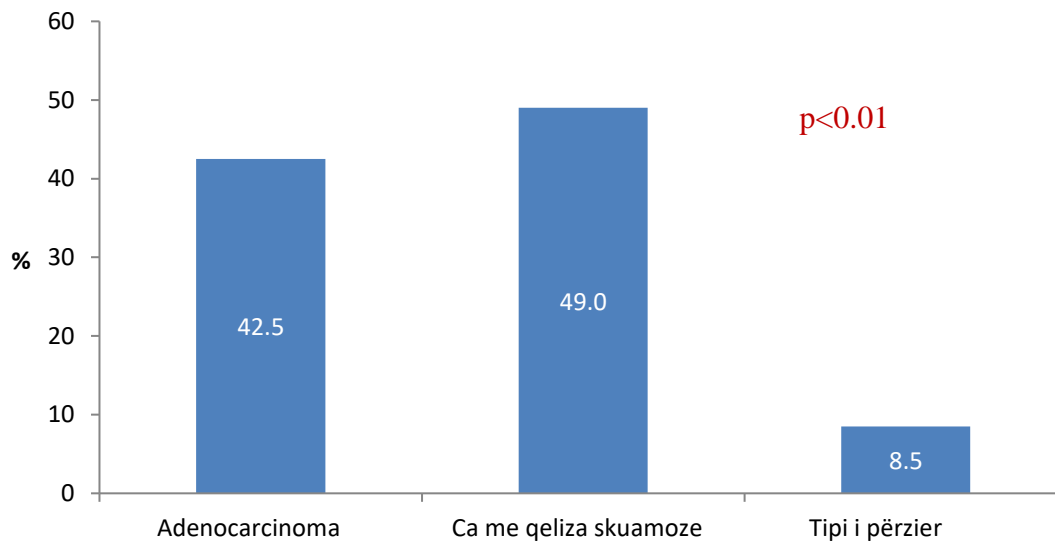
**Tabela 3. 2 Karakteristikat e Ca pulmonar dhe stadifikimi**

<b>Variablat</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
Diferencimi			<b>&lt;0.01</b>
Diferencë	36	23.5	
Mesatarisht i diferencuar	75	49.2	
I pa diferencuar	42	27.5	
Tipi Histopatologjik			<b>&lt;0.01</b>
Adenocarcinoma	65	42.5	
Ca me qeliza skuamoze	75	49.0	
Tipi i përzier	13	8.5	
Madhësia e tumourit			<b>&lt;0.01</b>
< 10 mm	8	5.2	
10-20 mm	18	11.8	
21-30 mm	33	21.6	
31-50 mm	48	31.4	
> 50 mm	46	30.1	
Prekja e limfonodulave			<b>&lt;0.01</b>
N <sub>0</sub>	101	66.0	
N <sub>1</sub>	42	27.5	
N <sub>2</sub>	10	6.5	
Prekje e pleurës parietale			<b>&lt;0.01</b>
Po	5	3.3	
Jo	148	96.7	
Stadi-TNM			<b>&lt;0.01</b>
IA	49	32.0	
IB	54	35.3	
IIA	19	12.4	
IIB	20	13.1	
IIIA	11	7.2	
Terapi Neoadjuvante			<b>&lt;0.01</b>
Po	5	3.3	
Jo	148	96.7	
Tipi i interventit			<b>&lt;0.01</b>
Pneumonektomi	41	26.8	
Lobektomi	95	62.1	
Bilobektomi	8	5.2	
Sublobare	9	5.9	
Komplikacione			<b>&lt;0.01</b>
Po	22	14.4	
Jo	131	85.6	
Ditëqëndrimi, M SD	6.5 (±1.6)		
Exitus			<b>&lt;0.01</b>
Po	10	6.5	
Jo	143	93.5	



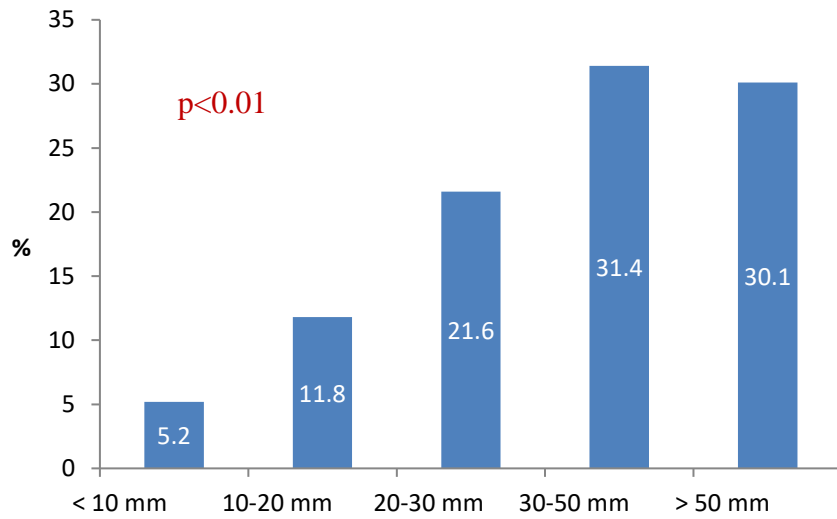
**Figura 3. 9 Diferencimi i Ca**

Në studim mbizotëron diferencimi mesatar i Ca. Diferencimi i Ca pulmonar ishte i mirë në 23.5% të rasteve, mesatar në 49.2% të rasteve dhe i padiferencuar në 27.5% të rasteve ( $p<0.01$ ).



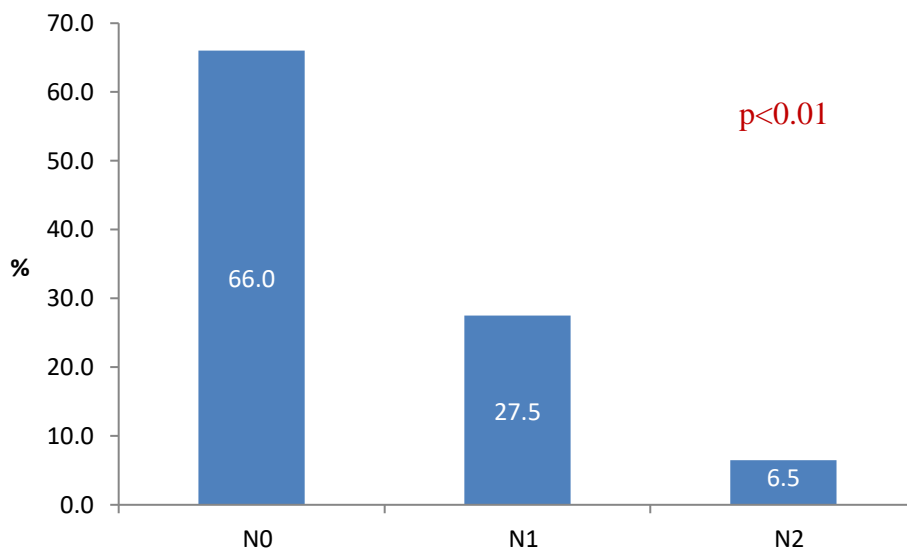
**Figura 3. 10 Tipi Histopatologjik**

Sipas tipit histologjik mbizotëron Ca me qeliza skuamoze (49%) ndjekur nga Adenocarcinoma (42.5%) dhe tipi i përzier (8.5%), ( $p<0.01$ ).



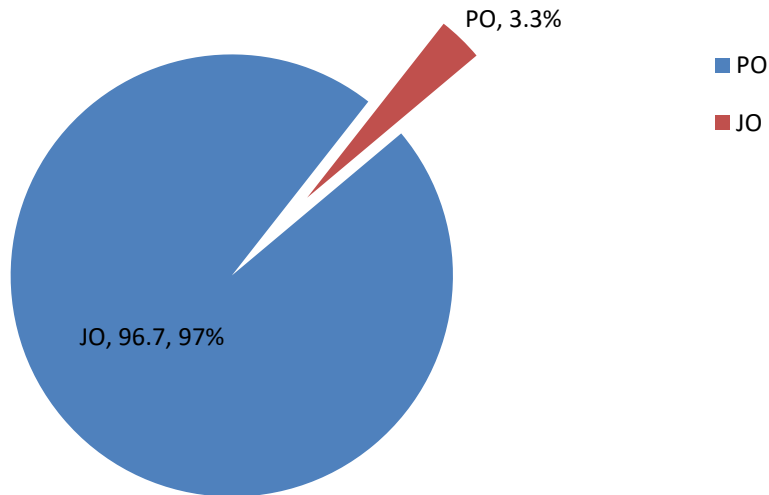
**Figura 3. 11 Madhësia e tumourit**

Mbizotëron madhësia e tumorit >30 mm (61.5%) e rasteve. Madhësia e tumourit <10 mm u gjet në 5.2% të pacientëve, 10-20 mm në 11.8%, 21-30 mm në 21.6%, 31-50 mm në 31.4% dhe >50 mm në 30.1%, ( $p<001$ ).



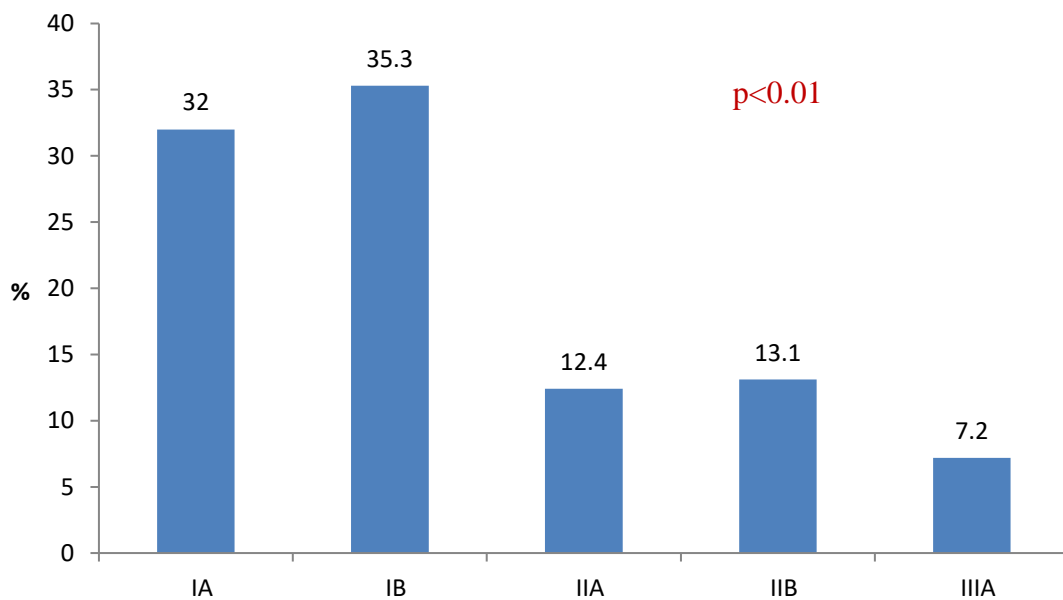
**Figura 3. 12 Prekja e limfonodulave**

Përsa i përket prekjes së limfonodulave me No janë 66% e pacientëve, N1 janë 27.5% dhe n2 janë 6.5%, ( $p < 0.01$ ).



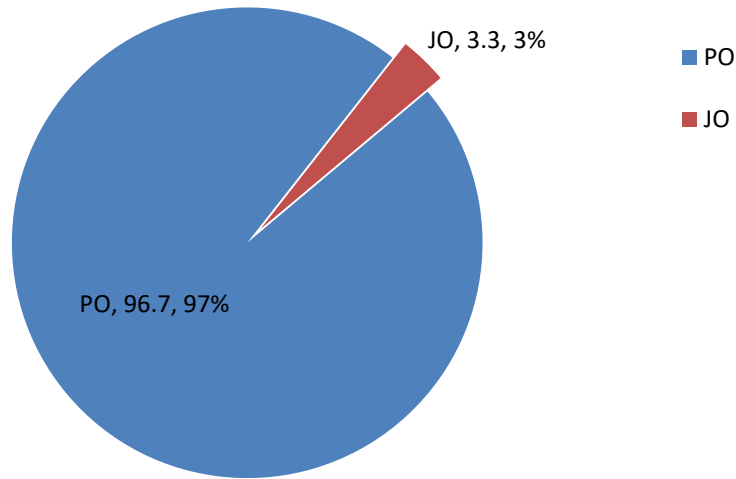
**Figura 3. 13 Prekje e pleurës parietale**

Prekje e pleurës parietale u gjet në 3.3% të pacientëve.



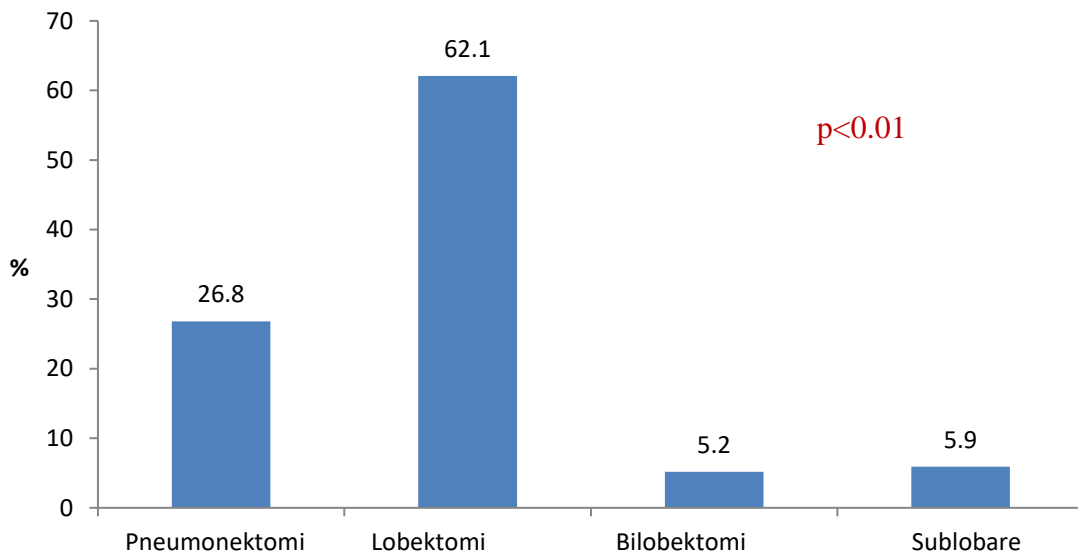
**Figura 3. 14 Stadi - TNM**

Përsa i përket stadi TNM: Stadi IA janë 32% e pacientëve, IB janë 35.3%, IIA janë 12.4%, IIB janë 13.1% dhe IIIA janë 7.2%.



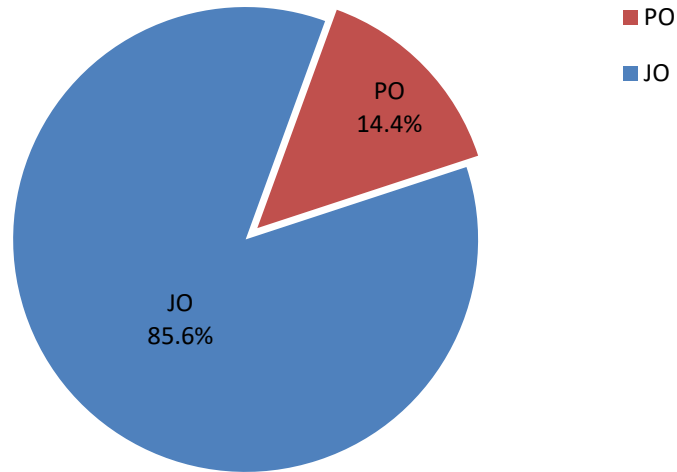
**Figura 3. 15 Terapi neoadjuvante**

Terapi Neoadjuvante kanë përdorur 3.3% e pacientëve.



**Figura 3. 16 Tipi i interventit**

Mbizotëron tipi i interventit lobektomi në 62.1% të pacientëve, ndjekur nga pneumonektomi (26.8%), sublobare (5.9%) dhe bilobektomi (5.2%), ( $p<0.01$ ).



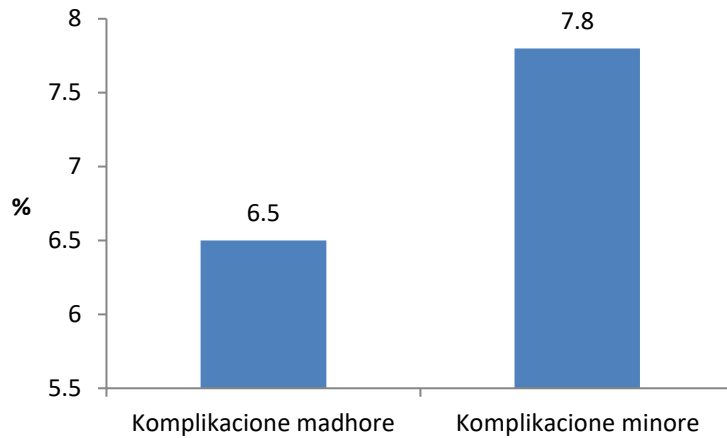
**Figura 3. 17 Frekuenca e komplikacioneve**

Ditëqëndrimi mesatar spitalor është 6.5 ( $\pm 1.6$ ) ditë. Komplikacione kanë shfaqur 14.4% e pacientëve.

**Tabela 3. 3 Lloji i komplikacioneve**

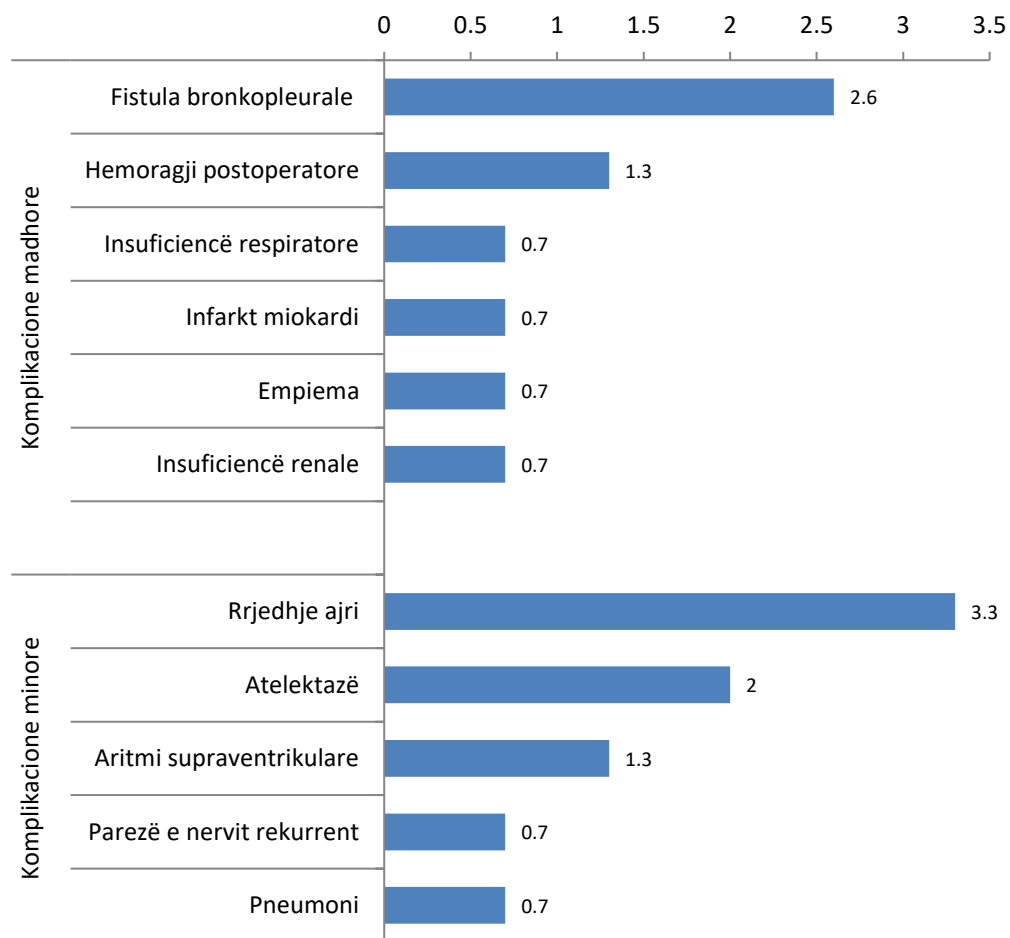
Lloji i komplikacioneve	N	%
Komplikacione madhore		
Fistulabronkopleurale	4	2.6
Hemoragji postoperatore	2	1.3
Insuficiencë respiratore	1	0.7
Infarkt miokardi	1	0.7
Empiema	1	0.7
Insuficiencë renale	1	0.7
Komplikacione minore		
Rrjedhje ajri	5	3.3
Atelektazë	3	2.0
Aritmi supraventrikulare	2	1.3
Parezee nervit rekurrent	1	0.7
Pneumoni	1	0.7





**Figura 3. 18 Lloji i komplikacioneve**

Komplikacione madhore kanë shfaqur 6.5% e pacientëve ndërsa komplikacione minore 7.8% e tyre.

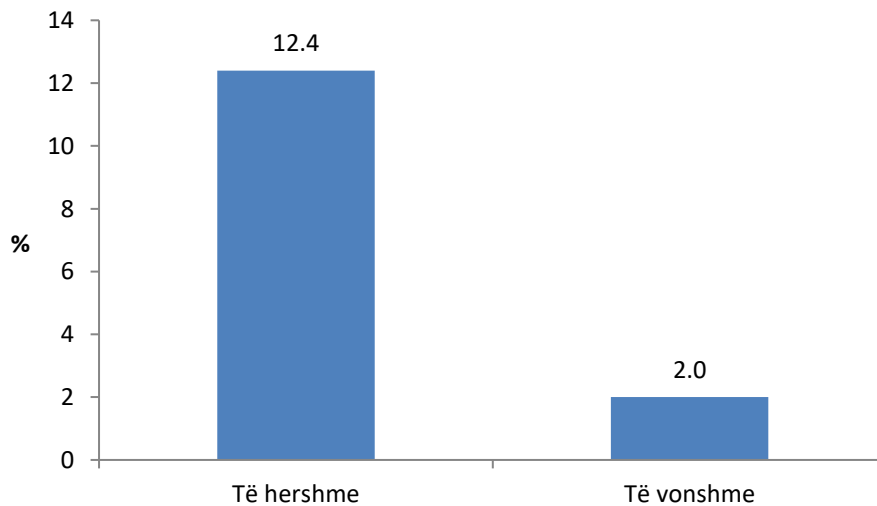


**Figura 3. 19 Lloji i komplikacioneve**

Komplikacionet madhore janë 4(2.6%) fistula bronkopleurale, 2 (1.3%) raste me hemoragji postoperatore dhe përkatësisht nga 1 (0.7%) raste me insuficiencë respiratore, infarkt miokardi, empiema dhe insuficiencë renale.

**Tabela 3. 4 Lloji i komplikacioneve: të hereshme dhe të vonshme**

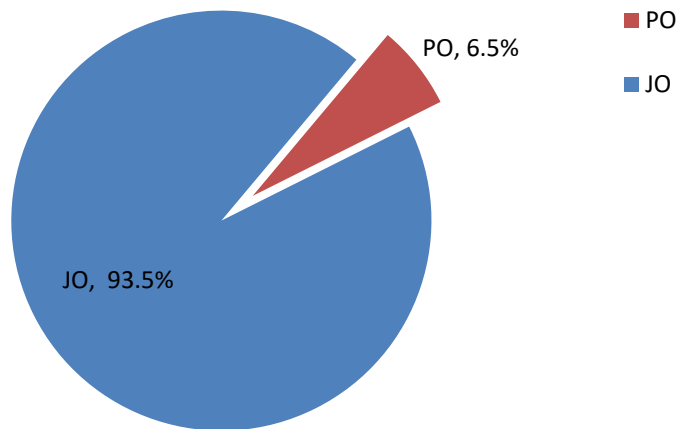
Koha e komplikacioneve	N	%
<b><i>Të herëshme</i></b>		
Fistula bronkopleurale	1	0.7
Hemoragji postoperatore	2	1.3
Insuficiencë respiratore	1	0.7
Infarkt miokardi	1	0.7
Empiema	1	0.7
Insuficiencë renale	1	0.7
Rrjedhje ajri	5	3.3
Atelektazë	3	2.0
Aritmi supraventrikulare	2	1.3
Pareze e nervit rekurrent	1	0.7
Pneumoni	1	0.7
<b><i>Të vonëshme</i></b>		
Fistula bronkopleurale	3	2.0



**Figura 3. 20 Lloji i komplikacioneve: të hershme dhe të vonshme**

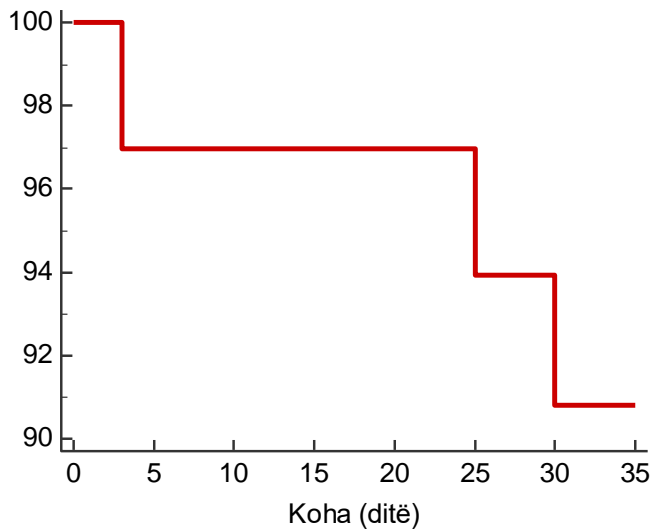
Komplikacione të hershme manifestuan 12.4% e pacientëve ndërsa komplikacione të vomshme 2% e tyre ( $p < 0.01$ ).

Komplikacionet në studim janë të gjitha grada Clavien-Dindo  $\geq 2$ .



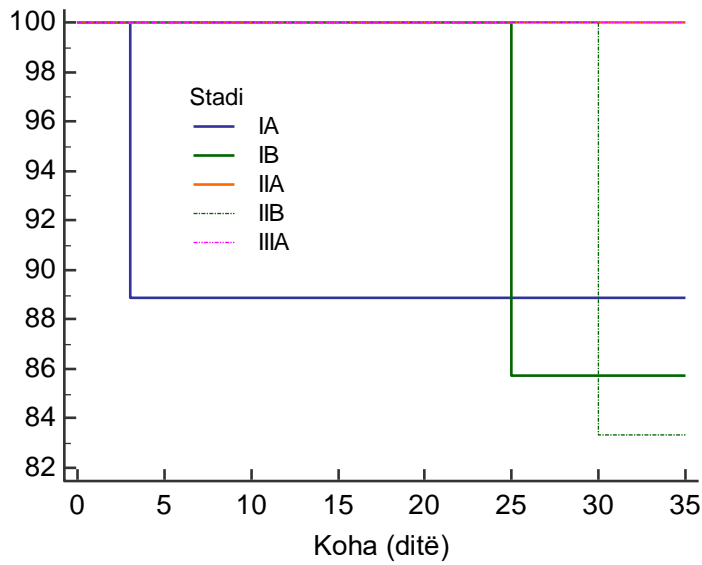
**Figura 3. 21 Frekuenca e exitus**

Në exitus kanë përfunduar 10 pacientë ose 6.5% e totalit të tyre (95% CI 3.1. – 11.6)



**Figura 3. 22 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 30 ditore**

Mbijetesja mesatare për periudhën 30 ditore për të gjitha stadet është 91.8% (95% CI 83.2 -100.0)

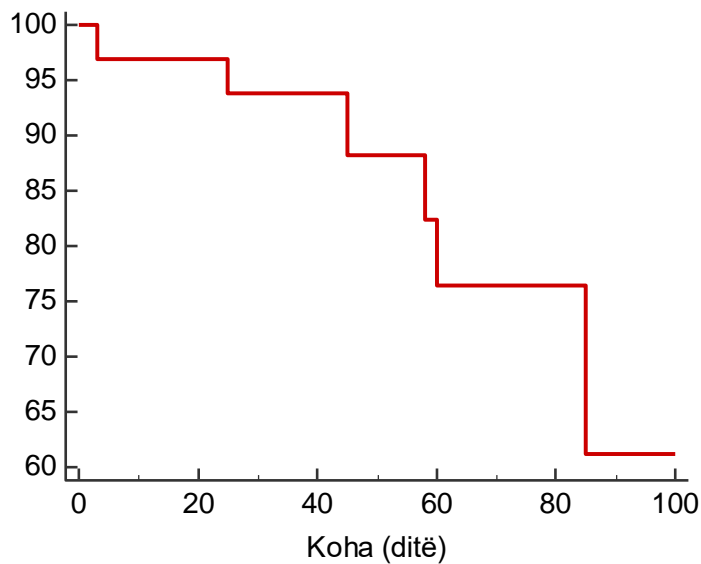


**Figura 3. 23 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 30 ditore sipas stadeve**

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 30 ditore të pacientëve sipas stadeve (Kaplan – Meier logrank test= 2.5 p=0.7)

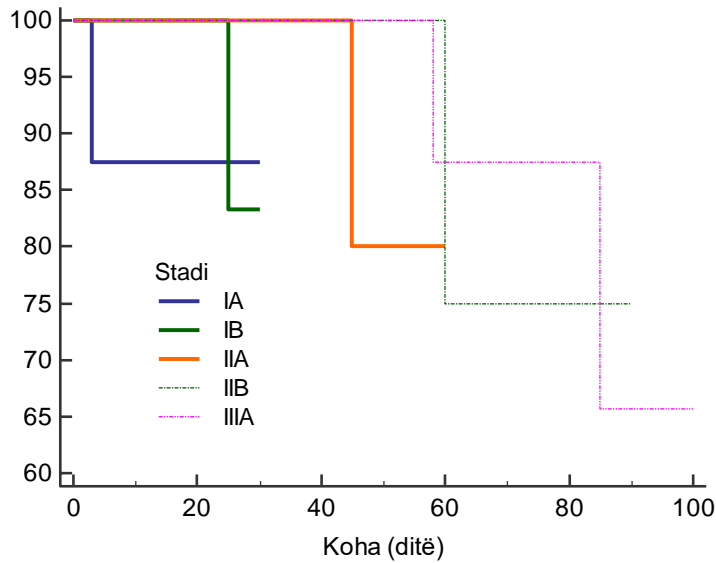
Probabiliteti i mbijetesës 30 ditore sipas stadeve:

- IA është 88.9%
- IB është 85.7%
- IIA është 100.0%
- IIB është 83.30%
- IIIA është 100%



### Figura 3. 24 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 90 ditore

Mbijetesja mesatare për periudhën 90 ditore për të gjitha stadet është 61.2% (95%CI 32.4– 90.3).

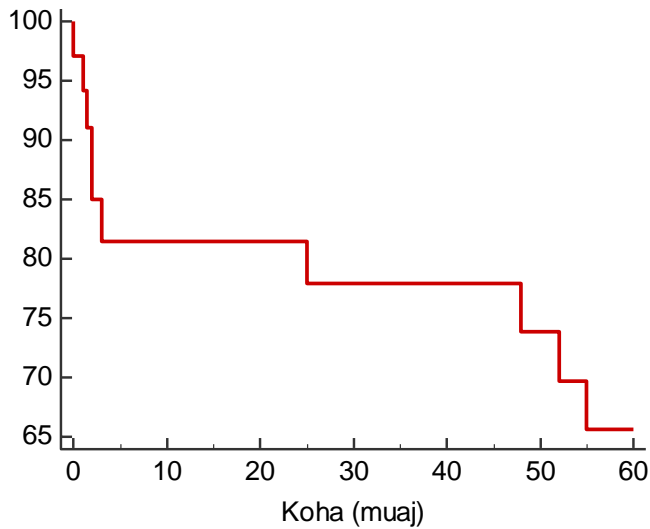


### Figura 3. 25 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 90 ditore sipas stadeve

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 90 ditore të pacientëve sipas stadeve (Kaplan – Meier logrank test= 2.8 p=0.6)

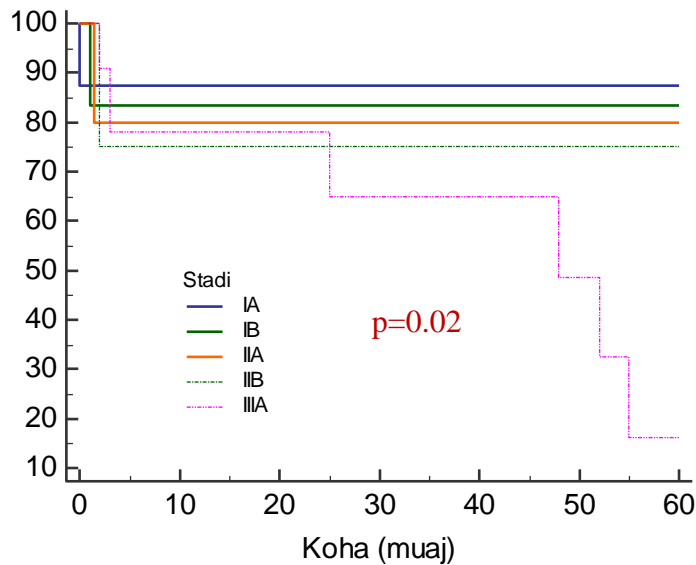
Probabiliteti i mbijetesës 90 ditore sipas stadeve:

- IA është 87.5%
- IB është 83.3%
- IIA është 80.0%
- IIB është 75.0%
- IIIA është 65.6%



**Figura 3. 26 Probabiliteti i mbijetesës së përgjithshme 5 vjeçare**

Mbijetesa mesatare për periudhën 5 vjeçare për të gjitha stadet është 65.6% (95% CI 48.5 – 83.4), ose 46.9 muajose 4 vjet.



**Figura 3. 27 Probabiliteti i mbijetesës sipas stadeve për periudhën e ndjekjes 5 vjeçare.**

U gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 5 vjeçare të pacientëve sipas stadeve (Kaplan – Meier logrank test= 5.5 p=0.02).

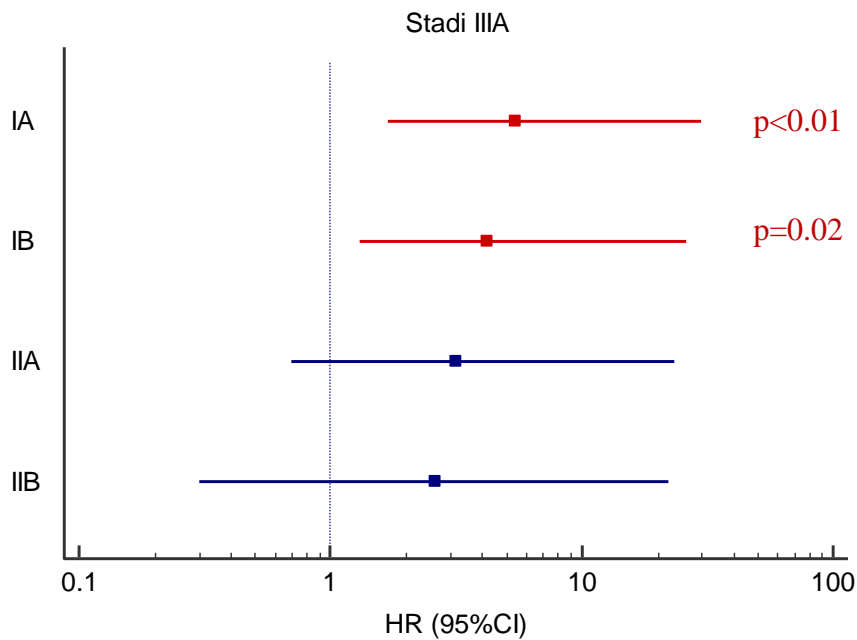
Probabiliteti i mbijetesës5 vjeçare sipas stadeve:

- IA është 87.5%
- IB është 83.3%
- IIA është 80.0%
- IIB është 75.0%
- IIIA është 16.2%

Mbijetesa në stadin IA, dhe IB ka ndryshim sinjifikant me stadin IIIA.

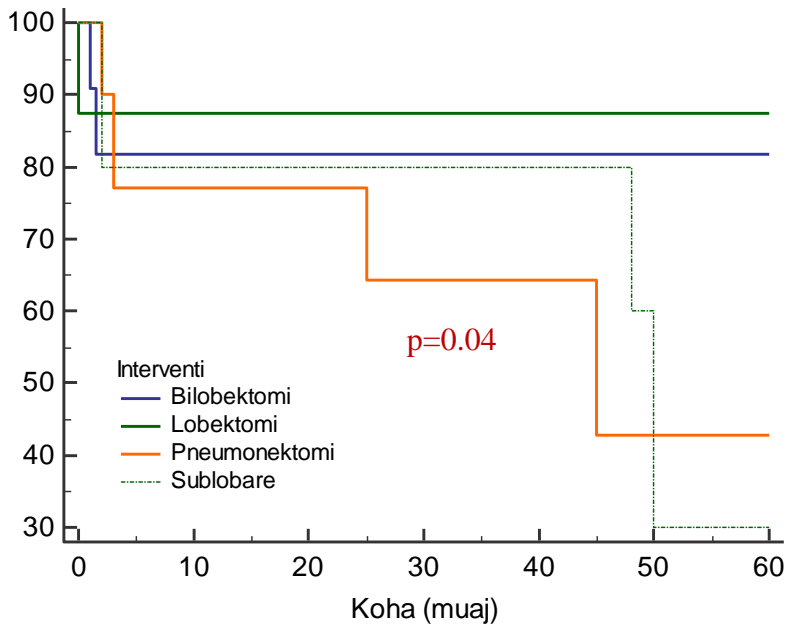
**Tabela 3. 5 Risku Hazard me 95% CI sipas stadeve**

Factor	IA	IB	IIA	IIB	IIIA
IA	-	1.31 0.20 - 8.46	1.72 0.2 - 13.0	2.08 0.24 - 17.97	5.48 1.7 - 29.9
IB	0.76 0.1 - 4.9	-	1.31 0.15 - 11.1	1.5 0.16 - 15.2	4.18 1.3 - 26.0
IIA	0.58 0.07 - 4.3	0.78 0.08 - 6.45	-	1.21 0.11 - 13.2	3.18 0.72 - 23.3
IIB	0.4 0.05 - 4.13	0.62 0.06 - 6.03	0.82 0.07 - 9.03	-	2.63 0.31 - 22.01
IIIA	0.1822 0.03 - 0.96	0.23 0.03 - 1.49	0.31 0.042 - 2.29	0.38 0.04 - 3.18	-



**Figura 3. 28 Risku Hazard me 95% CI sipas stadeve**

Vërehet qe HR është më i lartë për stadin IIIA krahasuar me stadin IA (HR=5.48 p<0.01),stadin IB (HR=4.18 p=0.02) dhe stadin IIA (HR=3.18 p=0.04).



**Figura 3. 29** Krahasimi i probabilitetit të mbijetesës sipas tipit të interventit

U gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 5 vjeçare të pacientëve sipas tipit të interventit (Kaplan – Meier logrank test= 3.8 p=0.04).

Probabiliteti i mbijetesës sipas tipit të interventit:

- lobektomi është 87.5%.
- bilobektomi është 81.8%
- sublobare është 30%
- pneumonektomi është 43%

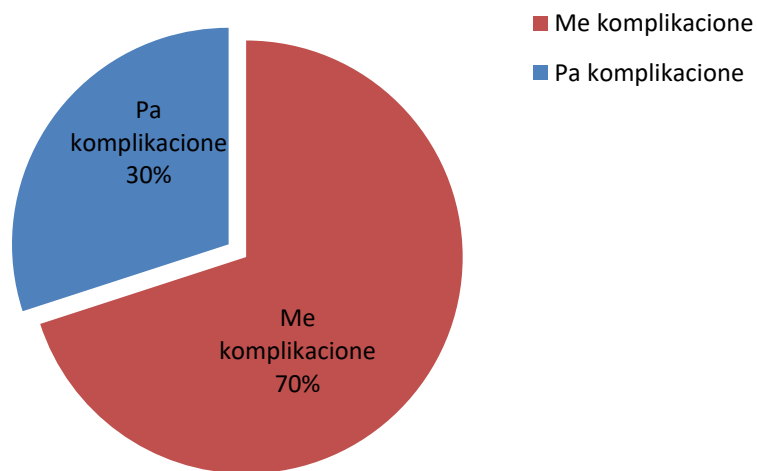
Mbijetesë në tipin e interventit lobektomi ka ndryshim sinjifikant me tipin sublobar.

Vërehet qe HR është më i lartë për intervention sublobarkrahasuar me lobektomine (HR=5.24 p=0.04).



**Tabela 3. 6 Tipi i vdekjeve**

Tipi i vdekjeve	N	%
Me komplikacione	7	70.0
Pa komplikacione	3	30.0
Total	10	100.0

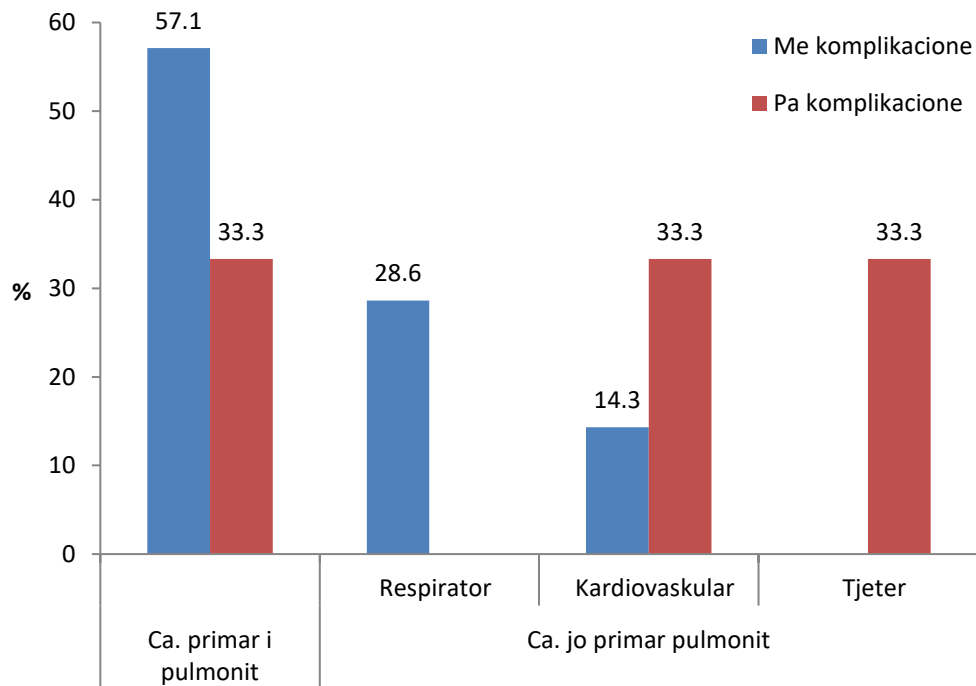


**Figura 3. 30 Tipi i vdekjeve**

Nga 10 vdekje 7 (70%) e tyre janë me komplikacione ndërsa 3 (30%) e tyre janë pa komplikacione.

**Tabela 3. 7 Shkaku i vdekjeve dhe prania e komplikacioneve**

Shkaku i vdekjeve	Me komplikacione (n=7)	Pa komplikacione (n=3)	P
Ca. primar i pulmonit	4 (57.1)	1 (33.3)	0.5
Ca. jo primar pulmonit			
Respirator	2 (28.6)		0.3
Kardiovaskular	1 (14.3)	1 (33.3)	0.5
Tjetër		1 (33.3)	0.1

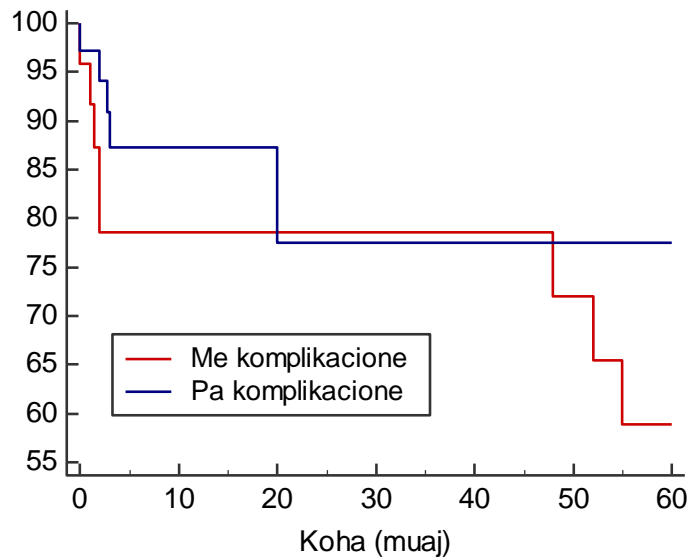


**Figura 3. 31 Shkaku i vdekjeve dhe prania e komplikacioneve**

Nuk u gjet ndryshim sinjifikan i shkaktut të vdekjes dhe pranisë së komplikacioneve.

Nga 7 pacientët me exitus që manifestuan komplikacione 4 (57.1%) prej tyre kishin Ca. primar të pulmonit, 2 (28.6%) shkak respirator dhe 1 (14.3%) shkak kardiovaskular.

Nga 3 pacientët me exitus që nuk manifestuan komplikacione 1 (33.3%) pacient kishte Ca. primar të pulmonit, 1 (33.3%) shkak kardiovaskular dhe 1 (33.3%) shkak tjetër.



**Figura 3. 32 Mbijetesë 5-vjeçare e pacientëve në lidhje me praninë e komplikacioneve**

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 5-vjeçare të pacientëve në lidhje me praninë e komplikacioneve (Kaplan – Meier logrank test= 0.8 p=0.3) për arsye të numrit të vogël të rasteve.

Mbijetesë 5-vjeçare e pacientëve me komplikacione është 58.8% (95% CI 36.4 – 82.1) ndërsa e pacientëve pa komplikacione është 77.5% (95% CI 57.3 –95.6)

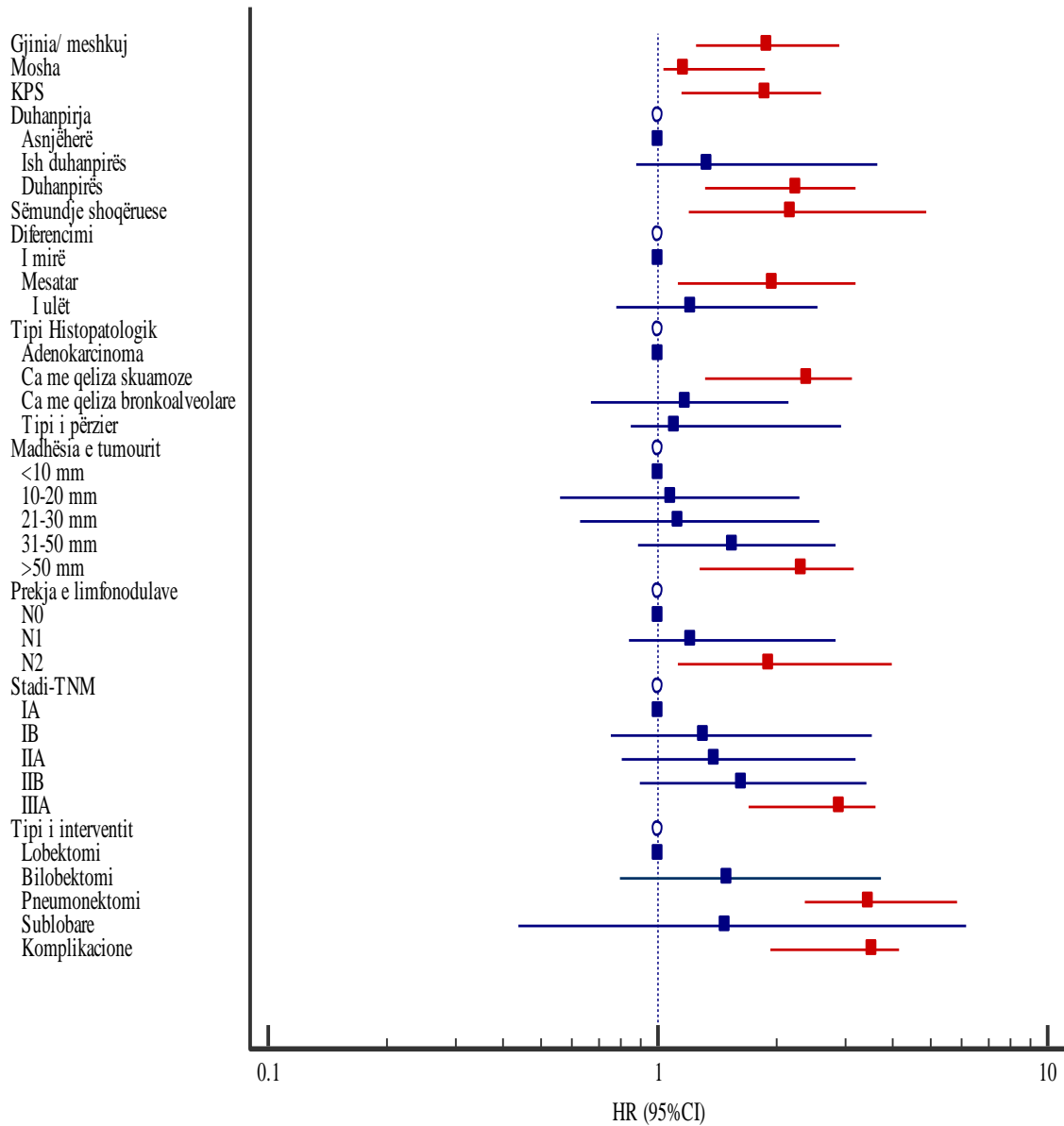
**Tabela 3. 8 Analiza multivariate e faktorëve të riskut për exitus. Regresioni i Cox**

Variablat	HR	95%CI	P
Gjinia/ meshkuj	1.91	1.25 – 2.93	<b>0.01</b>
Mosha	1.16	1.13 – 1.89	<b>&lt;0.01</b>
KPS, M SD	1.88	1.15 – 2.62	
Duhanpirja			
Asnjeherë	ref		
Ish duhanpirës	1.33	0.18 – 3.64	0.4
Duhanpirës	2.26	1.32 – 3.21	<b>0.02</b>
Sëmundje shoqëruese	2.19	1.20 – 4.86	
Diferencimi			
I mirë	ref		
Mesatar	1.97	1.12 – 3.21	<b>0.03</b>
I ulët	1.21	0.78 – 2.56	0.2
Tipi Histopatologjik			
Adenocarcinoma	ref		
Ca me qeliza skuamoze	2.41	1.32 – 3.13	<b>&lt;0.01</b>
Ca me qeliza bronkoalveolare	1.18	0.67 – 2.16	0.4
Tipi i përzier	1.10	0.85 – 2.96	0.6
Madhësia e tumourit			
< 10 mm	ref		
10-20 mm	1.08	0.56 – 2.31	0.7
21-30 mm	1.12	0.63 – 2.59	0.5
31-50 mm	1.55	0.89 – 2.87	0.3
> 50 mm	2.34	1.28 – 3.18	<b>&lt;0.01</b>
Prekja e limfonodulave			
N <sub>0</sub>	ref		
N <sub>1</sub>	1.21	0.84 – 2.87	0.6
N <sub>2</sub>	1.93	1.12 – 3.96	<b>&lt;0.01</b>
Stadi-TNM			
IA	ref		
IB	1.31	0.76 – 3.54	0.5
IIA	1.40	0.81 – 3.21	0.3
IIB	1.64	0.90 – 3.42	0.1
IIIA	2.93	1.70 – 3.63	<b>&lt;0.01</b>
Tipi i interventit			
Lobektomi	ref		
Bilobektomi	1.50	0.80–3.72	0.6
Pneumonektomi	3.45	2.38–5.86	<b>&lt;0.01</b>
Sublobare	1.49	0.44–6.16	0.7
Komplikacione	3.52	1.95–4.17	<b>&lt;0.01</b>

Në analizën multivariate të regresionit Cox, që kontrollon për konfunduesit e mundshëm, faktorë sinjifikante dhe të pavarur të mortalitetit rezultuan:

- Gjinia/ meshkuj
- Mosha e madhe

- Duhanpirës
- Diferencimi mesatar i tumorit
- Tipi Histopatologjik: Ca me qeliza skuamoze
- Madhësia e tumourit > 50 mm
- Prekja e limfonodulave N<sub>2</sub>
- Stadi-TNM IIIA
- Tipi i interventit pneumonektomi
- Komplikacionet



**Figura 3. 33 Analiza multivariate e faktorëve të riskut për exitus. Regresioni i Cox**

## IV DISKUTIM

Qëllimet e terapisë kirurgjikale për NSCLC janë kryerja e një interventi të sigurt dhe efektiv në mënyrë që të arrihet rezeksioni i plotë me marzhe negative dhe pastrim adekuat të nyjeve limfatike që janë në rrezik ose të përfshirë dhe për të rikthyer një pacient në një gjendje funksionale ose t'i nënshtrohet terapisë shtesë ose të kthehet në aktivitetet e tij para operacionit. Testet e funksionit pulmonar dhe vlerat e parashikuara pas operacionit përdoren për të vlerësuar aftësinë e pacientit për t'iu nënshtuar reseksionit në mënyrë të sigurt dhe të kombinuara me gjendjen kardiovaskulare dhe sëmundjet shoqëruese që mund të paraqesin kundërrindikacione. Zgjedhja e procedurës dhe qasjes vjen me vendimin për të vepruar [79-82].

Ky studim u krye për vlerësimin e rolit të trajtimit kirurgjikal të kancerit pulmonar dhe i prognozës sipas klasifikimit të TNM. Në studim morën pjesë 153 pacientë me moshë mesatare 65.3 ( $\pm 12.5$ ) vjeç. Shumica e pacientëve (64.1%) ishin meshkuj me ndryshim sinjifikant me femrat (35.9%).

BMI mesatar e pacientëve ishte 26 ( $\pm 3.7$ ) ndërsa KPS mesatar ishte 75.5 ( $\pm 13.3$ ).

Vërehet një trend në rritje të moshës së pacientëve, nga 21.6% në grupmoshën  $\leq 59$  vjeç në 43.1% grupmoshën 60-69 vjeç dhe 35.3% në grupmoshën  $\geq 70$  vjeç.

Në studim mbizotërojnë pacientët duhanpirës. Duhanpirës aktuale janë 52.9% e pacientëve, ish duhanpirës 35.3% dhe jo duhanpirës 12%.

Shumica e pacientëve (58.2%) kanë sëmundje shoqëruese ndërsa 41.8% e tyre nuk kanë. Nga sëmundjet shoqëruese mbizotëron diabeti (22.2%) ndjekur nga SKV (17%) SRK (11.8%) dhe histori e AVC (7.2%).

Mënyra e diagnostikimit ishte rastësore në 47.1% të rasteve dhe prej simptomatologjisë në 49% të rasteve. Nëpërmjet deptsimit janë diagnostikuar 3.9% e rasteve.

Në lidhje me provat respiratore  $FEV_1 > 60$  kanë 94.1% e pacientëve ndërsa  $FEV_1 \leq 60$  kanë 3.9% e tyre. PET/CT kanë bërë 39.9% e pacientëve, EBUS 4.6% dhe videomediastinoskopi 1.3%. Në studim mbizotëron diferencimi mesatar i Ca. Diferencimi i Ca pulmonar ishte i mirë në 23.5% të rasteve, mesatar në 49.2% të rasteve dhe i ulët në 27.5% të rasteve ndërsa CT toraksi kanë kryer të gjithë pacientët. Sipas tipit histologjik mbizotëron Ca me qeliza skuamoze (49%) ndjekur nga Adenocarcinoma (42.5%), dhe tipi i përzier (8.5%). Mbizotëron madhësia e tumorit  $> 30$  mm (61.5%) e rasteve. Madhësia e tumorit  $< 10$  mm u gjet në 5.2% të pacientëve, 10-20 mm në 11.8%, 21-30 mm në 21.6%, 31-50 mm në 31.4% dhe  $> 50$  mm në 30.1%.

Përsa i përket prekjes së limfonodulave me No janë 66% e pacientëve, N<sub>1</sub> janë 27.5% dhe N<sub>2</sub> janë 6.5%. Prekje e pleurës parietale u gjet në 3.3% të pacientëve.

Përsa i përket stadi TNM: Stadi IA janë 32% e pacientëve, IB janë 35.3%, IIA janë 12.4%, IIB janë 13.1% dhe IIIA janë 7.2%. Terapi Neoadjuvante kanë përdorur 3.3% e pacientëve.

Mbizotëron tipi i interventit lobektomi në 62.1% të pacientëve, ndjekur nga pneumonektomi (26.8%), sublobare (5.9%) dhe bilobektomi (5.2%). Studiuesit po vlerësojnë rezultatet nga rezeksionet sublobare në krahasim me lobektomitë ose pneumonektomitë, duke ofruar të dhëna veçanërisht për madhësinë e tumorit dhe statusin nodal, duke vendosur lobektominë si rezeksionin standard dhe më të zakonshëm onkologjik [83-86] ndërsa studimet retrospektive sugjerojnë që rezeksionet sublobare mund të kryhen në një grup shumë të përzgjedhur të pacientëve. [87-90].

Ditëqëndrimi mesatar spitalor është 6.5 ( $\pm 1.6$ ) ditë. Komplikacione kanë shfaqur 14.4% e pacientëve.

Në exitus kanë përfunduar 10 pacientë ose 6.5% e totalit të tyre (95% CI 3.1. – 11.6)

Komplikacione madhore kanë shfaqur 6.5% e pacientëve ndërsa komplikacione minore 7.8% e tyre.

Komplikacionet madhore janë 4(2.6%) fistula bronkopleurale, 2 (1.3%) raste me hemoragji postoperative dhe përkatësisht nga 1 (0.7%) raste me insuficiencë respiratore, infarkt miokardi, empiema dhe insuficiencë renale.

Komplikacione të hershme manifestuan 12.4% e pacientëve ndërsa komplikacione të vonshme 2% e tyre. Komplikacionet në studim janë të gjitha grada Clavien-Dindo  $\geq 2$ . [91-95] Komplikacionet postoperative janë të zakonshme tek pacientët që i nënshtrohen rezeksionit kirurgjik të kancerit të mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC). Studimet kanë publikuar nivelin e komplikacioneve që variojnë nga 9% në 37%, me vdekshmëri 30-ditore. postoperative prej 3% ose më pak për pacientët që i nënshtrohen lobektomisë për NSCLC [96-100] Nuk ka dyshim se sëmundshmëria e parashikuar pas operacionit dhe ndikimi i tij negativ pasues në cilësinë e jetës ndikon në marrjen e vendimeve kirurgjikale, veçanërisht për pacientët e moshuar të cilët mund të kenë më shumë gjasa të marrin terapi onkologjike jo-optimale. Vdekshmëria dhe sëmundshmëria peri-operative vazhdojnë të përmirësohen pas operacionit torakal. Përdorimi i analgjezisë multimodale dhe reduktimi i stresit kirurgjik ka çuar në përmirësimin e rezultateve post-operative duke përfshirë kontrollin e dhimbjes [101-105], uljen e gjatësisë të qëndrimit, dhe ulje të sëmundshmërisë pulmonare dhe kardiake gjatë operacioneve të hapura. [106-110].

Mbijetesja mesatare për periudhën 30 ditore për të gjitha stadet është 91.8% pa ndryshim sinjifikant sipas stadeve. Mbijetesja mesatare për periudhën 90 ditore për të gjitha stadet është 61.2% ose 84.5 ditë (95% CI 73.7 - 95.1) pa ndryshim sinjifikant sipas stadeve.

Mbijetesja mesatare për periudhën 5 vjeçare për të gjitha stadet është 65.6% ose 46.9 muaj (95% CI 39.02 – 54.8) ose 4 vjet.

U gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 5 vjeçare të pacientëve sipas stadeve (Kaplan – Meier logrank test= 5.5 p=0.02).

Probabiliteti i mbijetesës 5 vjeçare sipas stadeve:

- IA është 87.5%; -IB është 83.3%; - IIA është 80.0%; - IIB është 75.0%; - IIIA është 16.2%

Mbijetesja në stadin IA, IB dhe IIA ka ndryshim sinjifikant me stadin IIIA.

Vërehet që HR është më i lartë për stadin IIIA krahasuar me stadin IA (HR=5.48 p<0.01), stadin IB (HR=4.18 p=0.02) dhe stadin IIA (HR=3.18 p=0.04).

U gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 5 vjeçare të pacientëve sipas tipit të interventit (Kaplan – Meier logrank test= 3.8 p=0.04).

Probabiliteti i mbijetesës sipas tipit të interventit rezultoi: -lobektomi është 87.5%; -bilobektomi është 81.8%; -sublobare është 30%; -pneumonektomi është 43%.

Mbijetesa në tipin e interventit lobektomi ka ndryshim sinjifikant me tipin sublobar.

Vërehet që HR është më i lartë për intervention sublobarkrahasuar me lobektomine (HR=5.24 p=0.04) Nga 10 vdekje 7 (70%) e tyre janë me komplikacione ndërsa 3 (30%) e tyre janë pa komplikacione. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant i shkakut të vdekjes dhe pranisë së komplikacioneve.

Nga 7 pacientet me exitus që manifestuan komplikacione 4 (57.1%) prej tyre kishin Ca. primar të pulmonit, 2 (28.6%) shkak respirator dhe 1 (14.3%) shkak kardiovaskular.

Nga 3 pacientët me exitus që nuk manifestuan komplikacione 1 (33.3%) pacient kishte Ca. primar të pulmonit, 1 (33.3%) shkak kardiovaskular dhe 1 (33.3%) shkak tjetër.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në krahasimin e mbijetesës 5-vjeçare të pacientëve në lidhje me praninë e komplikacioneve për arsye të numrit të vogël të rasteve.

Mbijetesa 5-vjeçare e pacientëve me komplikacione është 58.8% (95% CI 36.4 – 82.1) ndërsa e pacientëve pa komplikacione është 77.5% (95% CI 57.3 – 95.6)

Në analizën multivariate të regresionit Cox, që kontrollon për konfunduesit e mundshëm, faktorë sinjifikante dhe të pavarur të mortalitetit rezultuan:-Gjinia/ meshkuj; -Moshë e madhe; -Duhanpirësit; -Diferencimi mesatar i tumorit; -Tipi Histopatologjik: Ca me qeliza skuamoze; -Madhësia e tumorit > 50 mm; -Prekja e limfonodulave N<sub>2</sub>; -Stadi-TNM IIIA; -Tipi i interventit pneumonektomi; -Komplikacionet.

Gjetjet e studimit tonë janë të ngjashme me studime të tjera të raportuara në literaturë. Niveli i komplikacioneve në studimin tonë është më i ulët krahasuar me studime të tjera që raportojnë në nivel prej 21.1%, me ndërlikimet që zakonisht klasifikoheshin si të vogla 16.4%. [111-120]. Gjithashtu, edhe niveli i komplikacioneve madhore në studimin tonë është më i ulët krahasuar me 4.7%, që raportohet në një studim në literaturë. Komplikacionet e tjera postoperative në studimin aktual ishin gjithashtu në përputhje me studimet e raportuara në literaturë. [121-127].

Shkalla e komplikacioneve postoperative pas rezeksionit të mushkërive është raportuar më parë të jetë 9-53.4%. [128-132] Për më tepër, sipas klasifikimit Clavien-Dindo, komplikacionet postoperative ndodhin në një nivel prej 39%-53.4%. [133-136]

Klasifikimi Clavien-Dindo ka rezultuar të jetë jashtëzakonisht i besueshëm dhe përdoret nga kirurgët torakale në mbarë botën. [137-139] Komplikacionet e përcaktuara nga ky sistem gradimi u shoqëruan me qëndrimin e zgjatur në spitalor [140], vdekshmërinë dhe rritjen e shkallës së ripranimit. [141]

Një studim i mëparshëm retrospektiv tregoi se komplikacionet pulmonare postoperative në pacientët me NSCLC rritën incidencën gjatë gjithë jetës së pneumonisë pas rezeksionit



të mushkërive. [142] Këto raporte sugjerojnë se një rritje e vdekjeve për shkak të kancerit jo-primar të mushkërive shoqërohet me mbijetesë të ulët në pacientët me NSCLC me komplikacione postoperative. Komplikacionet postoperative stimulojnë zhvillimin dhe rikthimin e kancerit. Prognoza e keqe pas komplikacioneve postoperative mund të shpjegohet biologjikisht nga rritja e statusit inflamator pas këtyre komplikacioneve. Inflamacioni sistemik me nivele të ngritura të leukociteve, proteinës C-reaktive, interleukinës-6 dhe faktorit- $\alpha$  të nekrozës së tumorit mund të lidhet me përparimin e tumorit dhe metastazat e largëta përmes efekteve imunomoduluese. [143] Rritja e statusit inflamator pas komplikacioneve postoperative nxit ngjitjen e qelizave tumorale me qelizat endoteliale vaskulare dhe organet e tjera; prandaj, komplikacionet postoperative mund të kenë një rol të rëndësishëm në përsëritjen e kancerit dhe mbijetesë të ulët. [144] Për më tepër, stresi kirurgjik frenon sistemin imunitar të pacientit përmes një rritje të numrit të qelizave T rregullatore. [145] Transfuzioni i gjakut dhe procedurat kirurgjikale invazive pas komplikacioneve postoperative, të cilat mund të fenojnë sistemin imunitar, shoqërohen me përsëritjen e kancerit. [146]

Strategjia e menaxhimit për trajtimin e kancerit të mushkërive me qeliza jo të vogla është transformuar nga kuptimi ynë i përmirësuar i biologjisë së kancerit dhe zhvillimi shoqëruar i terapive të reja sistemike. Rezekcioni i plotë kirurgjik i NSCLC vazhdon të ofrojë shansin më të mirë për kurimin ose kontrollin lokal dhe rajonal të sëmundjes, dhe me përmirësimet në teknikat minimalisht invazive dhe rikuperimin e përmirësuar, sëmundshmëria e lidhur me rezeksionin kirurgjik është zvogëluar. Diskutimet shumëdisiplinore të përqendruara te pacienti që marrin në konsideratë terapinë kirurgjikale shoqërohen me rezultate të përmirësuara. Të pajisura me modalitete të reja terapeutike premtuese, duke përfshirë frenuesit e pikave të kontrollit imunitar me ose pa kimioterapi, radioterapi stereotaktike dhe terapi sistemike të synuara, indikacionet për kirurgji vazhdojnë të zhvillohen dhe janë zgjeruar për të përfshirë pacientë të përzgjedhur me sëmundje të avancuar. Me hapat e fundit të bërë në fushën e onkologjisë torakale, menaxhimi i NSCLC po evoluon me shpejtësi. Duhet të ndiqet me kujdes përzgjedhja e pacientit dhe koha e terapisë me shumë modalitete për të lejuar optimizimin e përfitimit terapeutik. Ndërsa kimioterapia dhe radioterapia vazhdojnë të kenë një rol në menaxhimin e kancerit të mushkërive, terapia kirurgjikale mbetet një komponent thelbësor i trajtimit të kancerit të mushkërive në fazat e hershme, të avancuara në nivel lokal dhe rajonal, si dhe në raste të përzgjedhura të sëmundjes metastatike. [147]

Vdekshmëria dhe sëmundshmëria peri-operative vazhdojnë të përmirësohen me aplikimin erikuperimitte zgjeruar pas kirurgjisë torakale. Përdorimi i post-operatorit ambulimit i hershëm, analgjezia multimodale pa opioide dhe reduktimi i stresit kirurgjik ka çuar në përmirësimin e rezultateve post-operative duke përfshirë kontrollin e dhimbjes, uljen e kohëzgjatjes së qëndrimit dhe uljen e sëmundshmërisë pulmonare dhe kardiake gjatë operacioneve të hapura [148].

## V PËRFUNDIME

Mbizotëron Stadi IA dhe stadi IB, me madhësi tumori >30 mm, tipi histologjik Ca me qeliza skuamoze ndjekur nga Adenocarcinoma me diferencim mesatar të cilat gjithashtu rezultojnë faktorë risku për vdekshmerinë postoperatore.

1/3 e pacientëve kanë prekje të limfonodulave mediastinale.

Niveli i komplikacioneve dhe mbijetesës 5 vjeçare e krahasueshme me të dhënat në literaturë.

Stadet e herëshme IA dhe IB dhe tipi i interventit lobektomi kanë mbijetesë më të lartë.

Menaxhimi kirurgjikal mbetet standardi i trajtimit për kancerin e hershëm të mushkërive me qeliza jo të vogla dhe lobektomia interventi i zgjedhur.

Komplikacione madhore kane shfaqur 6.5% e pacientëve ndërsa komplikacione minore 7.8% e tyre.

Në exitus kanë përfunduar 6 pacientë ose 3.9% e totalit të tyre (95% CI 1.43 - 8.3).

Komplikacionet madhore janë 4(2.6%) fistula bronkopleurale, 2 (1.3%) raste me hemoragji postoperatore dhe përketesisht nga 1 (0.7%) raste me insuficiencë respiratore, infarkt miokardi, empiema dhe insuficiencë renale.

Mbijetesës mesatare për periudhën 90 ditore për të gjitha stadet është 84.5 ditë (95% CI 73.7 - 95.16).

Mbijetesës mesatare për periudhën 5 vjeçare për të gjitha stadet është 48 muaj ditë (95% CI 39.500 56.636) ose 4 vjet.

Probabiliteti i mbijetesës në stadin IA është 87.5%.  
Probabiliteti i mbijetesës në stadin IB është 83.3%.  
Probabiliteti i mbijetesës në stadin IIA është 80%.  
Probabiliteti i mbijetesës në stadin IIB është 75%.  
Probabiliteti i mbijetesës në stadin IIIA është 65.6%.

HR është më i lartë për stadin IIIA krahasuar me stadin IA (HR=2.95) dhe stadin IB (HR=3.68).

Probabiliteti i mbijetesës sipas tipit të interventit:

- lobektomi është 87.5%.
- bilopektomi është 80%
- sublobare është 75%
- pneumonektomi është 65.6%

Në analizën multivariate të regresionit Cox, që kontrollon për konfunduesit e mundshëm, faktorë sinjifikante dhe të pavarur të mortalitetit rezultuan:

- Gjinia/ meshkuj
- Mosha e madhe
- Duhanpirës
- Diferencimi mesatar i tumorit
- Tipi Histopatologjik: Ca me qeliza skuamoze
- Madhësia e tumourit > 50 mm
- Prekja e limfonodulave N<sub>2</sub>
- Stadi-TNM IIIA
- Tipi i interventit pneumonektomi
- Komplikacionet

Niveli i komplikacioneve dhe mbijetesës 5 vjeçare e krahasueshme me të dhënat në literaturë

Stadet e herëshme IA dhe IB dhe tipi i interventit lobektomi kanë mbijetesë më të lartë.

Menaxhimi kirurgjikal mbetet standardi i trajtimit për kancerin e hershëm të mushkërive me qeliza jo të vogla dhe lobektomia interveni i zgjedhur.

## **VI REKOMANDIME**

Vlerësimi i detajuar preoperator në lidhje me stadin TNM

Historia dhe ekzaminimi fizik dhe CT e toraksit me ose pa kontrast çdo 6-12 muaj për 2-3 vjet, më pas një vizitë dhe ekzaminim fizik dhe CT skan i toraksit pa kontrast çdo vit.

Vlerësimi i statusit të pirjes së duhanit në çdo vizitë, me këshillim dhe referim për lënien e duhanit sipas nevojës.

Rekomandime të tjera të NCCN për monitorimin afatgjatë përfshijnë si më poshtë:

- Vaksinimi vjetor për Gripin; vaksinimi për pneumokokun me doza rivaksinimi sipas rastit; vaksinim për herpes zoster.
- Këshillim rreth promovimit të shëndetit dhe mirëqënies (aktivitet fizik i rregullt, dieta ushqimore).
- Monitorimi rutinë i shëndetit.

## VII SHTOJCA

### **Nëpërmjet një skede individuale u mblodhën të dhënat sociodemografike dhe klinike**

Të dhënat sociodemografike:

- Moshë
- Gjinia
- BMI

Ish-duhanpirës u përkufizuan si pacientë që kishin lënë duhanin më shumë se 5 vjet përpara operacionit, dhe ata që nuk pinë kurrë duhan u përkufizuan si pacientë që kishin pirë më pak se 100 cigare gjatë jetës së tyre.

Në vlerësimet klinike përfshihen:

- Sëmundjet shoqëruese
- Indeksi Karnovski
- Mënyra e diagnozës
- Provat respiratore

-Ekzaminimet imazherike

PET/CT

EBUS

Video-mediastinoskopi

Karakteristikat e Ca Pulmonar dhe stadifikimi

- Diferencimi
- Tipi Histopatologjik
- Madhësia e tumourit
- Prekja e limfonodulave mediastinale dhe hilare
- Prekje e pleurës parietale
- Stadi
- Tipi i interventit

Frekuenca dhe lloji i komplikacioneve

Ditëqëndrimi

Frekuenca e exitus

Të gjithë pacientet u ndoqën periodikisht me CT pas interventit në:

- 3 muaj,
- 6 muaj,
- 1 vit,
- 2 vjet
- 3 vjet
- 5 vjet

## VII BIBLIOGRAFIA

1. [Guideline] Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May. 143 (5 Suppl):e142S-e165S. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
2. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax*. 2001 Aug. 56(8):628-38. [QxMD MEDLINE Link].
3. Strand TE, Brunsvig PF, Johannessen DC, et al. Potentially curative radiotherapy for non-small-cell lung cancer in Norway: a population-based study of survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 May 1. 80(1):133-41. [QxMD MEDLINE Link].
4. Wang HM, Liao ZX, Komaki R, et al. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Ann Oncol*. 2013 Jan 8. [QxMD MEDLINE Link].
5. Rosen G. *A History of Public Health: Expanded Edition*. Baltimore, MD.: The Johns Hopkins University Press; 1993.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan. 72 (1):7-33. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
7. National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences. *Health effects of exposure to radon (BEIR VI)*. Washington, DC.: National Academy Press.; 1999.
8. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, et al. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2011 Apr 15. 128(8):1918-28. [QxMD MEDLINE Link].
9. Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science*. 2014 Oct 10. 346(6206):256-9. [QxMD MEDLINE Link].
10. de Bruin EC, McGranahan N, Mitter R, et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science*. 2014 Oct 10. 346(6206):251-6. [QxMD MEDLINE Link].
11. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May. 83(5):584-94. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
12. Nelson R. Lung Cancer Rates Surging in Never-Smokers. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/850708>. September 9, 2015; Accessed: February 9, 2022.
13. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993 Mar. 14(1):1-15. [QxMD MEDLINE Link].

14. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011Dec. 22(12):2631-9. [QxMD MEDLINE Link].
15. Current Cigarette Smoking Among Adults in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. Available at [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/adult\\_data/cig\\_smoking/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/adult_data/cig_smoking/index.htm). December 10, 2020; Accessed: February 9, 2022.
16. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021 Jun 19. 397 (10292):2337-2360. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
17. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997:858-911.
18. Vainshelboim B, Lima RM, Kokkinos P, Myers J. Cardiorespiratory Fitness, Lung Cancer Incidence, and Cancer Mortality in Male Smokers. *Am J Prev Med.* 2019 Nov. 57 (5):659-666. [QxMD MEDLINE Link].
19. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000 Jan. 27(1):3-18. [QxMD MEDLINE Link].
20. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May. 143(5 Suppl):e1S-29S. [QxMD MEDLINE Link].
21. Hou W, Fu J, Ge Y, Du J, Hua S. Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013 Nov. 139(11):1781-94. [QxMD MEDLINE Link].
22. Cortes-Jofre M, Rueda JR, Corsini-Munoz G, Fonseca-Cortes C, Caraballoso M, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17. 10:CD002141. [QxMD MEDLINE Link].
23. Ries L, Eisner M, Kosary C. Cancer statistics review, 1975-2002. National Cancer Institute.; 2005.
24. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020: Lung Cancer. International Agency for Research on Cancer.

- Available at <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed: March 2, 2021.
25. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. *N Engl J Med*. 2018 May 24. 378 (21):1999-2009. [QxMD MEDLINE Link].
  26. SEER Stat Fact Sheets: Lung and Bronchus Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed: March 2, 2021.
  27. Jonnalagadda S, Smith C, Mhango G, Wisnivesky JP. The Number of Lymph Node Metastases as a Prognostic Factor in Patients With N1 Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2011 Aug. 140(2):433-40. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  28. Mostertz W, Stevenson M, Acharya C, et al. Age- and sex-specific genomic profiles in non-small cell lung cancer. *JAMA*. 2010 Feb 10. 303(6):535-43. [QxMD MEDLINE Link].
  29. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jan 21. 340:b5569. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  30. Ferketich AK, Niland JC, Mamet R, et al. Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort. *Cancer*. 2012 Sep 28. [QxMD MEDLINE Link].
  31. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 10. 374 (9697):1243-51. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  32. Bouchardy C, Benhamou S, Schaffar R, et al. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer*. 2011 Mar 15. 117(6):1288-95. [QxMD MEDLINE Link].
  33. Rothwell PM, Fowkes GR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet*. Dec 7/2010; Early online publication. [Full Text].
  34. Hofman V, Bonnetaud C, Ilie MI, et al. Preoperative circulating tumor cell detection using the isolation by size of epithelial tumor cell method for patients



- with lung cancer is a new prognostic biomarker. *Clin Cancer Res.* 2011 Feb 15. 17(4):827-35. [QxMD MEDLINE Link].
35. Wicha MS, Hayes DF. Circulating tumor cells: not all detected cells are bad and not all bad cells are detected. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 20. 29(12):1508-11. [QxMD MEDLINE Link].
  36. Lopez Guerra JL, Gomez DR, Lin SH, et al. Risk factors for local and regional recurrence in patients with resected N0-N1 non-small-cell lung cancer, with implications for patient selection for adjuvant radiation therapy. *Ann Oncol.* 2012 Sep 20. [QxMD MEDLINE Link].
  37. Kadota K, Nitadori JI, Sarkaria IS, et al. Thyroid transcription factor-1 expression is an independent predictor of recurrence and correlates with the IASLC/ATS/ERS histologic classification in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2012 Oct 23. [QxMD MEDLINE Link].
  38. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, et al. Impact of Micropapillary Histologic Subtype in Selecting Limited Resection vs Lobectomy for Lung Adenocarcinoma of 2cm or Smaller. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Aug 21. 105(16):1212-20. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  39. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax.* 2005 Apr. 60(4):314-9. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  40. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer.* 2011 Oct 1. 117(19):4381-9. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  41. Fadel E, Missenard G, Court C, et al. Long-term outcomes of en bloc resection of non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet and spine. *Ann Thorac Surg.* 2011 Sep. 92(3):1024-30; discussion 1030. [QxMD MEDLINE Link].
  42. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 1993 Mar. 68(3):278-87. [QxMD MEDLINE Link].
  43. Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008 Mar. 83(3):355-67. [QxMD MEDLINE Link].
  44. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010 Nov 24. 304(20):2245-52. [QxMD MEDLINE Link].

45. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011 Nov 2. 306(17):1865-73. [QxMD MEDLINE Link].
46. [Guideline] Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021 Nov. 160 (5):e427-e494. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
47. Foster BB, Muller NL, Miller RR, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic and pathologic correlation. *Radiology*. 1989. 170:441-445.
48. Alpert JB, Fantauzzi JP, Melamud K, Greenwood H, Naidich DP, Ko JP. Clinical Significance of Lung Nodules Reported on Abdominal CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Apr. 198(4):793-9. [QxMD MEDLINE Link].
49. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001 Feb 21. 285(7):914-24. [QxMD MEDLINE Link].
50. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Sep 24. 312(12):1227-36. [QxMD MEDLINE Link].
51. Erkilic S, Ozsarac C, Kullu S. Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. *Acta Cytol*. 2003 Nov-Dec. 47(6):1023-7. [QxMD MEDLINE Link].
52. Billah S, Stewart J, Staerckel G, et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma: molecular testing by using cytology specimens. *Cancer Cytopathol*. 2011 Apr 25. 119(2):111-7. [QxMD MEDLINE Link].
53. Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993 Mar. 14(1):87-98. [QxMD MEDLINE Link].
54. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003 Jan. 123(1 Suppl):115S-128S. [QxMD MEDLINE Link].
55. He J, Shao W, Cao C, et al. Long-term outcome and cost-effectiveness of complete versus assisted video-assisted thoracic surgery for non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 2011 Aug 1. 104(2):162-8. [QxMD MEDLINE Link].
56. Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM, Bueno R, Sugarbaker DJ. Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the

- diagnosis and staging of lung cancer. *Chest*. 1997 Oct. 112(4 Suppl):239S-241S. [QxMD MEDLINE Link].
57. [Guideline] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar. 142 (3):321-346. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  58. Chustecka Z. FDA approves companion genetic diagnostic test for Tarceva in NSCLC. *Medscape Medical News*. May 14, 2013. [Full Text].
  59. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar. 13(3):239-46. [QxMD MEDLINE Link].
  60. American Joint Committee on Cancer. Lung. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 8th ed. Chicago, Ill: Springer; 2017. Chapter 25.
  61. Tintinalli JE. Emergency complications of malignancy. *Emergency Medicine: A Comprehensive Guide*. 2004. 1319-1368.
  62. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006 Jun. 81(6):835-48. [QxMD MEDLINE Link].
  63. National Lung Screening Trial Research Team., Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4. 365 (5):395-409. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  64. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer Screening. Available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/lung\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf). Version 1.2022 — October 26, 2021; Accessed: February 9, 2022.
  65. [Guideline] U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Lung Cancer: Screening. Available at <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/lung-cancer-screening>. March 9, 2021; Accessed: February 9, 2022.

66. Cheung LC, Katki HA, Chaturvedi AK, Jemal A, Berg CD. Preventing Lung Cancer Mortality by Computed Tomography Screening: The Effect of Risk-Based Versus U.S. Preventive Services Task Force Eligibility Criteria, 2005–2015. *Ann Intern Med.* 2 January 2018. [Full Text].
67. Kumar V, Cohen JT, van Klaveren D, Soeteman DI, Wong JB, Neumann PJ, et al. Risk-Targeted Lung Cancer Screening: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2 January 2018. [Full Text].
68. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019 Jun 5. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
69. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med.* 2013 Dec 9. [QxMD MEDLINE Link].
70. Patz EF Jr, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol.* 2016 Mar 18. [QxMD MEDLINE Link].
71. Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA, et al. Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med.* 2017 Jan 30. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
72. Katki HA, Kovalchik SA, Petito LC, Cheung LC, Jacobs E, Jemal A, et al. Implications of Nine Risk Prediction Models for Selecting Ever-Smokers for Computed Tomography Lung Cancer Screening. *Ann Intern Med.* 15 May 2018. [Full Text].
73. Integrative Analysis of Lung Cancer Etiology and Risk (INTEGRAL) Consortium for Early Detection of Lung Cancer., Guida F, Sun N, Bantis LE, et al. Assessment of Lung Cancer Risk on the Basis of a Biomarker Panel of Circulating Proteins. *JAMA Oncol.* 2018 Jul 12. e182078. [QxMD MEDLINE Link].
74. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jan 22. 350(4):351-60. [QxMD MEDLINE Link].

75. Saw SPL, Ong BH, Chua KLM, Takano A, Tan DSW. Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2021 Nov. 22 (11):e501-e516. [QxMD MEDLINE Link].
76. Otto MA. FDA Approves Neoadjuvant Nivolumab/Chemo for Early-Stage NSCLC. *Medscape Medical News.* Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/969733>. March 4, 2022; Accessed: March 8, 2022.
77. Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013 Sep. 63(5):349-63. [QxMD MEDLINE Link].
78. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19. 363(8):733-42. [QxMD MEDLINE Link].
79. [Guideline] Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May. 143(5 Suppl):7S-37S. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
80. Yang CF, Kumar A, Gulack BC, Mulvihill MS, Hartwig MG, Wang X, et al. Long-term outcomes after lobectomy for non-small cell lung cancer when unsuspected pN2 disease is found: A National Cancer Data Base analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 May. 151(5):1380-8. [QxMD MEDLINE Link].
81. Okada M, Nakayama H, Okumura S, et al. Multicenter analysis of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography findings to choose therapeutic strategies for clinical stage IA lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jun. 141(6):1384-91. [QxMD MEDLINE Link].
82. Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jul. 32(1):20-8. [QxMD MEDLINE Link].
83. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer  $\leq 1$  cm in size: a review of SEER data. *Chest.* 2011 Mar. 139(3):491-6. [QxMD MEDLINE Link].
84. Comparison of Different Types of Surgery in Treating Patients With Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer. National Cancer Institute. Available at

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499330>. July 24, 2020; Accessed: March 5, 2021.
85. Yendamuri S, Sharma R, Demmy M, et al. Temporal trends in outcomes following sublobar and lobar resections for small (= 2 cm)non-small cell lung cancers--a Surveillance Epidemiology End Results database analysis. *J Surg Res*. 2013 Jul. 183(1):27-32.[QxMD MEDLINE Link].
  86. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with earlylung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010 Nov. 90(5):1651-6. [QxMD MEDLINE Link].
  87. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers.*Ann Thorac Surg*. 2011 Nov. 92(5):1819-23; discussion 1824-5. [QxMD MEDLINE Link].
  88. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewercomplications. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jan. 85(1):231-5; discussion 235-6. [QxMD MEDLINE Link].
  89. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer.NCCN. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Version 1.2022 — December 7, 2021; Accessed:February 9, 2022.
  90. Swanson SJ, Herndon JE 2nd, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--apropective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1. 25(31):4993-7. [QxMD MEDLINE Link].
  91. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of therandomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest*. 2011 May. 139(5):1124-9. [QxMDMEDLINE Link]. [Full Text].
  92. Allen JW, Farooq A, O'Brien TF, Osarogiagbon RU. Quality of surgical resection for nonsmall cell lung cancer in a US metropolitanarea. *Cancer*. 2011 Jan 1. 117(1):134-42. [QxMD MEDLINE Link].
  93. Yun YH, Kim YA, Min YH, et al. Health-Related Quality of Life in Disease-Free Survivors of Surgically Treated Lung CancerCompared With the General Population. *Ann Surg*. 2012 Mar 30. [QxMD MEDLINE Link].
  94. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: resultsand implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992. 24(1):3-9. [QxMD MEDLINE Link].
  95. Jeremic B, Milicic B, Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with

- hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600Patients. *Cancer*. 2011 Jan 10. [QxMD MEDLINE Link].
96. Sigel K, Lurshurchachai L, Bonomi M, et al. Effectiveness of radiation therapy alone for elderly patients with unresected stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013 Sep 4. [QxMD MEDLINE Link].
  97. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012Jun 28. 366(26):2443-54. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
  98. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007 Jul. 2(7Suppl 3):S94-100. [QxMD MEDLINE Link].
  99. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20. 28(6):928-35. [QxMD MEDLINE Link].
  100. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008 Jul. 9(7):621-8. [QxMD MEDLINE Link].
  101. Muirhead R, van der Weide L, van Sornsen de Koste JR, Cover KS, Senan S. Use of megavoltage cine-images for studying intra-thoracic motion during radiotherapy for locally advanced lung cancer. *Radiother Oncol*. 2011 May. 99(2):155-60. [QxMD MEDLINE Link].
  102. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998 Jul 25. 352(9124):257-63. [QxMD MEDLINE Link].
  103. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Jan. 105(1):97-104; discussion 104-6. [QxMD MEDLINE Link].
  104. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1. 29(28):3825-31. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

105. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994. 330:153-158. [QxMD MEDLINE Link].
106. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994. 86:673-680. [QxMD MEDLINE Link].
107. Sigel K, Mhango G, Cohen J, et al. Outcomes After Adjuvant Platinum-based Chemotherapy in Elderly NSCLC Patients with T4 Disease. *Ann Surg Oncol.* 2012 Nov 1. [QxMD MEDLINE Link].
108. NSCLC Meta-Analyses collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1. 26(28):4617-25. [QxMD MEDLINE Link].
109. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest.* 1994 Sep. 106(3):861-5. [QxMD MEDLINE Link].
110. Wanders R, Steevens J, Botterweck A, et al. Treatment with curative intent of stage III non-small cell lung cancer patients of 75 years: a prospective population-based study. *Eur J Cancer.* 2011 Dec. 47(18):2691-7. [QxMD MEDLINE Link].
111. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-III A lung cancer: observational cohort study. *BMJ.* 2011 Jul 14. 343:d4013. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
112. Weick JK, Crowley J, Natale RB, et al. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1991 Jul. 9(7):1157-62. [QxMD MEDLINE Link].
113. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer.* 2008 Jan. 59(1):1-11. [QxMD MEDLINE Link].



114. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10. 30(17):2055-62. [QxMD MEDLINE Link].
115. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum-containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer*. 2005 Jan. 47(1):69-80. [QxMD MEDLINE Link].
116. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Sep 17. 378(9796):1079-88. [QxMD MEDLINE Link].
117. Pallis AG, Karampeazis A, Vamvakas L, et al. Efficacy and treatment tolerance in older patients with NSCLC: a meta-analysis of five phase III randomized trials conducted by the Hellenic Oncology Research Group. *Ann Oncol*. 2011 Nov. 22(11):2448-55. [QxMD MEDLINE Link].
118. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20. 26(21):3543-51. [QxMD MEDLINE Link].
119. Holm B, Mellempgaard A, Skov T, Skov BG. Different impact of excision repair cross-complementation group 1 on survival in male and female patients with inoperable non-small-cell lung cancer treated with carboplatin and gemcitabine. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10. 27(26):4254-9. [QxMD MEDLINE Link].
120. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23. 384(9944):665-73. [QxMD MEDLINE Link].
121. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1. 27(4):591-8. [QxMD MEDLINE Link].
122. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer

- previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1. 22(9):1589-97. [QxMD MEDLINE Link].
123. Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, et al. Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10. 30(29):3640-7. [QxMD MEDLINE Link].
124. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990 Oct 4. 323(14):940-5. [QxMD MEDLINE Link].
125. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Mar 20. 83(6):417-23. [QxMD MEDLINE Link].
126. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA(N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol*. 1995 Aug. 13(8):1880-92. [QxMD MEDLINE Link].
127. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20. 326(8):524-30. [QxMD MEDLINE Link].
128. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139(RTOG 9309). *J Clin Oncol*. 2005. 23:624s.
129. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003. 22:621a.
130. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Phase III Comparison of Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Patients (Pts) with Unresected Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Initial Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000. 19:484a.

131. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1. 23(25):5883-91. [QxMD MEDLINE Link].
132. Johnson DH, Paul DM, Hande KR, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 1996 Jul. 14(7):2054-60. [QxMD MEDLINE Link].
133. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol*. 1995 Aug. 13(8):1860-70. [QxMD MEDLINE Link].
134. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10. 26(35):5755-60. [QxMD MEDLINE Link].
135. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Oct 5. 103(19):1452-60. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
136. Antonia SJ, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16. 377 (20):1919-1929. [QxMD MEDLINE Link]
137. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;0:1–31.
138. Society AC. Key Statistics for Small Cell Lung Cancer. [Internet]. 2018; <https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>. (Accessed Oct 30, 2018).
139. Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 1973;2:63–5.
140. Low M, Ben-Or S. Thoracic surgery in early-stage small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin* 2018;28:9–14.
141. Jin K, Zhang K, Zhou F, et al. Selection of candidates for surgery as local therapy among early-stage small cell lung cancer patients: a population-based analysis. *Cancer Commun (Lond)* 2018;38:5.

142. Yang CJ, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term survival after surgery compared with concurrent chemoradiation for node-negative small cell lung cancer. *Ann Surg* 2018;268:1105–12.
143. Wakeam E, Varghese TK Jr, Leighl NB, et al. Trends, practice patterns and underuse of surgery in the treatment of early stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;109:117–23.
144. Rudin CM, Giaccone G, Ismaila N. Treatment of small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Oncol Pract* 2016;12:83–6.
145. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer (2019V1). [Internet]. 2018; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#sclc](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#sclc). (Accessed Oct 10, 2018).
146. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi99–105. [11] Koinis F, Kotsakis A, Georgoulas V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. *Transl Lung Cancer Res* 2016;5:39–50.
147. Verma V, Simone CB 2nd. Surgery versus conventional radiation therapy for T1-2 N0 M0 small-cell lung cancer: a fair comparison? *Clin Lung Cancer* 2018;19:e69–70. [13] Hoda MA, Klikovits T, Klepetko W. Controversies in oncology: surgery for small cell lung cancer? It's time to rethink the case. *ESMO Open* 2018;3:e000366.
148. Wakeam E. Surgery for small cell lung cancer in the modern era: opportunities and challenges. *J Thorac Dis* 2017;9:E1145–7. [15] Ahmed Z, Kujtan L, Kennedy KF, et al. Disparities in the management of patients with stage I small cell lung carcinoma (SCLC): A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) analysis. *Clin Lung Cancer* 2017;18:e315–25.

## Abstrakt

**Hyrje:**Trajtimi kirurgjik për NSCLC është një fushë gjithnjë në zhvillim fokusuar në trajtimin e një kanceri që vazhdon të jetë i lartë vdekshmërisë. **Qëllimi:**Vlerësimi i rolit të trajtimit kirurgjikal të kancerit pulmonar dhe i prognozës sipas klasifikimit të TNM

**Materiali dhe metoda:** Ky është një studim longitudinal prospektiv. Studimi është kryer në Spitalin Universitar "Shefqet Ndroqi" gjatë periudhës kohore 2010 - 2015. Nëpërmjet një skede individuale u mblodhën të dhënat sociodemografike dhe klinike.

**Rezultate:** Në studim morën pjesë 153 paciente me moshë mesatare 65.3 ( $\pm 12.5$ ) vjeç. Shumica e pacientëve (64.1%) ishin meshkuj me ndryshim sinjifikant me femrat (35.9%). Sipas tipit histologjik mbizotëron Ca me qeliza skuamoze (49%) ndjekur nga Adenocarcinoma (35.3%), Ca me qeliza bronkoalveolare (7.2%) dhe tipi i përzier (8.5%) ( $p < 0.01$ ). Mbizotëron madhësia e tumorit  $> 30$  mm (61.5%) e rasteve. Madhësia e tumorit  $< 10$  mm u gjet në 5.2% të pacientëve, 10-20 mm në 11.8%, 21-30 mm në 21.6%, 31-50 mm në 31.4% dhe  $> 50$  mm në 30.1% ( $p < 0.01$ ). Përsa i përket prekjes së limfonodulave me No janë 66% e pacientëve, N1 janë 27.5% dhe n2 janë 6.5%. Prekje e pleurës parietale u gjet në 3.3% të pacientëve ( $p < 0.01$ ). Stadi IA janë 32% e pacientëve, IB janë 35.3%, IIA janë 12.4%, IIB janë 13.1% dhe IIIA janë 7.2% ( $p < 0.01$ ). Ditëqëndrimi mesatar spitalor është 6.5 ( $\pm 1.6$ ) ditë. Komplikacione kanë shfaqur 14.4% e pacientëve. Komplikacione madhore kanë shfaqur 6.5% e pacientëve ndërsa komplikacione minore 7.8% e tyre. Komplikacionet madhore janë 4 (2.6%) fistula bronkopleurale, 2 (1.3%) raste me hemoragji postoperatorë dhe përkatësisht nga 1 (0.7%) raste me insuficiencë respiratore, infarkt miokardi, empiema dhe insuficiencë renale. Mbijetesa mesatare për periudhën 90 ditore për të gjitha stadet është 61.2% ndërsa. mbijetesa mesatare për periudhën 5 vjeçare për të gjitha stadet është 65.6% ose 46.9 muaj (95% CI 39.02 – 54.8) ose 4 vjet.

**Përfundim:** Prognoza e pacientëve në këtë studim ishte e përshtatshme siç reflektohet në vdekshmërinë e ulët dhe shkallën e ulët të komplikacioneve të mëdha. Mbijetesa 90 ditore dhe mbijetesa e përgjithshme 5-vjeçare ishte e pranueshme.

**Fjalë kyç:** ca pulmoni me qeliza jo të vogla, TNM, rezeksion

## Abstract

**Introduction:** Surgical treatment for NSCLC is an ever-evolving field focused on the treatment of a cancer that continues to have high mortality. **Aim:** Evaluation of the role of surgical treatment of lung cancer and prognosis according to the TNM classification

**Material and method:** This is a prospective longitudinal study. The study was conducted at the "Shefqet Ndroqi" University Hospital during the period 2010 - 2015. Through an individual file, sociodemographic and clinical data were collected.

**Results:** 153 patients with an average age of 65.3 ( $\pm 12.5$ ) years participated in the study. The majority of patients (64.1%) were men with a significant difference with women (35.9%). According to the histological type, Ca with squamous cells predominates (49%) followed by Adenocarcinoma (35.3%), Ca with bronchoalveolar cells (7.2%) and mixed type (8.5%) ( $p < 0.01$ ). Tumor size  $> 30$  mm predominates (61.5%) of cases. Tumor size  $< 10$  mm was found in 5.2% of patients, 10-20 mm in 11.8%, 21-30 mm in 21.6%, 31-50 mm in 31.4% and  $> 50$  mm in 30.1% ( $p < 0.01$ ). Regarding the involvement of lymph nodes with No, 66% of patients, N1 are 27.5% and n2 are 6.5%. Affection of the parietal pleura was found in 3.3% of patients ( $p < 0.01$ ). Stage IA are 32% of patients, IB are 35.3%, IIA are 12.4%, IIB are 13.1% and IIIA are 7.2% ( $p < 0.01$ ). The average hospital stay is 6.5 ( $\pm 1.6$ ) days. Complications occurred in 14.4% of patients. Major complications have appeared in 6.5% of patients, while minor complications in 7.8% of them. The major complications are 4 (2.6%) bronchopleural fistulas, 2 (1.3%) cases of postoperative hemorrhage and respectively 1 (0.7%) case of respiratory failure, myocardial infarction, empyema and renal failure. The average survival for the 90-day period for all stages is 61.2%. The average survival for the 5-year period for all stages is 65.6% or 46.9 months (95% CI 39.02 – 54.8) or 4 years.

**Conclusion:** The prognosis of the patients in this study was favorable as reflected in the low mortality and low rate of major complications. 90-day survival and 5-year overall survival were acceptable.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, TNM, resection