

CANCERUL BRONHOPULMONAR

CUPRINS

CANCERUL BRONHOPULMONAR	3
ETIOLOGIE	4
ANATOMOPATOLOGIE	5
TABLOU CLINIC	10
INVESTIGATII PARACLINICE	13
FORME ANATOMO-CLINICE	37
STADIALIZAREA CBP	54
TRATAMENT	57
BIBLIOGRAFIE GENERALĂ	59

CANCERUL BRONHOPULMONAR

Cancerul bronhopulmonar (CBP) a devenit la sfârșitul secolului XX una din principalele cauze mondiale de deces, cauză care însă, poate fi prevenită.¹ CBP este o tumoră de extremă gravitate, în care semnele clinice apar tardiv, cu evoluție asimptomatică în majoritatea cazurilor (7/8 din cazuri). Mai puțin de 1/3 din cazuri se găsesc la diagnostic într-o etapă terapeutică utilă, media de supraviețuire este de 6-18 luni și doar aproximativ 20% din pacienți trăiesc mai mult de 1 an. În momentul diagnosticului, 55% dintre pacienți se prezintă cu metastaze, circa 30% cu boală avansată loco-regional și doar 15% în stadii localizate. În ceea ce privește supraviețuirea la 5 ani, pentru pacienții cu stadii localizate ale bolii aceasta este de numai 48%, coborând dramatic la 18% pentru cei cu boală avansată loco-regional și fiind practic nulă pentru cei cu boală metastatică.^{2,3}

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru toate stadiile este de 15%, observându-se o creștere față de cea din anii '60 (8%), creștere datorată progreselor în prevenție și tratament. Dar rata de supraviețuire la 5 ani, la pacienții în stadiul I, este de aproximativ 70%, respectiv 90% în stadiul IA. Pacienții cu rată crescută de supraviețuire sunt cei diagnosticați în stadii precoce, rezecabile, fapt ce indică necesitatea diagnosticului în astfel de stadii, preclinice și detecția, ca și tratarea, leziunilor preneoplazice.⁴ CBP este mai frecvent la bărbați decât la femei, cu un raport B/F de 2-6/1, raport care tinde să scadă. De asemenea, CBP este mai frecvent în mediul urban față de mediul rural. Vârsta medie la diagnostic este de 50 de ani la bărbați și peste 60 de ani la femei.¹

ETIOLOGIE

În timp ce principala cauză a CBP este bine cunoscută (fumatul), alte cauze acționează sinergic cu aceasta în creșterea riscului (radonul, expunerile ocupaționale, poluarea, dieta).⁵ Date noi susțin rolul determinantilor genetici în riscul de apariție al CBP. În timp ce epidemiologia “tradițională” a stabilit carcinogenitatea fumului de țigară, epidemiologia moleculară încearcă să caracterizeze secvența modificărilor moleculare și celulare care apar pe măsură ce celulele non-maligne se transformă în celule maligne și să definească factorii care determină susceptibilitatea la fumul de țigară. Biomarkerii expunerii, doza, susceptibilitatea și leziunile genetice permit investigațiilor epidemiologice să definească căile specifice carcinogenezei umane.^{3,6,7}

Factorii etiologici în cancerul bronhopulmonar sunt evidențiați în schema de mai jos.^{6,7,8}

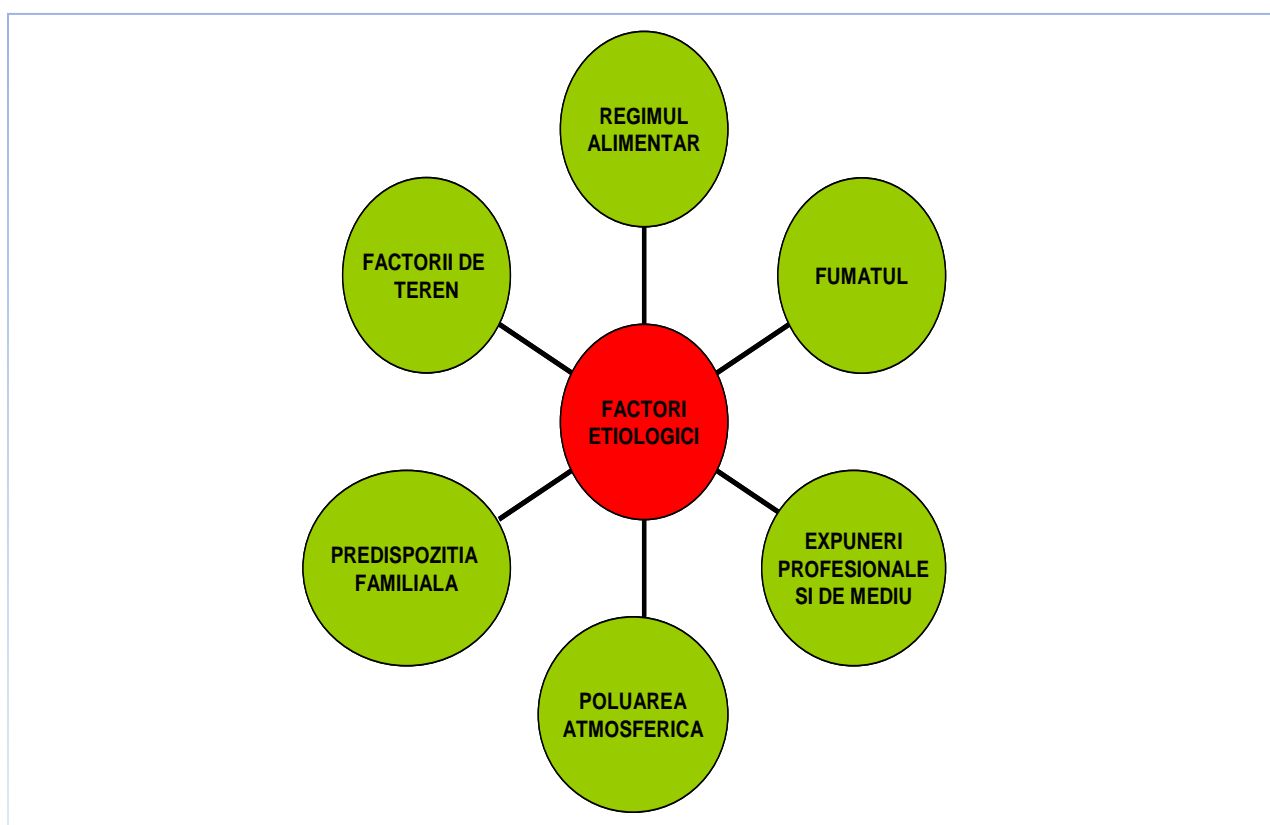


FIG.1 FACTORII ETIOLOGICI ÎN CANCERUL BRONHOPULMONAR.

ANATOMOPATOLOGIE

Din cauza multitudinii de forme histologice și a necesității de a corela un anumit tip histologic cu un anumit prognostic, Organizația Mondială a Sănătății, în 2004, a revizuit clasificarea histologică a tumorilor pulmonare maligne din 1999.

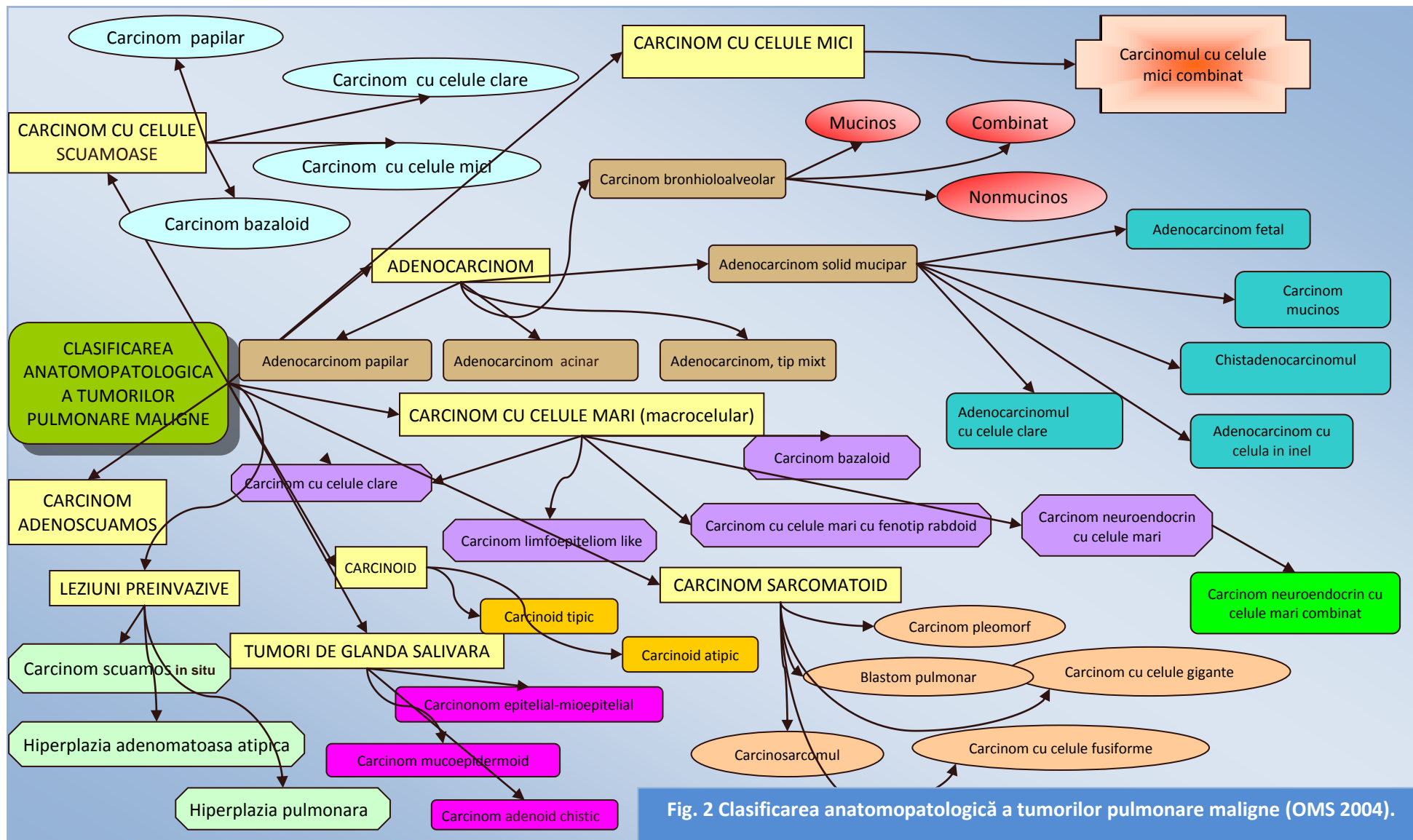
Datorită prognosticului, evoluției și tratamentului diferite, CBP se clasifică în două grupe majore, cu importanță clinică practică:

- *non small cell carcinoma* (NSCLC = carcinomul fără celule mici), care cuprinde carcinomul scuamos, adenocarcinomul, carcinomul cu celule mari;
- *small cell carcinoma* (SCLC = carcinomul cu celule mici).^{9,10}

Tabelul 1. Clasificarea anatomopatologică a tumorilor pulmonare maligne (OMS 2004).¹⁰

Carcinom cu celule scuamoase (epidermoid)	Carcinom papilar Carcinom cu celule clare Carcinom cu celule mici Carcinom bazaloid
Carcinom cu celule mici (microcelular)	Carcinomul cu celule mici combinat
Adenocarcinom	Adenocarcinom, tip mixt Adenocarcinom acinar Adenocarcinom papilar Carcinom bronhioloalveolar Nonmucinos Mucinos Combinat Adenocarcinom solid mucipar Adenocarcinom fetal Carcinom mucinos

	<p>Chistadenocarcinomul mucinos</p> <p>Adenocarcinom cu celulă în inel cu pecete</p> <p>Adenocarcinomul cu celule clare</p>
Carcinom cu celule mari (macrocelular)	<p>Carcinom neuroendocrin cu celule mari</p> <p>Carcinom neuroendocrin cu celule mari combinat</p> <p>Carcinom bazaloid</p> <p>Carcinom limfoepiteliom like</p> <p>Carcinom cu celule clare</p> <p>Carcinom cu celule mari cu fenotip rabdoid</p>
Carcinom adenoscuamos	
Carcinom sarcomatoid	<p>Carcinom pleomorf</p> <p>Carcinom cu celule fusiforme</p> <p>Carcinom cu celule gigante</p> <p>Carcinosarcomul</p> <p>Blastom pulmonar</p>
Carcinoid	<p>Carcinoid tipic</p> <p>Carcinoid atipic</p>
Tumori de glandă salivară	<p>Carcinom mucoepidermoid</p> <p>Carcinom adenoid chistic</p> <p>Carcinom epitelial-mioepitelial</p>
Leziuni preinvazive	<p>Carcinom scuamos in situ</p> <p>Hiperplazia adenomatoasă atipică</p> <p>Hiperplazia pulmonară difuză idiopatică cu celule neuroendocrine</p>



În ultimii 20 de ani în SUA, Europa Occidentală și Japonia, cel mai frecvent tip histologic de CBP este adenocarcinomul (40%), urmat de carcinomul scuamos (25%), carcinomul cu celule mici (20%) și carcinomul cu celule mari (10-15%), celelalte tipuri reprezentând aproximativ 5%.¹¹ Din adenocarcinoamele diagnosticate la tineri (< 40 ani), 45% apar la sexul feminin și de asemenea un procent important (27%), la femeile nefumătoare (ceea ce sugerează intervenția unor factori de risc diferiți de fumatul activ, pentru această categorie).^{12,13} Carcinoamele epidermoide și cu celule mici sunt semnificativ mai rar întâlnite la femeile din grupele de vârstă < 46 ani.¹¹

În România, pe locul întâi se situează, deocamdată, carcinomul epidermoid (45%), urmat de adenocarcinom (25%), carcinomul cu celule mari (10%) și carcinoamele cu celule mici (20%).

Clasificarea OMS/IASLC furnizează criterii mai precise de clasificare a displaziilor în displazii ușoare, moderate și severe. În afara categoriilor de displazie scuamoasă și carcinom in situ, la grupul leziunilor preinvazive au fost adăugate încă două leziuni și anume, hiperplazia adenomatoasă atipică (AAH) și hiperplazia difuză idiopatică a celulelor neuroendocrine (DIPNECH).^{14,15}

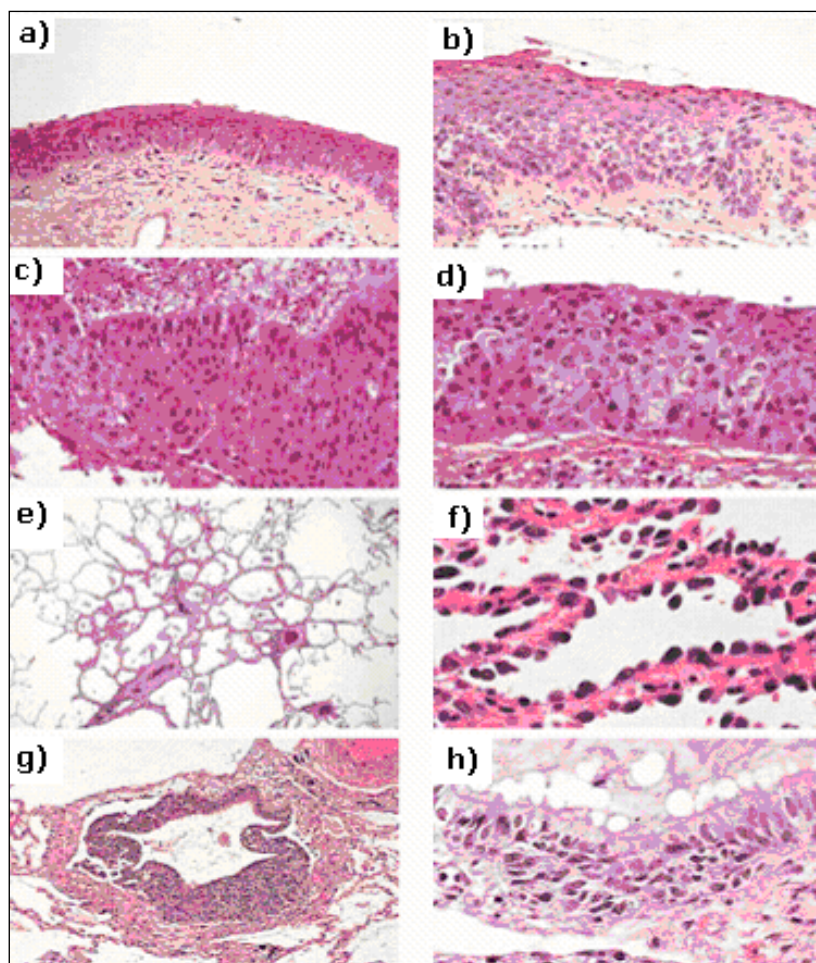


FIG. 3 LEZIUNI PREINVAZIVE: A) DISPLAZIE USOARĂ; B) DISPLAZIE MODERATĂ; C) DISPLAZIE SEVERĂ; D) CARCINOM IN SITU; E) ȘI F) HIPERPLAZIE ADENOMATOASĂ ATIPICĂ; G) ȘI H) HIPERPLAZIE IDIOPATICĂ DIFUZĂ A CELULELOR NEUROENDOCRINE.¹⁶

Aceste leziuni se caracterizează prin:

- a. *displazia ușoară*: creștere ușoară a grosimii epitelului, ușor pleiomorfism, extinderea zonei bazale prin aglomerare celulară în 1/3 inferioară a epitelului, orientarea verticală a nucleilor și absența mitozelor;
- b. *displazia moderată*: îngroșare moderată a epitelului, anizocitoză și pleiomorfism moderate, extinderea zonei bazale prin aglomerare celulară în 2/3 inferioare ale epitelului, orientarea verticală a nucleilor și prezența mitozelor în 1/3 inferioară a epitelului;
- c. *displazia severă*: creștere marcată a grosimii epitelului, anizocitoză și pleiomorfism marcate, extinderea zonei bazale prin aglomerare celulară spre 1/3 superioară a epitelului, maturație celulară deficitară, nuclei neregulați, orientați vertical în 1/3 inferioară a epitelului, prezența mitozelor în 2/3 inferioare ale epitelului;
- d. *carcinom in situ*: creșterea marcată a dimensiunilor celulare și pleiomorfismului, lipsa maturației, aglomerare celulară care interesează întreaga grosime a epitelului, lipsa orientării nucleare, nuclei neregulați cu cromatină grosieră, inegală, prezența mitozelor în întreaga grosime a epitelului;
- e. *hiperplazia adenomatoasă atipică (AAH)*: leziune bronhiolo-alveolară de dimensiuni mici (<5mm) constând din pneumocite de tip II cuboidale cu minime atipii, care proliferază de-a lungul pereților alveolari, cu prezența de spații între celulele adiacente, localizată aproape exclusiv în periferia pulmonară;
- f. *hiperplazia idiopatică difuză a celulelor neuroendocrine (DIPNECH)*: epitelul bronhiolo-alveolar este înlocuit de celule proliferative neuroendocrine care formează cuiburi la baza epitelului; hiperplazia neuroendocrină apare cel mai frecvent ca o hiperplazie reactivă la prezența fibrozei și/sau inflamației.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale cancerului bronhopulmonar sunt de o mare diversitate în raport cu forma anatomo-clinică, tipul histologic și stadiul bolii. Unii pacienți prezintă o leziune asimptomatică care este descoperită accidental la radiografia toracică, însă cele mai multe cancere sunt diagnosticate datorită dezvoltării unui semn sau simptom nou sau înrăutățirii simptomatologiei existente.

Nici un simptom sau semn nu este patognomonic pentru CBP, dar ele pot fi clasificate în 4 categorii:¹⁷

- 1) manifestări datorate creșterii tumorale locale și diseminării intratoracice;
- 2) manifestări datorate metastazelor la distanță;
- 3) simptome generale nespecifice;
- 4) sindroame paraneoplazice.

Manifestările clinice ale CBP determinate de creșterea tumorală locală și diseminarea intratoracică sunt multiple, unele mai frecvente în anumite tipuri histologice (Tabelul 2).

Tabelul 2. Manifestările clinice ale CBP determinate de creșterea tumorală locală și diseminarea intratoracică. ¹⁸		
Manifestări clinice	Frecvența (%)	
	SCLC	NSCLC
Tuse	50-76	40
Dispnee	34-40	30-40
Durere toracică	35-36	25-40
Hemoptizie	15-23	15-35
Pneumonie	21-25	13-24
Paralizie de corzi vocale	15	Neobișnuit
Sindromul venei cave superioare (SVCS)	12	< 10
Pleurezie	10-15	15
Sindrom Pancoast-Tobias	Rar	3
Pericardită	Neobișnuită	Rară

În ceea ce privește manifestările de extensie extratoracică, se apreciază că aproximativ 60-70% din bolnavii cu CBP au metastaze la prezentare și că 1/3 din acestea au simptome determinate de metastaze.¹⁹ Se întâlnesc la 60% din pacienții cu SCLC (la care apar precoce) și la 30-40% din pacienții cu NSCLC stadiul IV (la care sunt mai tardive). Ele pot fi asimptomatice sau produc tulburări în raport cu localizarea și mărimea lor. CBP poate metastaza virtual oriunde, dar cele mai frecvente organe afectate sunt sistemul nervos central, osul, ficatul și glandele suprarenale.^{18,19} Manifestările nespecifice sunt comune atât SCLC, cât și NSCLC, având semnificație de prognostic nefavorabil (Tabelul 3).

Tabelul 3. Manifestările clinice nespecifice ale CBP.¹⁸		
	Frecvența (%)	
	SCLC	NSCLC
Anorexie	30	30
Scădere ponderală	35-52	45-52
Astenie	23-42	35
Febră	11-15	7-16
Anemie	11-15	16-20

Sindroamele paraneoplazice asociate CBP sunt numeroase și foarte variate. Apar la aproximativ 10-20% din pacienți. Guichard le definește ca pe o serie de tulburări nespecifice ce interesează diverse organe și sisteme, produse în stadii relativ incipiente ale bolii. Ele sunt datorate secreției de hormoni ectopici de către țesutul tumoral. Evoluția acestor sindroame este legată de cea a tumorii: pot precede manifestările respiratorii ale cancerului pulmonar, dispar după rezecția tumorală și reapar în caz de recidivă sau metastazare. Manifestările paraneoplazice apar mai frecvent în SCLC și mai rar în carcinomul epidermoid și adenocarcinom. Cuprind următoarele categorii majore: endocrine, neurologice, cardiovasculare, musculoscheletale și cutanate (Tabelul 4).^{18,20}

Tabelul 4. Manifestările paraneoplazice ale CBP.¹⁸		
Sindroame	Frecvență clinică (%)	Comentarii
Endocrine		
Sindromul Bartter	5-10	Exclusiv cu SCLC
Factorul atrial natriuretic	10	-
ACTH ectopic	3-7	Cel mai frecvent în SCLC
Hipercalcemia	10	Obişnuită în carcinomul scuamos
Ginecomastia	6	Mai mult în carcinomul cu celule mari
Alți hormoni	-	Fără manifestări clinice semnificative
Neurologic		
Sindromul Eaton-Lambert	6	Exclusiv cu SCLC
Neuropatia senzitivă subacută	Rară	Exclusiv cu SCLC
Degenerarea cerebrală subacută	Rară	Exclusiv cu SCLC
Encefalopatia limbică	Rară	Exclusiv cu SCLC
Sindromul paraneoplazic vizual	Rar	Exclusiv cu SCLC
Mielopatia necrotică subacută	Rară	Exclusiv cu SCLC
Cutanate și musculoscheletale		
Osteoartropatia pulmonară hipertrofică	< 10	Mai frecvent în adenocarcinom
Acanthosis nigricans	Rară	-
Dermatomiozită	Rară	-
Cardiovasculare și hematologice		
Endocardita trombotică abacteriană	Neobişnuită	Mai frecventă în adenocarcinom
Tromboflebite migratorii	Neobişnuite	Mai frecvente în adenocarcinom
Hipercoagulare	10-15	-
Renal		
Glomerulonefrite	Rare	-
Sindrom nefrotic	Rar	-

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Diagnosticul paraclinic în cancerul bronhopulmonar (CBP) are următoarele obiective:

- confirmarea diagnosticului;
- stabilirea tipului histologic;
- realizarea unui bilanț de extensie.

Trei metode de diagnostic furnizează informații maxime în evaluarea CBP: examenul radiologic, tomografia computerizată (CT), bronhoscopia și citologia sputei. Celelalte metode sunt indicate ținând seama de datele clinice și de cele ale explorărilor necesare stadializării CBP și a stabilirii indicației chirurgicale.²¹

EXAMENUL RADIOLOGIC

Examenul radiologic este metoda cea mai larg folosită pentru diagnosticul CBP. Radiografia pulmonară simplă este adesea completată de tomografia convențională, tomografia computerizată (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și foarte rar de bronhografie, astăzi.

În majoritatea cazurilor, radiografia convențională toraco-pulmonară este prima care sugerează diagnosticul de CBP. Tomografia computerizată (CT) este extrem de utilă în caracterizarea formațiunilor tumorale, în stabilirea extensiei tumorale, în evidențierea adenopatiilor (în numai 64% din cazuri evidențiate prin examen radiologic standard, în 80% din cazuri prin tomografie convențională și în 95% din cazuri prin CT), cât și asupra prezenței metastazelor (hepatice, suprarenaliene).^{22,23}

În diagnosticul cancerului bronhopulmonar și în bilanțul preterapeutic, examenul CT nativ și cu substanță de contrast are un rol esențial, permițând evidențierea și delimitarea corectă a tumorii, a adenopatiilor mediastinale și a eventualelor determinări secundare tumorale;²⁴ precizează relațiile tumorii și ale adenopatiilor mediastinale cu bronhiile, vasele, peretele toracic și alte structuri ale mediastinului. Practic alături de endoscopia bronșică, tomografia computerizată permite aprecierea corectă a stadiului în care se află potențialul neoplasm bronhopulmonar, în funcție de care se stabilește atitudinea terapeutică ulterioară.²⁵

STADIUL IA: - TUMORĂ PERIFERICĂ ~ 2 CM, FĂRĂ ADENOPATII;

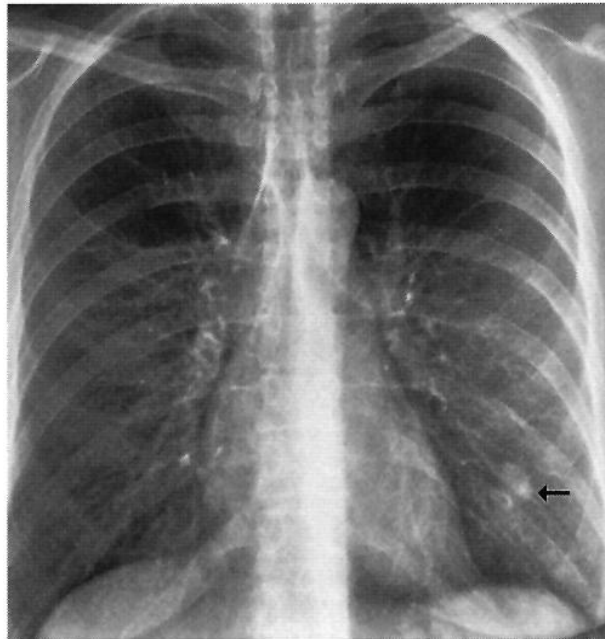


FIG. 4 RADIOGRAFIE PULMONARĂ ÎN INCIDENȚĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE MACRONODULARĂ (< 2CM), DE INTENSITATE COSTALĂ, OMOGENĂ LOCALIZATĂ ÎN ½ INFERIOARĂ A CÂMPULUI PULMONAR STÂNG

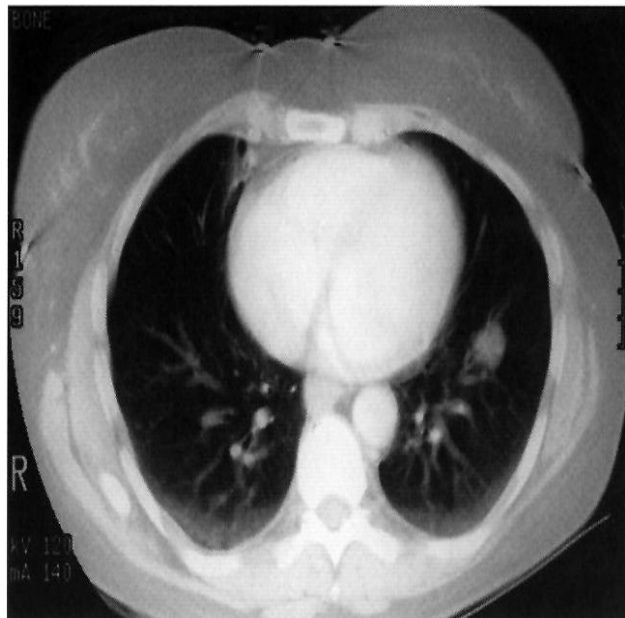


FIG. 5 CT TORACIC: IMAGINE HIPERDENSĂ (< 2CM) LOCALIZATĂ LA NIVELUL LIS (T1N0M0)

STADIUL IB: - TUMORĂ DE 4 CM, SITUATĂ LA NIVELUL LSS, FĂRĂ ADENOPATII SAU IMPLICAREA PLEUREI VISCERALE.²⁶

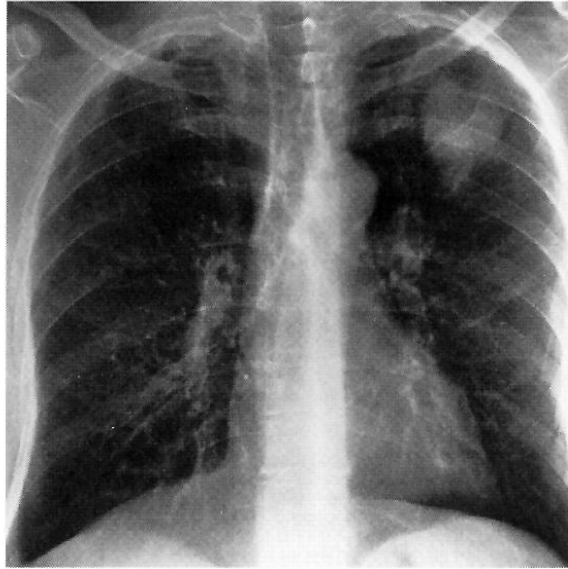


FIG. 6 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENTĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE MACRONODULARĂ, DE INTENSITATE SUBCOSTALĂ,



FIG. 7 CT TORACIC: IMAGINE HIPERDENSĂ CU DIAMETRUL ~ 4CM LOCALIZATĂ ÎN LSS (FĂRĂ ADENOPATII SAU IMPLICAREA PLEUREI VISCERALE) IMPRECIS DELIMITATĂ LOCALIZATĂ ÎN ½ SUPERIOARĂ A CÂMPULUI PULMONAR STÂNG

STADIUL IIA: - TUMORĂ SITUATĂ LA NIVELUL LID, CU DETERMINĂRI
GANGLIONARE - N1;

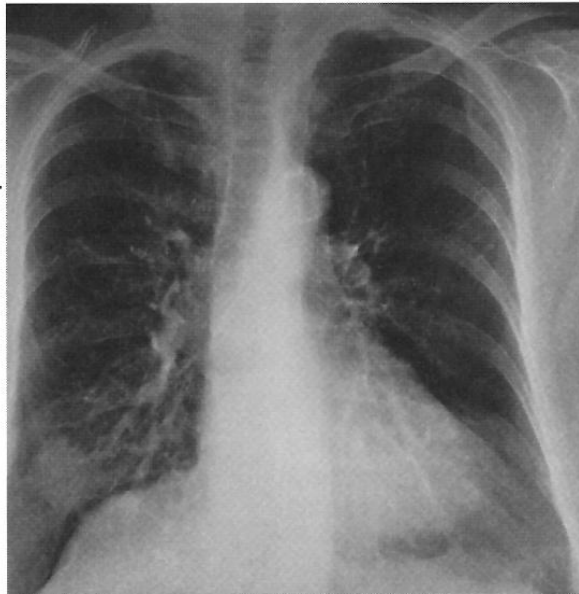


FIG. 8 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENTĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE
MACRONODULARĂ, DE INTENSITATE COSTALĂ, IMPRECIS DELIMITATĂ LOCALIZATĂ ÎN 1/3
INFERIOARĂ A CÂMPULUI PULMONAR DREPT



FIG. 9 CT TORACIC (FEREASTRĂ DE PLĂMÂN): IMAGINE HIPERDENSĂ LOCALIZATĂ LA
NIVELUL L1

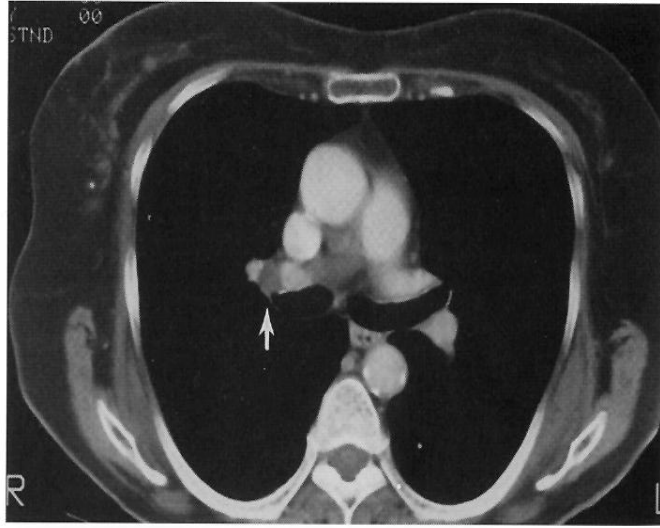


FIG. 10 CT TORACIC (FEREASTRĂ DE MEDIASTIN): N1 (GANGLIONI HILARI HOMOLATERALI)

STADIUL II B: - TUMORĂ SITUATĂ LA NIVELUL LSD, FĂRĂ DETERMINARE GANGLIONARĂ, CU INVAZIA PERETELUI TORACIC;

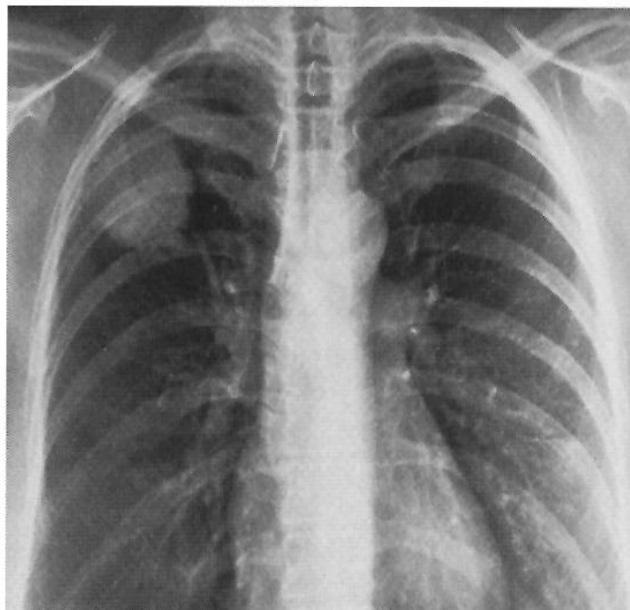


FIG. 11 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENTĂ POSTERO-ANTERIOARĂ:

OPACITATE MACRO- NODULARĂ, DE INTENSITATE SUBCOSTALĂ

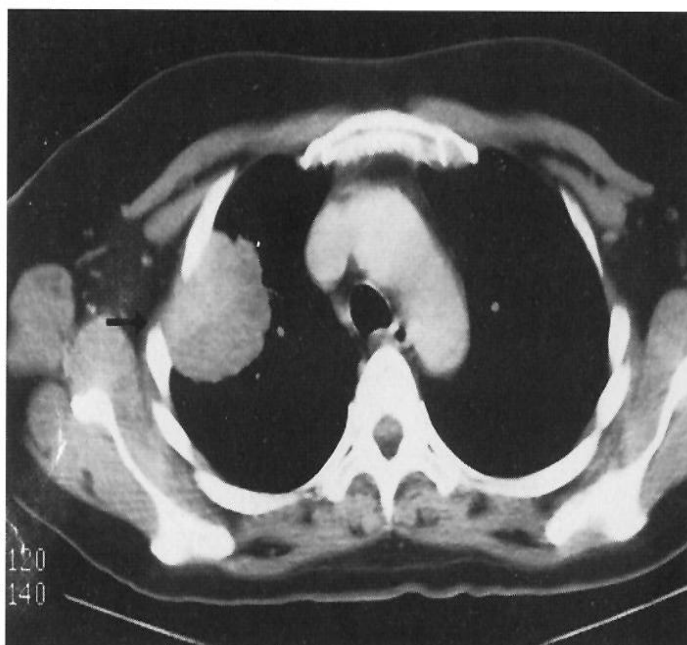


FIG. 12 CT TORACIC: IMAGINE HIPERDENSĂ LOCALIZATĂ LA NIVELUL LSD CU INVADAREA CUTIEI TORACICE, FĂRĂ AFECTARE GANGLIONARĂ LOCALIZATĂ ÎN ½ SUPERIOARĂ A CÂMPULUI PULMONAR DREPT(T3N0M0 – STADIUL IIB)

STADIUL IIIA: - TUMORĂ SITUATĂ ÎN TERITORIUL LSD, CU DETERMINĂRI GANGLIONARE – T3N2M0;

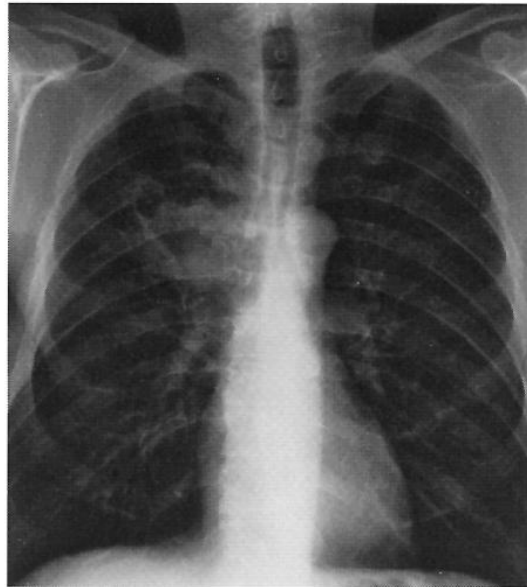


FIG. 13 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENȚĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE MACRONODULARĂ, DE INTENSITATE COSTALĂ IMPRECIS DELIMITATĂ, LOCALIZATĂ ÎN ½ SUPERIOARĂ A CÂMPULUI PULMONAR DREPT



**FIG.14 CT TORACIC: IMAGINE HIPERDENSĂ SITUATĂ ÎN VECINĂTATEA VENEI CAVE;
ADENOPATIE LA NIVELUL CARINEI (T3N2M0 – STADIUL IIIA)**

STADIUL IIIB: - FORMAȚIUNE TUMORALĂ DREAPTĂ, CU ADENOPATII N2 ȘI INVAZIA VENEI CAVE;

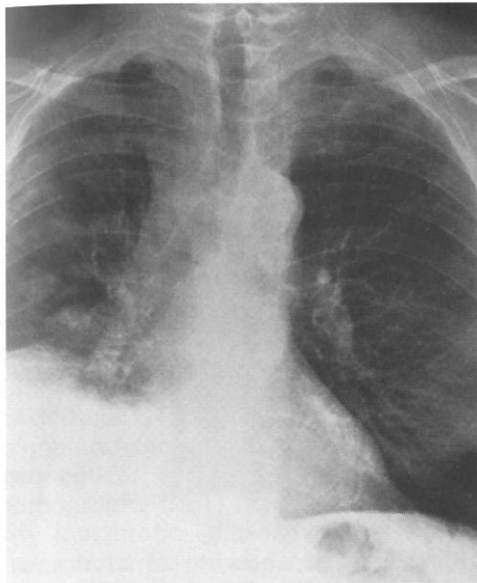


FIG. 15 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENTĂ POSTERO-ANTERIOARĂ OPACITATE ÎNTINSĂ, OMOGENĂ DE INTENSITATE COSTALĂ LOCALIZATĂ ÎN ½ INFERIOARĂ A CÂMPULUI PULMONAR DREPT CU LĂRGIREA MEDIASTINULUI.



FIG.16 CT TORACIC: IMAGINE HIPERDENSĂ CE INVADEAZĂ VENA CAVĂ, DETERMINARE N2 (ADENOPATIE HILARĂ ȘI MEDIASTINALĂ), PLEUREZIE DREAPTĂ (T4N2M0 - STADIUL IIIB)

STADIUL IV: - TUMORĂ LOB SUPERIOR DREPT, CU METASTAZĂ DE SUPRARENALĂ DREAPTĂ - M1;

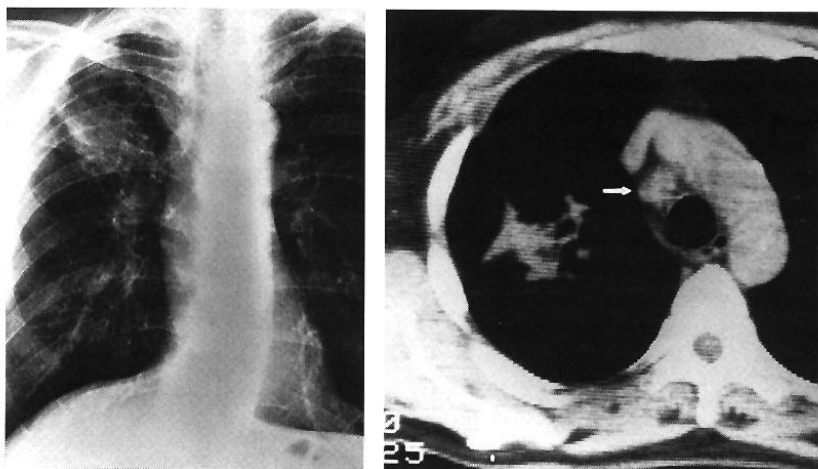


FIG. 17 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENTĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE MACRONODULARĂ, DE INTENSITATE SUBCOSTALĂ, IMPRECIS DELIMITATĂ, LOCALIZATĂ ÎN ½ SUPERIOARĂ A CÂMPULUI PULMONAR DREPT (STÂNGA); CT TORACIC: IMAGINE HIPERDENSĂ LA NIVELUL LSD (DREAPTA).



FIG. 18 CT ABDOMINAL: METASTAZĂ LA NIVELUL GLANDEI SUPRARENALE DREAPTE (M1 – STADIUL IV)

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) are azi un rol semnificativ în diagnosticul și tratamentul CBP.

Investigațiile care utilizează izotopi emițând un singur foton sunt cunoscute sub numele de „tomografie computerizată cu emisie a unui singur foton” (single photon emission computed tomography – SPECT). În cazul în care radioizotopul este un emițător de pozitroni, atunci se aplică termenul de „tomografie cu emisie de pozitroni” (PET).

Indicațiile clinice curente pentru FDG-PET în imagistica neoplasmelor pulmonare sunt:^{27,28}

- diferențierea anomaliilor focale pulmonare (nodulii pulmonari solitari, masele pulmonare și opacitățile slab conturate) benigne de cele maligne;
- stadializare, în special în CBP fără celule mici (NSCLC): diagnosticul adenopatiilor mediastinale, al metastazelor extratoracice;
- monitorizarea postterapeutică a pacienților cu CBP.

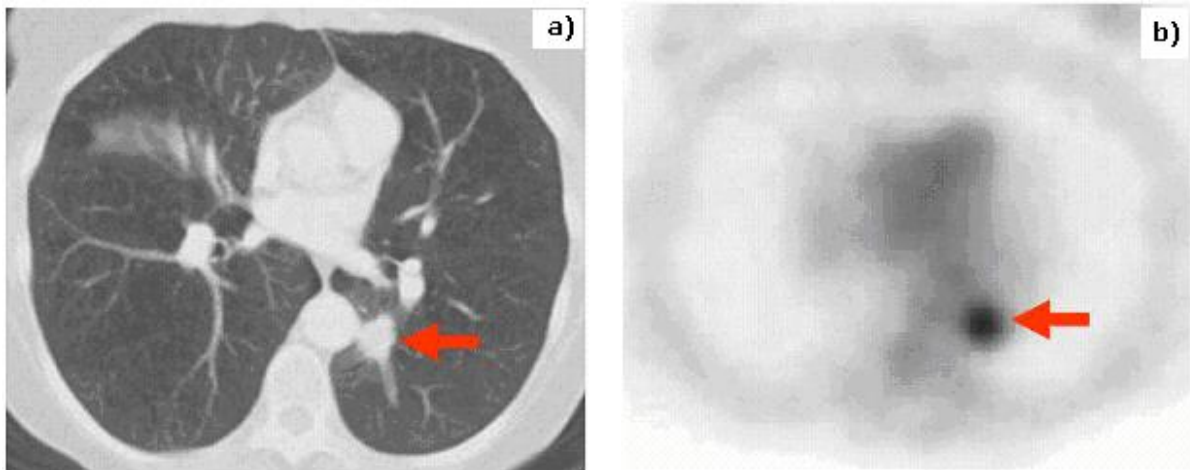


FIG. 19 NODUL PULMONAR SOLITAR: A) CT – NODUL PULMONAR PARAAORTIC STÂNG; B) FDG-PET ARATĂ O CAPTARE CRESCUTĂ A FDG; BIOPSIA A PUS DIAGNOSTICUL DE CANCER BRONHO-PULMONAR FĂRĂ CELULE MICI (NSCLC).²⁷

Prin comparație cu CT, RMN are ca avantaje lipsa iradierii și neutilizarea contrastului iodat.

RMN are ca indicație situațiile în care CT nu furnizează suficiente elemente și anume:²³

- diferențierea între tumoră și atelectazia de însoțire: în RMN atelectazia obstructivă poate fi semnalată prin rețracția lobului a cărui ventilație este alterată, determinând apariția

unor limite concave, în timp ce tumora provoacă un „efect de masă” și limitele ei sunt deci convexe;

- invazia cardiacă, parietală și mediastinală: prin utilizarea de câmpuri înalte, secțiuni fine, orientări multiplanare, noile secvențe ale imaginii de flux, RMN și-a atestat superioritatea, putând aduce dovezi fiabile de agresivitate locală (deplasarea structurilor traheobronșice sau vasculare și în special vizualizarea structurilor tumorale burjonante, intraluminale - bronhii principale, trahee, artere pulmonare);

- informații asupra stării părților moi, ale șanțurilor, găurilor de conjugare, invaziei intrarahidiene;

- evaluarea invaziei ganglionare.

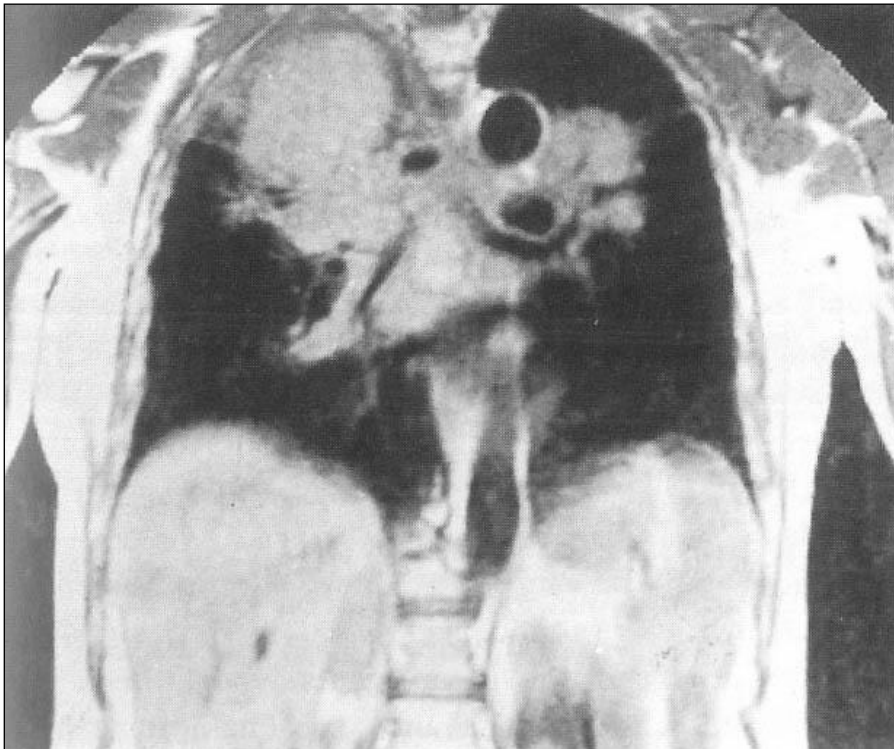


FIG. 20 RMN – MASĂ TUMORALĂ LA NIVELUL LSD CU INVAZIA STRUCTURILOR MEDIASTINALE²¹

BRONHOSCOPIA

Bronhoscopia este metoda de elecție în vizualizarea directă a modificărilor macroscopice traheobronșice. Completată cu tehnici de recoltare a materialului pentru examinări cito-histologice (puncție, aspirație, broșaj, biopsie), aceasta permite afirmarea cu certitudine a diagnosticului de malignitate în CBP. Astăzi indicațiile bronhoscopiei s-au extins, ea fiind utilizată în mod curent și în tratamentul endobronșic al CBP.

Bronhoscopia constă în vizualizarea directă a arborelui traheobronșic cu ajutorul bronhoscopului rigid sau flexibil. Fibrobronhoscopia constituie cea mai utilă investigație diagnostică la cazurile cu suspiciune de cancer bronhopulmonar deoarece permite:

1. detectarea leziunilor preneoplazice (displazia), neoplazice precoce (carcinom in situ și carcinom microinvaziv);
2. stabilirea tipului histopatologic;
3. stadializarea TNM;
4. evaluarea extensiei și operabilității cazului.

Există o serie de repere, ample în diversitate, legate de aspectele endoscopice ale neoplasmului bronhopulmonar.^{29,30}

Elementele fundamentale, esențiale, ale semiologiei endoscopice în neoplasmul bronhopulmonar aparțin în egală măsură modificărilor de tip proliferativ-vegetant și leziunilor infiltrative.^{31,32}

Compresiunea ganglionară sau tumorală extrabronșică, rigiditatea bronșică juxtatumorală, pintenii cu aspect neregulat, etalat, se întâlnesc frecvent în patologia neoplazică endobronșică; ele sunt însă mult mai dificil de interpretat ca entități de sine stătătoare, într-o măsură mai mare sau mai mică putându-se întâlni și în alte afecțiuni precum: sarcoidoza, tuberculoza, supurații, silicoza etc.

Modificările endobronșice ale neoplasmului bronhopulmonar pot fi clasificate în semne directe și indirecte determinate de tumoră sau adenopatii și semne de însoțire a procesului tumoral, modificări asociate cel mai frecvent (Fig. 21).

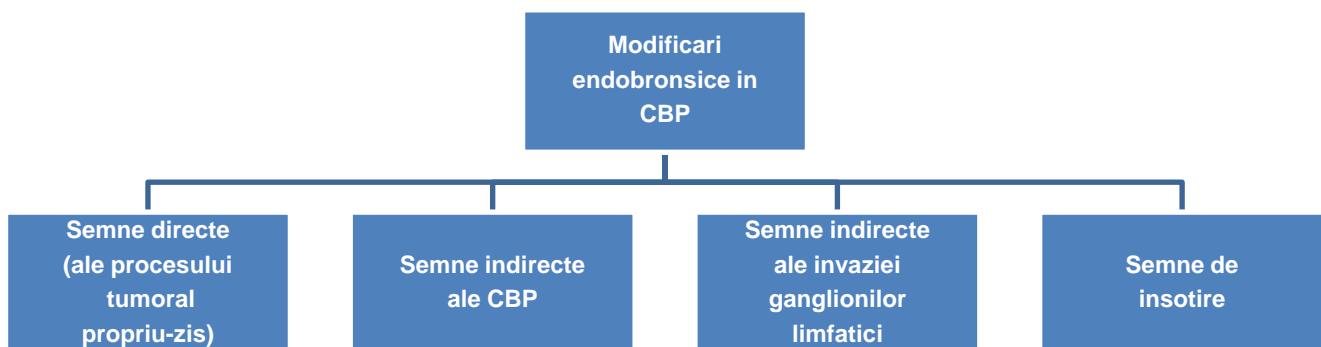


FIG. 21 MODIFICĂRILE ENDOBRONȘICE ALE CANCERULUI BRONHOPULMONAR

Aceste modificări constau în:

1. *semne directe* (ale procesului tumoral propriu-zis):

- vegetațiile endoluminale;
- stenoza endobronșică dată de infiltrația neoplazică;

2. *semne indirecte* ale neoplasmului bronhopulmonar:

- compresiunea extrinsecă;
- rigiditatea bronșică (în cursul ciclului inspir/expir);
- ± alterări de statică (în atelectazii instalate lent);

3. *semnele indirecte ale invaziei ganglionilor limfatici*;

4. *semne de însoțire* ale bronhiilor și țesutului pulmonar juxtatumoral:

- inflamație/hipersecreție;
- țesut de granulație în caz de afecțiuni concomitente sau anterioare neoplasmului.

1. SEMNE DIRECTE (ALE PROCESULUI TUMORAL PROPRIU-ZIS)

a) Vegetațiile endoluminale se caracterizează (formă, culoare, dimensiune) prin:

- forma diferită: • conopidiformă - cu anfractuozități

- talie mare;³⁵

- mamelonată - mici denivelări pe fond infiltrativ difuz;³⁶
- polilobată - multiple formațiuni tumorale cu suprafață netedă și inserție comună;^{37,38}

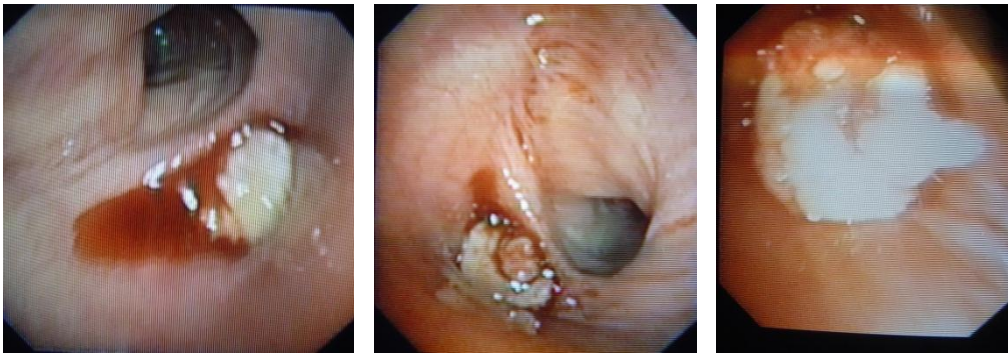


FIG. 22 VEGETAȚII TUMORALE CONOPIDIFORME

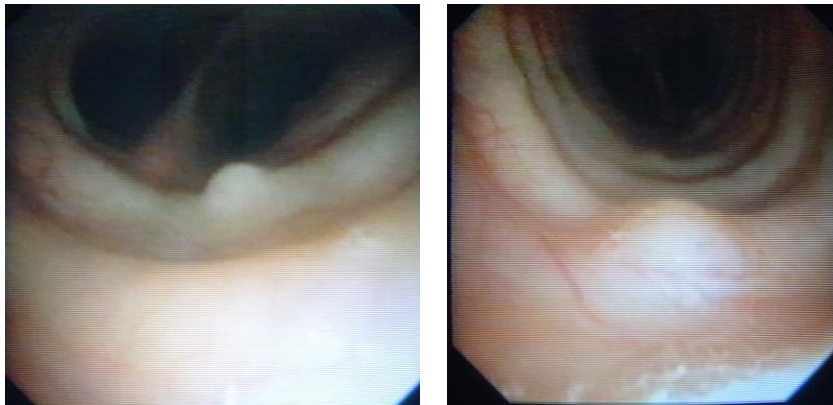


FIG.23 VEGETAȚII MAMELONATE

- culoare:
- gălbui - au aspect "encefaloid";
 - negricioase - componentă antracotică;
 - roșii - vascularizație crescută;³⁹
 - aspect mixt;



FIG. 24 TUMORĂ CU ASPECT ENCEFALOID



FIG. 25 INFILTRAȚIE NEOPLAZICĂ ȘI
DEPUNERE ANTRACOTICĂ



FIG. 26 VASCULARIZAȚIE CRESCUTĂ³⁹

- dimensiune:⁴⁰ • milimetrice - neoplasm "in situ";
 - mici burjoni pe fond infiltrativ difuz;
- talie mare (mai mari de 1-1,5 cm);
 - situate în bronșiile mari și trahee;⁴¹
 - realizează obstrucții variabile de lumen, până la atelectazie totală;
- greu de apreciat pentru tumorile inserate la nivelul peretilor laterali.⁴²



FIG. 27 BURJONI NEOPLAZICI "MILIMETRICI"

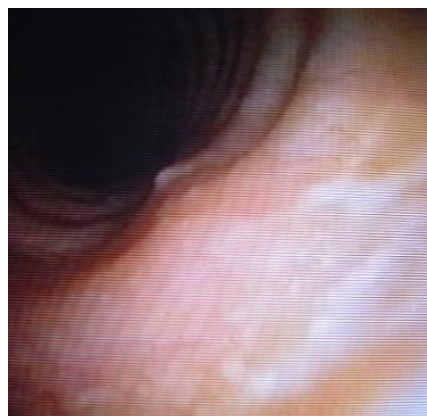


FIG. 28 NEOPLASM "IN SITU"

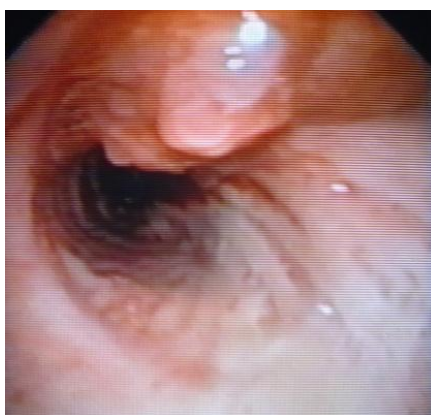


FIG. 29 STENOZĂ TOTALĂ A LSD

DE REȚINUT ! – Localizarea anomaliei radiologice diferă de cea a tumorii propriu-zise, care este situată mai sus – aceasta impune atenție la împingerea bronhoscopului pentru a preveni sângerările.⁴³

b) Stenoza endobronșică dată de infiltrația parietală bronșică poate avea următoarele aspecte:

- tumori infiltrativ burjonante;
- mucoasă netedă / neregulată, îngroșată, "umflată" excentric sau circumferențial;
- burelet mucos, dur, dar de cele mai multe ori imobil cu respirația;
- frecvent asociază compresia extrinsecă.



FIG. 30 INFILTRAȚIE NEOPLAZICĂ

2. SEMNE INDIRECTE ALE NEOPLASMULUI BRONHOPULMONAR

a) Compresiunea extrinsecă prezintă următoarele caracteristici:

- însoțește frecvent infiltrația neoplazică accentuând stenoza bronșică;
- este dată de extensia extraparietală a tumorii și/sau de invazia neoplazică ganglionară;
- este vizibilă la nivelul pintenilor sau peretelui bronșic.⁴⁴



FIG. 31 COMPRESIE EXTRINSECĂ ȘI INFILTRAȚIE NEOPLAZICĂ^{33,34}

b) Rigiditatea bronșică se caracterizează prin:

- dispariția mobilității bronșice ce însoțește ciclurile inspir-expir;
- frecvent “patognomonică” pentru infiltrația peretelui bronșic de tip neoplazic.

c) Alterările de statică ale axului traheobronșic:

- apar în obstrucții /stenoze endobronșice neoplazice ce se instalează lent, până la atelectazii totale.⁴⁵



FIG. 32 AX TRAHEOBRONȘIC TRACȚIONAT SPRE DREAPTA (ATELECTAZIE LSD)

3. SEMNE INDIRECTE ALE INVAZIEI NEOPLAZICE A GANGLIONILOR LIMFATICI

Aceste semne constau în:

- compresiuni parietale sau ale pintenilor
 - juxtatumoral
 - regional;
 - la distanță;
- pereți bronșici neregulați;
- pinteni lărgiți, etalați;

- uneori nu au expresie endobronșică.⁴⁶

4. SEMNE “DE ÎNSOȚIRE” ÎN CBP

Semnele de însoțire pot fi reprezentate de:

- procese inflamatorii/hipersecretoare/supurative retrostenotice;
- țesut de granulație la nivelul mucoasei bronșice – reactiv, inflamator (biopsia bronșică îl diferențiază de țesutul burjonant tumoral);
- semne ale unei afecțiuni concomitente sau preexistente:^{47,48}
 - tuberculoză
 - supurații
 - silicoză
 - sarcoidoză
 - bronșiectazii etc.



FIG. 33 ȚESUT DE GRANULAȚIE

În concluzie, practic clasificând principalele anomalii endoscopice prezente în neoplasmul bronhopulmonar, putem enumera următoarele modificări (după Ryosuka Ono):⁴⁹

1. TUMORĂ
 - polipoidă
 - nodulară
 - cu necroză
2. INFILTRAȚIE
 - mucoasă - neregulată
 - palidă
 - luciu diminuat
 - ectazii vasculare
3. OBSTRUCȚIA LUMENULUI BRONȘIC
 - tumoră
 - infiltrație
4. STENOZA BRONȘICĂ
 - infiltrație
 - compresie
5. COMPRESIA EXTRINSECĂ
 - adenopatie
 - tumoră.

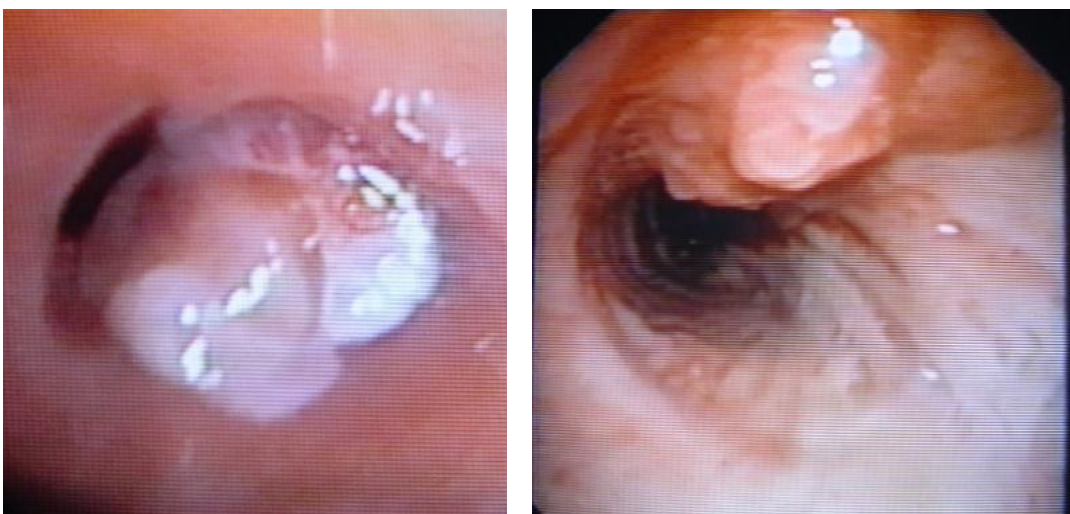


FIG. 34 TUMORI POLIPOIDE



FIG.35 TUMORI NODULARE

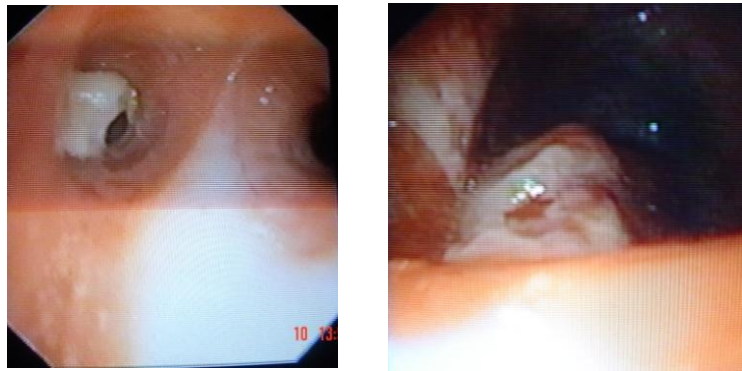


FIG.36 TUMORI CU NECROZĂ

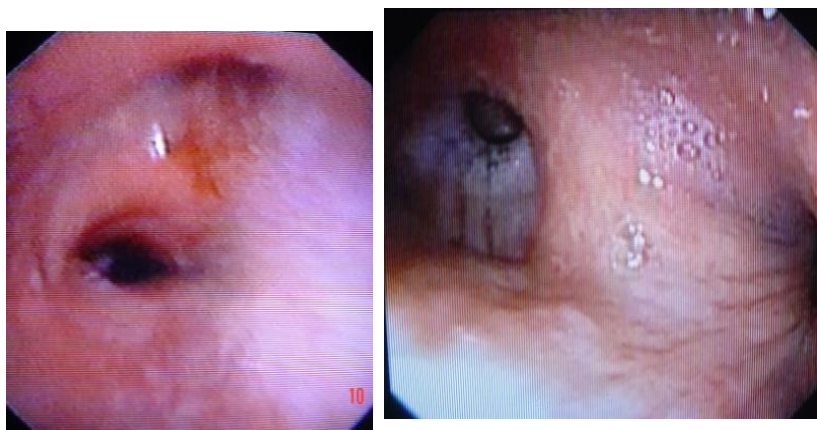


FIG. 37 INFILTRAȚIE NEOPLAZICĂ

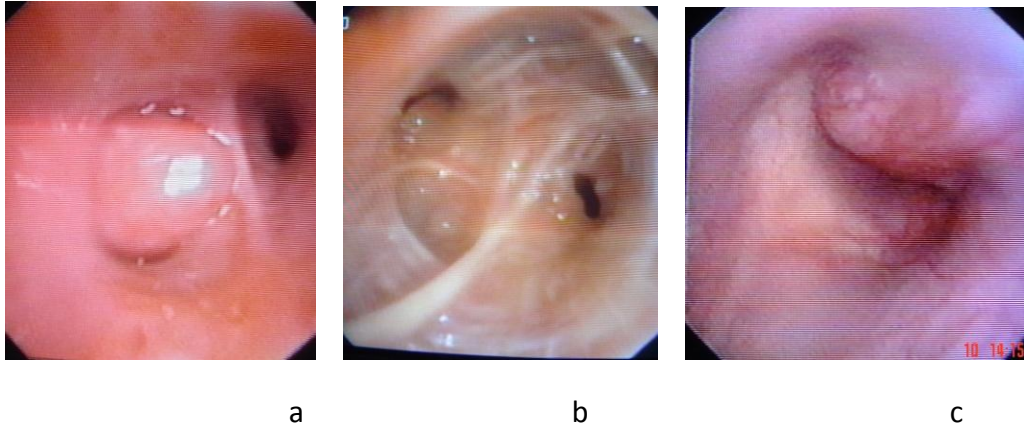


FIG. 38 OBSTRUCȚIA LUMENULUI BRONȘIC PRIN TUMORĂ (A,B) ȘI INFILTRAȚIE,COMPRESIE (C)

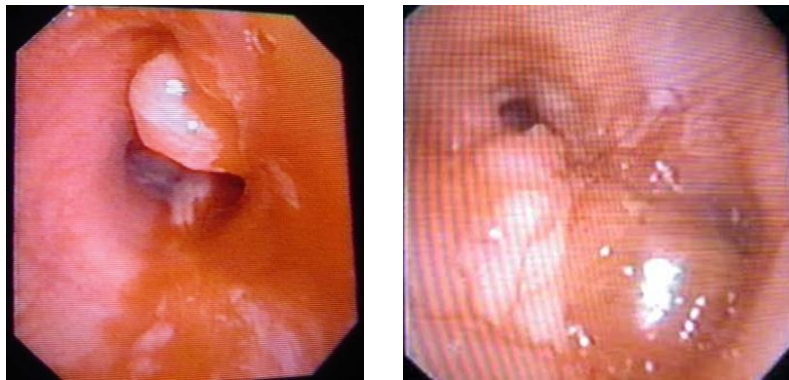


FIG. 39 STENOZĂ TRAHEALĂ (INFILTRAȚIE, COMPRESIE, TUMORĂ)

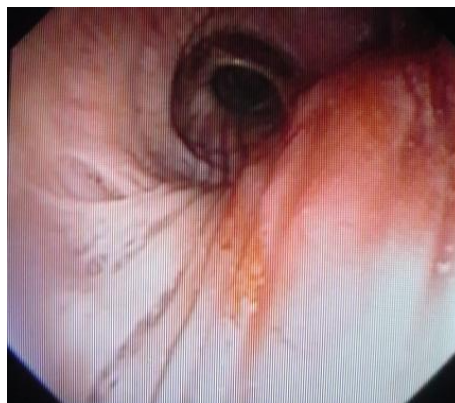


FIG. 40 COMPRESIE EXTRINSECĂ (PRIMITIVA DREAPTĂ)

Ca metode bronhoscopice moderne de detectare a CBP amintim:

- 1) *Laser-fluorescența*: constă în iluminarea țesuturilor bronhopulmonare cu lumină laser după administrarea unei substanțe (derivat de hematoporfirină – PHOFIN 2-3 mg/kgc) care se fixează pe celula tumorală;⁵⁰
- 2) *Auto-fluorescența (LIFE)*: utilizează proprietatea pe care o au țesuturile de a emite radiații fluorescente când sunt supuse la diverse tipuri de lumină (violetă sau albastră). Țesutul displazic are un nivel de fluorescență mult redus, făcând astfel ușoară detectarea lui. Metoda are randament, dar este foarte scumpă; ea permite diagnosticul într-o proporție crescută a carcinomului in situ (multiple studii europene sunt în desfășurare, existând numai rezultate parțiale ale acestora);^{51,52}
- 3) *Ecobronhoscopia* apreciază extinderea intraluminală și intramurală a tumorii, permițând analiza tumorilor foarte mici, de câțiva mm. Astfel Kurimoto et al. au demonstrat că ecobronhoscopia este o metodă foarte bună pentru analiza leziunilor mici. Herth et al. au demonstrat că utilizarea în leziunile de mici dimensiuni a ecobronhoscopiei alături de bronhoscopia cu autofluorescență a crescut specificitatea (în ceea ce privește diagnosticul de malignitate) de la 50% la 90%. Combinarea celor 2 metode a fost dovedită ca eficientă în studii prospective și a devenit baza tratamentului endobronșic curativ în unele instituții;^{51,52,53}
- 4) *Magnification bronchovideoscope* este o combinație a 2 sisteme: un sistem video pentru o înaltă mărire a imaginii și un sistem de fibre optice pentru orientarea bronhoscopului; acest sistem realizează vizualizarea rețelei vasculare, permițând diferențierea între displazie și alte leziuni preinvazive;⁵¹
- 5) *Confocal fluorescence microscopy (CFM)* permite identificarea structurilor celulare și subcelulare, oferind imagini cu înaltă rezoluție;⁵¹
- 6) *Narrow-band Imaging (NBI)* permite de asemenea examinarea rețelei microvasculare a mucoasei bronșice, diferențiind displazia de alte leziuni bronșice;
- 7) *Optical Coherence Tomography (OCT)* reprezintă o modalitate de obținere a unor imagini cu înaltă rezoluție în timp real; OCT identifică caracteristicile microscopice ale cililor, glandelor, criptelor, limfaticelor și vaselor; spre deosebire de ecobronhoscopie imaginea este limitată în adâncime (aproximativ 2 mm în comparație cu aproximativ 5 mm pentru ecobronhoscopul de 30 MHz);⁵¹
- 8) *Bronhoscopia virtuală (VB)* permite obținerea de imagini tridimensionale cu vizualizarea distribuției și localizării tumorii în arborele traheo-bronșic și a raporturilor cu structurile mediastinale.^{51,53}

EXAMENUL DE SPUTĂ

Examenul citologic al sputei este o metodă excelentă în diagnosticul CBP. Această metodă se bazează pe capacitatea de exfoliere celulară de la nivelul tumorii bronșice și pe identificarea celulelor maligne în spută sau lichidul de spăătură bronșică, după fixarea și colorarea preparatului. Evaluarea citologică are o mare valoare diagnostică, dar valoarea predictivă pozitivă sau negativă ca și acuratețea diagnostică depind în mod sigur de erori simple, de prezervarea țesutului, de calitatea procesului și experiența observatorului.⁵⁴

Alte metode folosite în diagnosticarea cancerului bronhopulmonar sunt: biopsia prin aspirație percutană transbronșică, markerii tumorali, mediastinoscopia, biopsia ganglionilor periferici, puncția biopsie medulară, toracotomia.²¹

FORME ANATOMO-CLINICE

CARCINOMUL SCUAMOS

Reprezintă aproximativ 1/3 din CBP, fiind cea mai frecventă formă histopatologică din România (45%), spre deosebire de literatura occidentală, unde reprezintă doar 25-30%. Derivă din celulele ciliate ale epiteliului bronșic ca urmare a iritației locale și a efectelor carcinogenice ale fumului de țigară.⁵⁵ Carcinoamele epidermoide provin cel mai frecvent din bronhiile principale și sunt asociate cu metaplazie epidermoidă. Ritmul de creștere al tumorii este relativ lent, timpul de dedublare fiind de 90-130 zile.⁵⁵ Examenul macroscopic pe secțiuni descrie tumori cenușiu-albicioase, cu arii uscate, solzoase, care corespund ariilor keratinizate.¹⁴

Carcinomul scuamos poate fi de două feluri:

- bine diferențiat, cu creștere lentă, foarte rar metastazează la distanță, frecvent metastazează în ganglionii hilari și mediastinali;
- slab diferențiat, cu tendință mai mare la metastaze extratoracice (ficat, suprarenale, SNC).

Microscopic se caracterizează prin proliferare neoplazică alcătuită din plaje și cordoane de celule mari, poliedrice, poligonale, cu citoplasma clară, nucleii sunt ovoizi, polimorfici sau monștruoși și uneori sunt prezente necroze întinse prin cheratinizare.^{14,56}

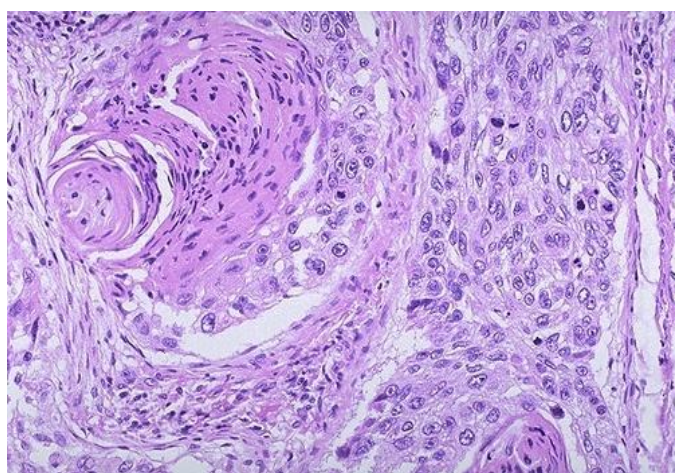


FIG. 41 CARCINOM EPIDERMOID CU KERATINIZARE – FORMARE DE PERLE EPITELIALE⁵⁶

Formele bine diferențiate cresc relativ lent și diseminează tardiv la distanță comparativ cu formele nediferențiate. Tumora are localizare preferențial centrală (80% din cazuri), în bronhiile mari, iar cavitația datorită necrozei este un semn radiologic frecvent. Produce iritație bronșică (tuse, hemoptizie) și obstrucție bronșică cu pneumonie postobstructivă, descuamează ușor ceea ce face ca bronhoscopia și examenul sputei să fie esențiale pentru diagnosticul pozitiv. Extensia se face prin invazie directă sau pe cale limfatică la ganglionii bronșici loco-regionali (hilari și mediastinali). Metastazează mai puțin și mai tardiv hematogen (ficat, os, suprarenale). Aproximativ jumătate din cazuri nu prezintă extensie extratoracică. Manifestările paraneoplazice sunt mai puțin frecvente și sunt reprezentate de hipercalemie și osteoartropatia hipertrofică.²

Radiologic carcinomul scuamos este situat frecvent central; există și forme periferice (până la o treime din cazuri); au tendință la escavare (necroză centrală cu apariția de hemoptizii).²³

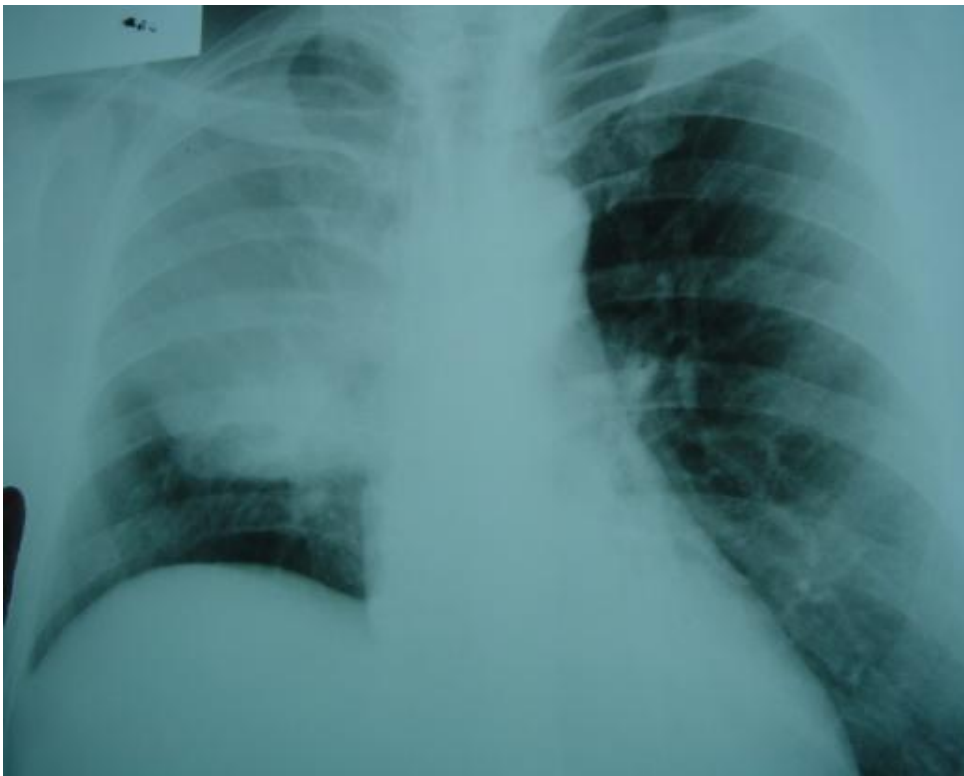


FIG. 42 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENTĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE DE INTENSITATE SUBCOSTALĂ, IMPRECIS DELIMITATĂ, LOCALIZATĂ LA NIVELUL HEMITORACELUI DREPT



FIG.43 TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ AXIALĂ: MASĂ TUMORALĂ ANTERIOR ȘI LATERAL DE ARTERA PULMONARĂ ȘI PRIMITIVA DREAPTĂ

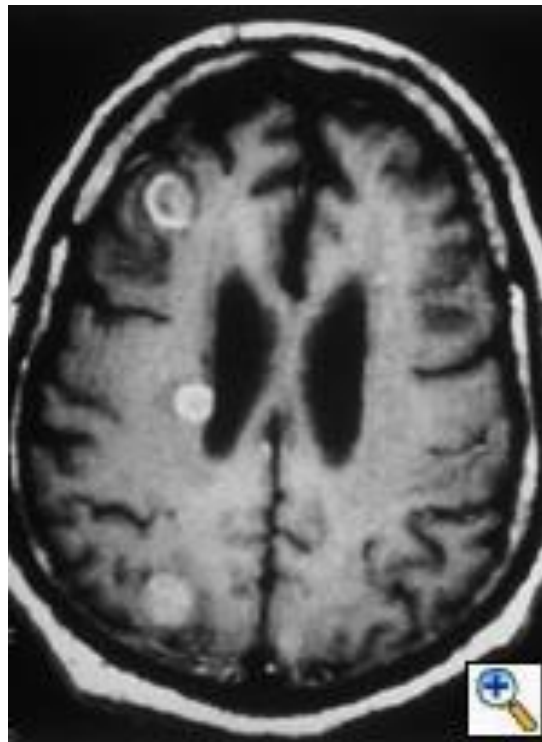


FIG. 44 CT CEREBRAL: METASTAZE CEREBRALE ÎN CARCINOMUL EPIDERMOID



FIG.45 METASTAZE LA NIVELUL GLANDEI SUPRARENALE DREPTE ÎN CARCINOMUL EPIDERMOID.

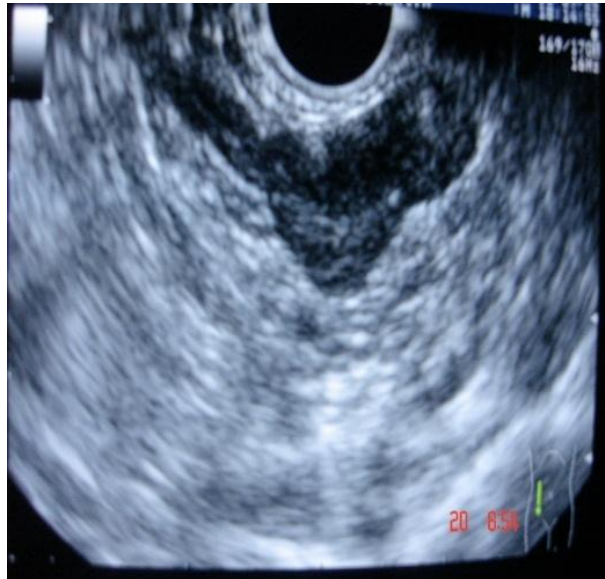


FIG.46 ECOENDOSCOPIE: GLANDĂ SUPRARENALĂ STÂNGĂ MĂRITĂ DE VOLUM (FNA – METASTAZĂ DE CARCINOM EPIDERMOID)

Endoscopic carcinomul scuamos se prezintă ca o formațiune burjonantă cu sau fără țesut de necroză la suprafață, cu sau fără infiltrații în jur, cu sau fără compresiune. În cele mai multe cazuri invadează parenchimul pulmonar după ce s-a dezvoltat intrabronșic.²⁹



FIG. 47 BRONHOSCOPIE: TUMORĂ POLIPOIDĂ CU NECROZĂ ÎN SUPRAFAȚĂ SITUATĂ ÎN PRIMITIVA DREAPTĂ; BIOPSIE: CARCINOM EPIDERMOID.

Carcinomul scuamos poate beneficia de tratamentul chirurgical radical și este radio și chimioresistent.²

ADENOCARCINOMUL

Se află pe locul al II-lea ca frecvență în România (25%) și este subtipul histologic predominant în SUA și Uniunea Europeană (30-45%). Incidența adenocarcinomului a crescut cu 10% în ultimii 25 de ani în Europa.

Este forma de CBP cu prevalența cea mai mare la bărbații tineri (< 50 de ani) și la sexul feminin indiferent de vârstă, la nefumători și la foștii fumători.^{55,58} Ritmul de creștere al tumorii este relativ lent, timpul de dedublare fiind de 160 zile. Din punct de vedere macroscopic, adenocarcinomul se prezintă ca o masă lobulată alb-cenușie, situată de obicei periferic, mai fermă când tumora conține o reacție desmoidă semnificativă. Aceste tumori interesează frecvent pleura, producând determinări secundare în cavitatea pleurală, ce pot mima un mezoteliom. Suprafața de secțiune este uneori lucioasă datorită mucusului secretat de tumoră. Câteodată este prezentă asocierea cu o cicatrice impregnată de pigment antracotic.¹⁵



FIG. 48 ADENOCARCINOM⁵⁸

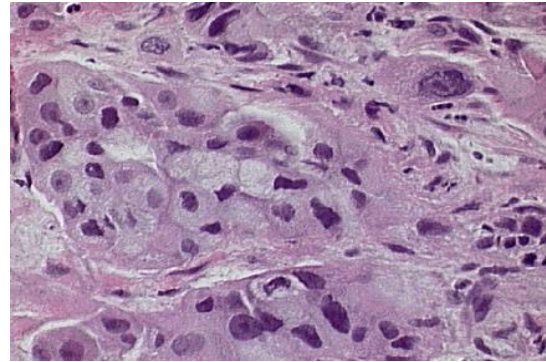


FIG. 49 ADENOCARCINOM PULMONAR – CUIBURI DE CELULE TUMORALE, CU NUCLEI MARI, HIPERCROMATICI, SITUATE ÎNTR-O STROMĂ DENSĂ, HIPERPLAZICĂ⁵⁸

Histologic, tumora este caracterizată de cordoane de celule cilindrice și cubice multistratificate cu nuclei bazali monstruoși și prezintă secreție de mucus sau formare de glande. Adenocarcinoamele au origine periferică provenind din epiteliile de acoperire ale bronhiilor mici sau din glandele mucoasei bronșice și bronhiolare incluse în zone de fibroză sau cicatrici vechi; tumora poate prezenta calcosferite.¹⁵ Adenocarcinoamele tind să metastazeze precoce la nivelul ganglionilor loco-regionali și la distanță, cel mai frecvent determinând metastaze cerebrale.

Pacienții cu adenocarcinom pot avea asociat un istoric de boală pulmonară interstițială cronică (sclerodermie, poliartrită reumatoidă, sarcoidoză, tuberculoză, pneumonie interstițială, alte boli pulmonare necrozante). Termenul de „*carcinom cicatricial*” este utilizat pentru adenocarcinoamele care apar în asociere cu cicatricile pulmonare datorate bolilor cronice și probabil că, neoplazia se dezvoltă ca urmare a leziunilor pulmonare determinate de boala de bază.⁵⁶

În mod obișnuit (aproximativ 75% cazuri) adenocarcinomul apare la periferia parenchimului pulmonar, adesea asimptomatic (nodul solitar), examenul radiologic fiind metoda de elecție pentru diagnostic; frecvent se întâlnește imagine bipolară (invazia ganglionilor regionali).²³



FIG. 50 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENȚĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE ROTUNDĂ, CU DIAMETRUL DE APROXIMATIV 2 CM, DE INTENSITATE COSTALĂ, LOCALIZATĂ SUBCLAVICULAR DREPT



FIG. 51 CT TORACIC: MASĂ HIPERDENSĂ LOCALIZATĂ LA NIVELUL LOBAREI INFERIOARE DREPTE (SEGMENT POSTEROBAZAL); EXAMEN ANATOMOPATOLOGIC: ADENOCARCINOM

Endoscopic adenocarcinomul este vizibil în cazul formelor localizate central, putând determina cel mai "spectaculos" aspect: burjoni mici, multipli sau de dimensiuni diferite, sângerări pe un fond infiltrativ difuz al peretelui bronșic pe arii întinse, cu etalări și fixări de pinteni, cu procese compresive extrinseci importante ca mărime și întindere.²⁹



FIG. 52 BRONHOSCOPIE: TUMORĂ INFILTRATIV-VEGETANTĂ CE OBSTRUEAZĂ CVASITOTAL BRONHIA PE CICATRICE POST TBC; BIOPSIE:ADENOCARCINOM

Evoluția locală este fără cavitație, cu interesare pleurală și parietală. Tumora prezintă o slabă sensibilitate la chimio și radioterapie.²

CARCINOMUL BRONHILO-ALVEOLAR (BAC)

Carcinomul bronhiolo-alveolar (BAC) este un subtip al adenocarcinomului, care a fost intens studiat în ultimii ani datorită dinamicii ascendente a incidenței și ratei crescute de răspuns la inhibitorii tirozin-kinazici ai factorului de creștere epidermal (EGFR-TKI). Clasificarea OMS 1999 este mult mai restrictivă în ceea ce privește definiția BAC, această categorie incluzând numai tumorile non-invazive în care celulele maligne diseminează de-a lungul structurilor alveolare preexistente. Definiția BAC pur implică absența invaziei stromale, pleurale sau a spațiilor vasculare, aceste tumori fiind clasificate ca și adenocarcinoame mixte cu pattern predominant bronhiolo-alveolar. BAC cuprinde 3 subtipuri: mucinos, non-mucinos sau mixt.⁵⁹

Prezenta definiție a BAC este mult mai restrictivă comparativ cu alte definiții utilizate de anatomopatologi, dar prezintă o mare importanță clinică deoarece studiile arată că majoritatea pacienților cu BAC solitare, non-invazive, cu dimensiuni < 2cm pot fi tratați doar prin rezecție. În timp ce carcinoamele bronhiolo-alveolare ale celulelor Clara tip II (non-mucinos) se prezintă de obicei sub

formă de noduli solitari și au prognostic favorabil, carcinoamele bronhiolo-alveolare mucinoase tind să disemineze și să formeze noduli sateliți sau condensări pneumonice și prezintă un prognostic nefavorabil. AAH este considerată precursor al BAC non-mucinoase. Nu au fost definite leziuni preinvazive pentru BAC mucinoase.¹⁵

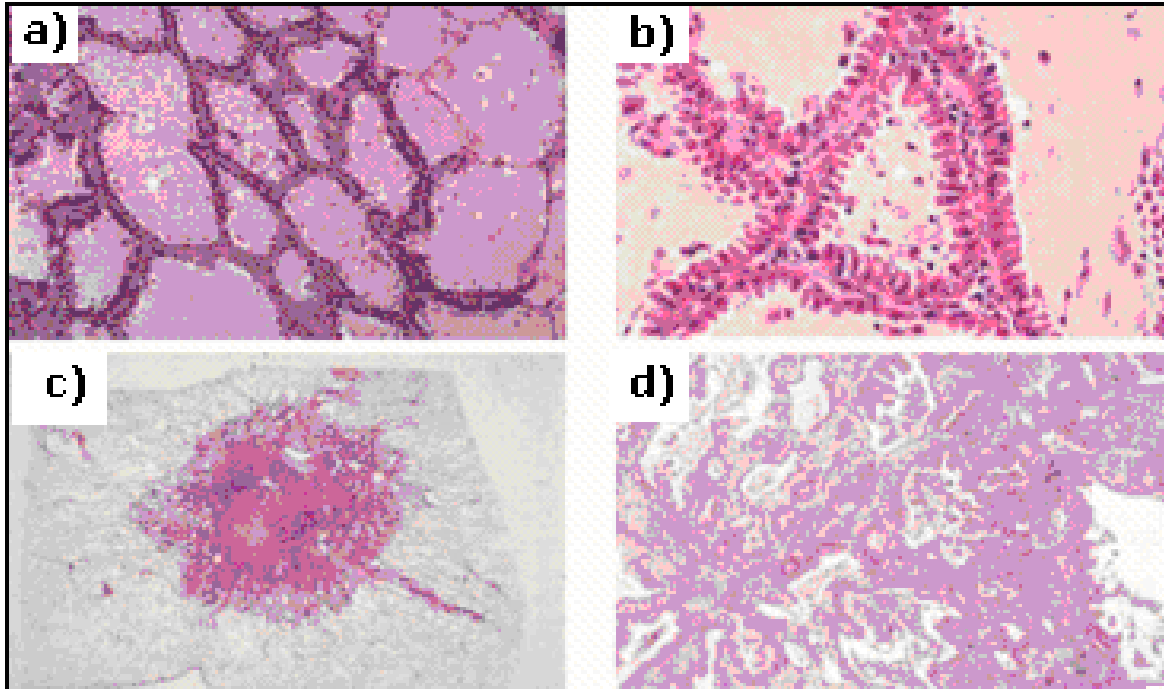


FIG. 53 A) BAC NON-MUCINOS: CELULE CUBICE/CILINDRICE CU CREȘTERE DE-A LUNGUL PEREȚILOR ALVEOLARI; B) BAC: CELULE CUBICE/CILINDRICE (DIFERENȚIERE TIP CELULE CLARA) CU NUCLEI ORIENTAȚI BAZAL ȘI CITOPLASMĂ EOZINOFILĂ ; C) ADENOCARCINOM MIXT CU PATTERN PREDOMINANT BRONHILO-ALVEOLAR CU COMPONENTĂ INVAZIVĂ LA NIVELUL UNEI CICATRICI CENTRALE; D) ADENOCARCINOM MIXT: CICATRICEA CENTRALĂ PREZINTĂ O COMPONENTĂ ACINARĂ INVAZIVĂ⁶⁰

Din punct de vedere clinic carcinomul bronhioloalveolar se caracterizează prin tuse iritativă, insuficiență respiratorie gravă. Radiologic carcinomul bronhiolo-alveolar poate fi periferic (nodul unic, noduli multipli, difuz), cu aspect de condensare pneumonică sau carcinomatoză diseminată, care se pretează la diagnostic diferențial cu metastazele de adenocarcinom de pancreas, colon, sân, stomac, rinichi.²³

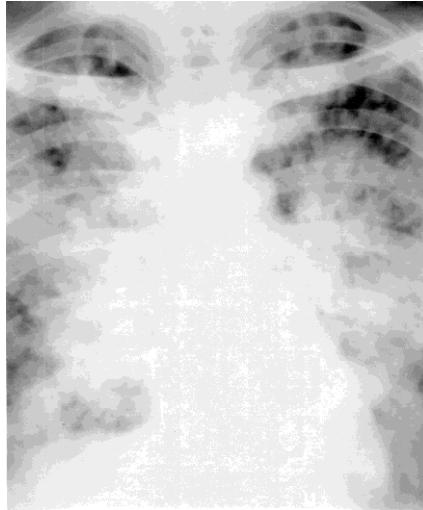


FIG. 54 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENȚĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: MULTIPLE OPACITĂȚI MICRONODULARE DE TIP ALVEOLAR, CONFLUENTE HILAR ȘI PERIHILAR, BILATERALE ȘI DISEMINATE APICAL ȘI LA BAZE

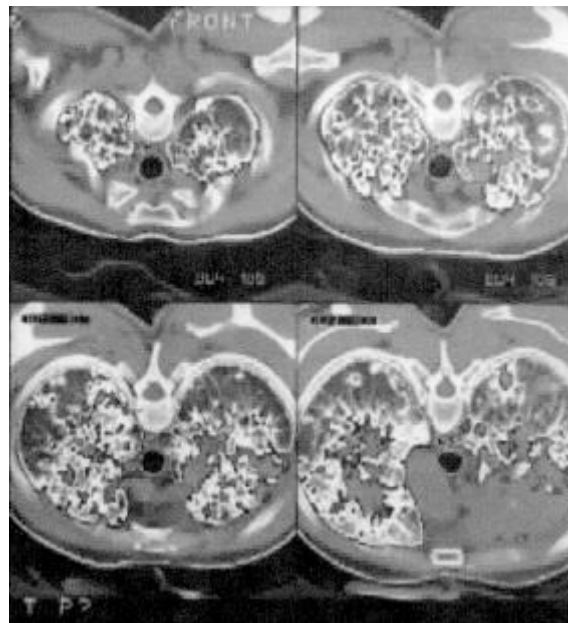


FIG. 55 CT TORACIC: MASĂ INTINSĂ DE ȚESUT MOALE CĂTRE SOLID, CU INVAZIE CĂTRE PLEURĂ ȘI TRUNCHIUL BRAHIOCEFALIC LA NIVELUL LSD; LA NIVELUL HEMITORACELUI STÂNG, LOB INFERIOR, ALTĂ MASĂ DE ȚESUT MOALE, NEREGULATĂ, STRUCTURĂ OMOGENĂ; AMBELE CÂMPURI PULMONARE PREZINTĂ MICROARII ROTUND-OVALARE CU DIAMETRUL CUPRINS ÎNTRU 0,5 – 1,5 CM, CU MARGINI NEREGULATE; FIBROZĂ PERIHILARĂ ȘI INTERȘTIȚIALĂ DIFUZĂ

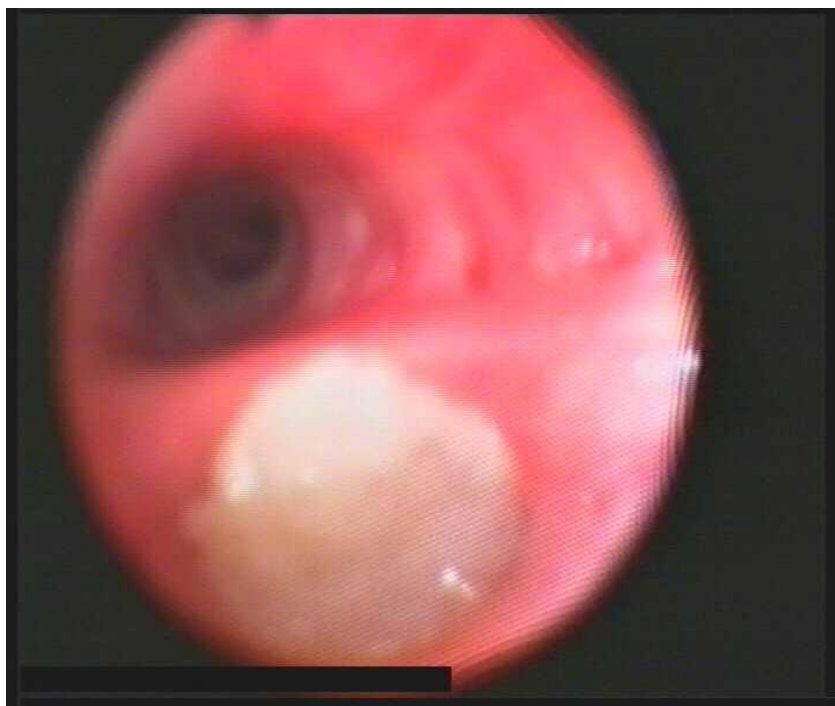


FIG. 56 BRONHOSCOPIE: FORMAȚIUNE ALBICIOASĂ, MOALE, CE OBSTRUEAZĂ COMPLET SEGMENTARA BAZALĂ POSTERIOARĂ A LIS; PINTENE INTERLINGULOCULMINAL ETALAT; BIOPSIE: CARCINOM BRONHIOLALVEOLAR

Carcinomul bronhiolo-alveolar localizat periferic determină hipersecreție bronșică (> 500 ml/zi), frecvent seromucoasă, care explică diseminarea bronhogenă. Diagnosticul pozitiv se realizează prin LBA, care evidențiază celule maligne.²¹ Carcinomul bronhioloalveolar solitar, bine diferențiat, are un prognostic mai bun decât alte forme, pe când forma difuză sau multinodulară nu răspunde la terapie.⁵⁶

CARCINOMUL CU CELULE MARI

Este tipul histologic cel mai puțin frecvent, reprezentând aproximativ 9% din totalitatea cancerelor pulmonare. Originea acestei tumori se găsește în glandele mucoasei bronșice, mai ales din bronhiile periferice. Carcinomul cu celule mari apare sub forma unei mase mari, necrotice, cel mai frecvent periferică, invadând pleura și structurile vecine.^{14,61}

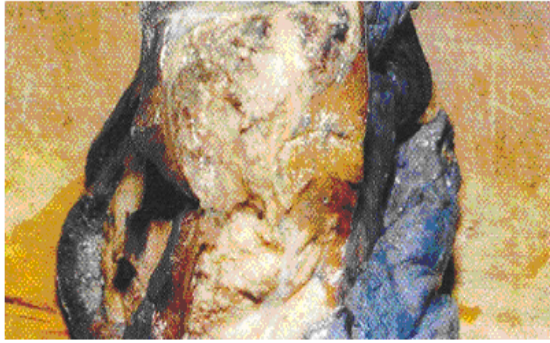


FIG. 57 CARCINOM CU CELULE MARI¹⁴

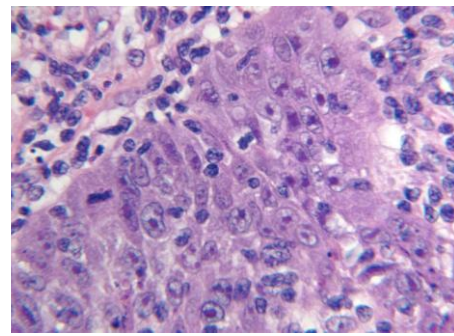


FIG. 58 CARCINOM CU CELULE MARI¹⁴

Histologic, este caracterizat prin prezența de celule mari fără diferențiere scuamoasă sau glandulară, cu nuclei de dimensiuni mari și nucleoli proeminenți, citoplasmă abundentă, margini celulare bine definite.

Prezintă 2 subtipuri :

- cu celule gigante: celule mari, bizare, multinucleate, cu citoplasmă abundentă și nuclei caracteristici ca dimensiune (foarte mari);

- cu celule clare.⁵²

În prezent carcinomul cu celule mari include, în afara variantei clasice de carcinom cu celule mari, 5 variante și anume: carcinomul neuroendocrin cu celule mari (LCNEC), carcinomul bazaloid, carcinomul limfoepitelioid-like, carcinomul cu celule clare și carcinomul cu celule mari cu fenotip rabdoid; două dintre aceste variante, LCNEC și carcinomul bazaloid, se asociază cu un prognostic nefavorabil. Varianta limfoepitelioidă este asociată infecției cu virusul Epstein-Barr și cu modificările genei bc1-2; tumora se compune dintr-un amestec de celule mari cu nuclei veziculoși, nucleoli proeminenți, limfocite, plasmocite, granulocite. Peste 90% din carcinomul cu celule gigante este asociat cu alte tipuri histologice, ca de exemplu: adenocarcinom sau carcinom epidermoid.⁶² Cel mai frecvent se prezintă ca o tumoră periferică cu agresivitate medie (timp de dedublare de 86 zile) și cu condiții de rezecabilitate chirurgicală. Tumora atinge dimensiuni mari la diagnostic (50% > 4 cm și 10% > 8 cm).⁶² Radiologic, carcinomul cu celule mari se localizează central sau mai frecvent periferic. Are dimensiuni mari și format polilobat.²³



FIG.59 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENTĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: OPACITATE MACRONODULARĂ, DE INTENSITATE COSTALĂ, LOCALIZATĂ LSD, IMPRECIS DELIMITATĂ, CE INVADĂZĂ CUTIA TORACICĂ (EXAMEN ANATOMOPATOLOGIC: CANCER CU CELULE MARI)



FIG. 60 CT TORACIC: IMAGINE HIPERDENSĂ LOCALIZATĂ LA NIVELUL LOBULUI INFERIOR STÂNG, SEGMENT APICAL INFERIOR DREPT ȘI POSTEROBAZAL (EXAMEN ANATOMOPATOLOGIC: CARCINOM CU CELULE MARI)

Endoscopic se caracterizează prin polimorfism structural.²⁹

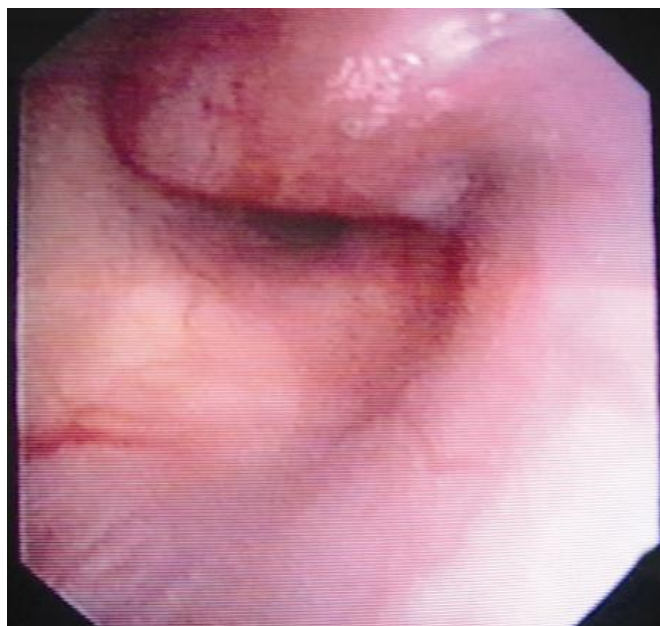


FIG. 61 BRONHOSCOPIE: FORMAȚIUNE TUMORALĂ INFILTRATIV-VEGETANTĂ, BINE VASCULARIZATĂ, CE OBSTRUEAZĂ BRONHIA CVASITOTAL; BIOPSIE: CARCINOM CU CELULE MARI

Evoluția este asemănătoare cu a carcinomului pavimentos, cu excavare și diseminare hematologică relativ tardivă. Ocazional apar sindroamele neuroendocrine, caz în care se descrie carcinomul cu celule neuroendocrine mari, neoplasm cu malignitate intermediară, cu prognostic apropiat de carcinomul cu celule mici⁶³ și care pare să răspundă la chimioterapia similară celei utilizate pentru carcinomul cu celule mici.⁶⁴

CARCINOMUL CU CELULE MICI (SCLC)

Reprezintă 20 – 25% din cancerele pulmonare și aproximativ 28.000 de cazuri noi apar în SUA, în fiecare an.⁶ Locul de origine al tumorii ar fi celulele Kulchitzky cu activitate neuroendocrină, care se găsesc printre celulele exocrine ale glandelor submucoase bronșice, carcinomul fiind inclus în spectrul tumorilor pulmonare cu caracteristici neuroendocrine.⁶³ Studiile histopatologice au arătat prezența în celulele SCLC a granulelor neurosecretorii utile în sinteza de amine biogene (prezente în celulele sistemului APUD), peptide hormonale și factori de creștere. Comparativ cu alte linii celulare ale CBP, majoritatea liniilor celulare de

SCLC exprimă concentrații crescute ale enzimei sistemului APUD (L-DOPA decarboxilaza), ale peptidei de eliberare a gastrinei (GRP) și enolazei neuron-specifice (NSE), toate fiind markeri ai diferențierii neuroendocrine. SCLC este considerată o entitate patologică distinctă datorită caracteristicilor biologice agresive (ritm de creștere foarte rapid cu un timp de dedublare de aproximativ 30 de zile), a potențialului metastatic precoce cu diseminare rapidă pe calea limfatică și hematogenă (ceea ce exclude în majoritatea cazurilor intervenția chirurgicală), a sensibilității crescute la chimioterapie și a prognosticului nefavorabil. Originea în celulele neurosecretorii explică frecvența mare a sindroamelor paraneoplazice endocrine.¹⁸

Carcinomul cu celule mici apare în 90% din cazuri ca o masă centrală, moale, friabilă, albicioasă, necrotică, putând obstrua lumenul bronșic. Localizarea tipică a SCLC este peribronșică cu infiltrarea submucoasei și a țesuturilor peribronșice. Sub 5% din cazuri se prezintă cu localizări periferice.⁶⁵



FIG. 62 CARCINOM CU CELULE MICI⁵⁹

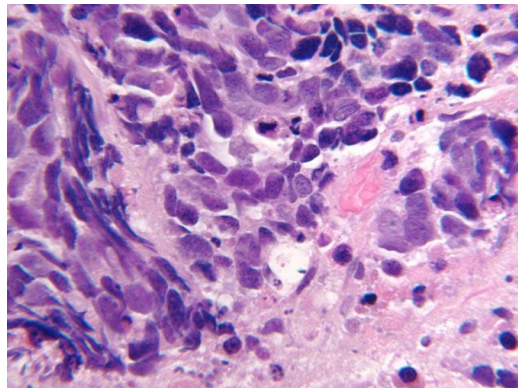


FIG. 63 CARCINOM CU CELULE MICI⁵⁹

Microscopic, SCLC reprezintă o proliferare de celule mici (< 21 μ m) cu caracteristici morfologice unice și distincte, citoplasmă săracă, margini prost definite, cromatină fin granulară în „sare și piper”, absența nucleolilor și un număr crescut de mitoze. Are creștere rapidă și metastazează precoce în ficat, SNC, os, suprarenale, pancreas, rinichi. Este considerat a fi “o boală sistemică”.² Din punct de vedere radiologic se caracterizează prin localizare centrală, cu creștere rapidă; există și forme periferice (subpleurale).²³



FIG. 64 RADIOGRAFIE PULMONARĂ INCIDENȚĂ POSTERO-ANTERIOARĂ: ADENOPATIE HILARĂ BILATERALĂ (EXAMEN ANATOMOPATOLOGIC - CARCINOM CU CELULE MICI LA NIVELUL LOBULUI MEDIU)

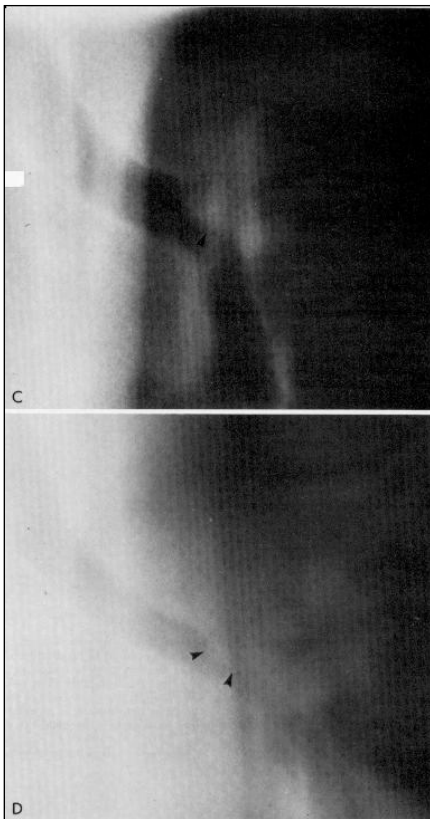


FIG. 65 TOMOGRAFIE CONVENȚIONALĂ PS ÎN INSPİR ȘI EXPIR: MASĂ TUMORALĂ CE PROTRUZONEAZĂ ÎN BRONHIE, BINE DEFINITĂ; CALIBRU PS ESTE MARCAT REDUS ÎN EXPIR. CARCINOM CU CELULE MICI LOCALIZAT LA NIVELUL PS.

Endoscopic carcinomul cu celule mici manșonează bronșia și infiltrază peretele bronșic, cu sau fără procese compresive extrinseci, burjoni, necroze.²⁹

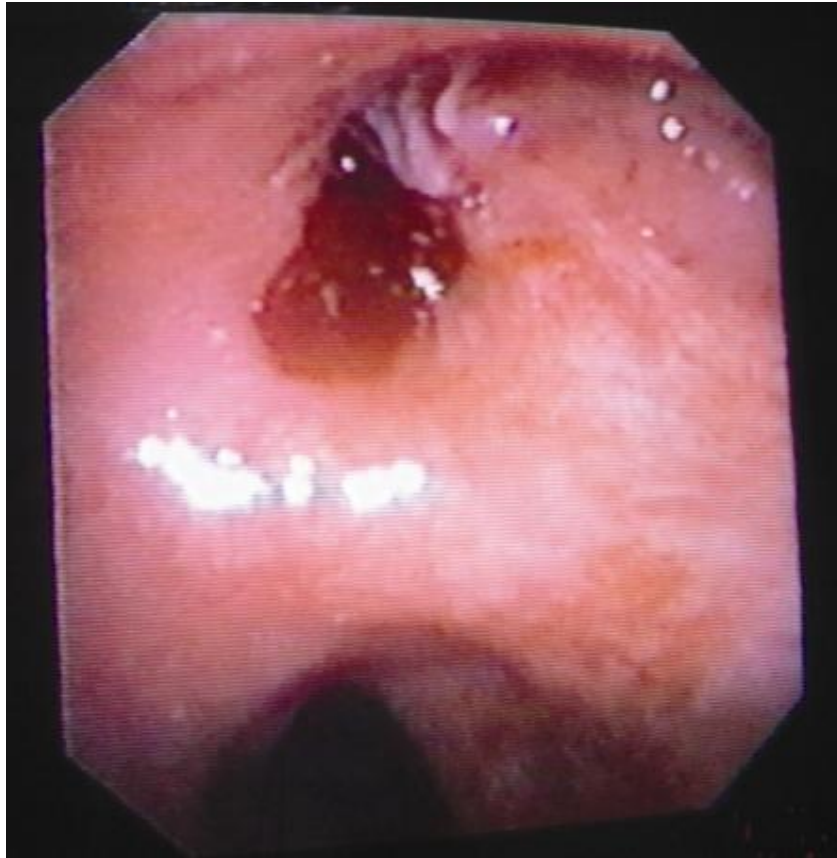


FIG. 66 BRONHOSCOPIE: TUMORĂ INFILTRATIV-VEGETANTĂ CE OBSTRUEAZĂ TOTAL LSD, SÂNGERÂNDĂ LA ATINGERI MINIME; BIOPSIE: CARCINOM CU CELULE MICI

Carcinomul cu celule mici are radio- și chimiosensibilitate deosebite, dar prognosticul este sever datorită metastazării precoce.² Până la 80% din pacienți mor în primul an de la momentul diagnosticului pozitiv.²

STADIALIZAREA CBP

Clasificarea TNM a CBP, adoptată în 1997 și rămasă nemodificată în 2002, folosește caracteristicile tumorale, prezența adenopatiilor și a metastazelor (Tabelul 5).⁶⁶

TABELUL 5. STADIALIZAREA TNM A CBP

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
M1	IV	IV	IV	IV	

T (Tumoră)

To - fără evidența tumorii primare;

Tx - tumoră primară ce nu poate fi evaluată;

- tumoră neevidențiabilă - radiologic, cu celule neoplazice în spută;

- bronhoscopic, cu celule neoplazice în aspiratul

bronșic;

Tis - carcinom in situ (nu a depășit membrana bazală a epitelului);

T1 - tumoră cu diametrul maxim <3cm;

- înconjurată de parenchim pulmonar sau pleură viscerală;

- fără invazia bronșiei principale;

- invazie prezentă la nivelul segmentarelor sau lobarelor;

- tumoră mică <3cm la nivelul segmentarelor, fără invazia bronhiei

principale;

- tumoră superficială ce invadează peretele bronșic, chiar dacă se extinde până la bronhia principală (dar fără invadarea ei);

T2 - tumoră de orice dimensiune cu invadarea pleurei viscerale sau atelectazie/pneumonie obstructivă;

- tumoră >3cm, dar situată la peste 2cm de carină;

T3 - tumoră de orice dimensiune la <2 cm de carină;

- invazia cutiei toracice, diafragmului, fosei supraclaviculare (inclusiv tumorile apicale), pericardului parietal, pleurei mediastinale

T4 - tumoră cu invazia carinei, traheei, mediastinului (inimă, vase mari, esofag), corpurilor vertebrale;

- pleurezie malignă;

- pericardită malignă.

N (Adenopatie)

No - fără adenopatie malignă;

Nx - nodulii limfatici regionali nu pot fi evaluați;

N1 - adenopatie - peribronșică homolaterală, inclusiv extindere directă;

- hilară homolaterală, inclusiv extindere directă;

N2 - adenopatie ipsilaterală, mediastinală și/sau subcarinală (intertraheobronșică);

N3 - adenopatie - mediastinală contralaterală;

- hilară contralaterală;

- scalenică (ipsi sau contralaterală);

- supraclaviculară.

M (Metastază)

Mo - fără metastaze;

M1 - cu metastaze la distanță.

Clasificarea TNM este folosită în principal atât pentru stadializarea NSCLC cât și SCLC. Limitarea în cazul cancerului cu celule mici constă în micile diferențe ale supraviețuirii pentru variatele stadii. Mulți medici folosesc sistemul „Veterans Administrations” ce stadializează SCLC în două categorii: stadiul limitat și extensiv. Stadiul limitat al SCLC este definit ca boală limitată la un hemitorace și ganglionii regionali (inclusiv mediastinali, hilari și supraclaviculari ipsilaterali), care poate fi cuprins într-un câmp de iradiere toracică. Stadiul extensiv este definit ca boală cu extindere mărită, în afara zonelor menționate, incluzând ganglionii la distanță și orice altă metastază: creier, os, măduvă osoasă. Această clasificare nu este foarte clară în ceea ce privește încadrarea pacienților cu colecție pleurală limitată sau cu adenopatii subclaviculare sau mediastinale contralaterale.^{2,67}

Diagnosticul precoce al CBP semnifică diagnosticul în stadiile I sau II pentru NSCLC și în stadiul limitat pentru SCLC. Desigur, ideală ar fi diagnosticarea leziunilor preneoplazice și a carcinomului in situ pentru toate tipurile histologice.

TRATAMENT

Tratamentul CBP, în special al histotipului fără celule mici (NSCLC), a înregistrat progrese importante în ultimii ani, ca urmare a rezultatelor cercetării fundamentale, rezultate reflectate în predicția răspunsului la tratament și în dezvoltarea terapiilor țintite. Tratamentul se face în funcție de tipul histologic, stadiul bolii, afecțiunile asociate și prognostic. Tratamentul CBP include intervenție chirurgicală, radioterapie, chimioterapie, efectuate în scop curativ sau paleativ.^{67,68}

Tabelul 6. Tratamentul CBP în funcție de stadiu

	Definirea stadiului	Tratament	Optiuni
Stadiul 0	Tis + N0 + M0	Chirurgie	Terapie endoscopică
Stadiul I	T1, T2, + N0 + M0	1. Chirurgie 2. Chimioterapie postoperator	Inoperabil (medical): Chimioterapie
Stadiul II	T1, T2 + N1 + M0 T3 + N0 + M0	1. Chirurgie 2. Chimioterapie postoperator 3. Radioterapie (+/-)	Inoperabil (medical): Chimioterapie/Radioterapie Tratament paliativ
Stadiul III	III A: T1, T2 + N2 + M0 T3 + N1, N2 + M0	1. Chirurgie +/- Chimioterapie neoadjuvantă 2. Chimioterapie/ Radioterapie postoperator	Sdr. Pancoast: 1. RT preoperator 2. Chirurgie +/- RT, CHT postoperator Tratament paliativ
	III B: Orice T + N3 + M0 T4 + Orice N + M0		Brahiterapie, laserterapie pentru leziuni obstructive Tratament paliativ
			1. Chimioterapie 2. Radioterapie
Stadiul IV	Orice T + Orice N + M1	1. Chimioterapie 2. Radioterapie	Chirurgie în caz de metastază unică Tratament paliativ

În ultimii ani s-au adăugat noi terapii moleculare în tratamentul NSCLC - inhibitorii receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR), agenți care au ca țintă celulele vasculare endoteliale, inhibitori ai metaloproteinazelor matricei, inhibitorii farnesil-transferazei, retinoizi, inhibitorii proteosomilor și inhibitorii kinazei *raf*/MAP (protein-kinaze activate mitotic) - precum și tratamentul endoscopic paleativ.⁶⁷ Aceste progrese notabile în

diagnosticul pozitiv si tratamentul neoplasmului bronhopulmonar vor atrage cu siguranta o imbunatatire a supravietuirii pentru pacienti in urmatoorii ani.

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

1. Alberg A, Samet J. Epidemiology of Lung Cancer. CHEST 2003;123:21S-49S.
2. Schwarz MI, Epstein PE. Pulmonary Medicine and Critical care. Knowledge self – assessment Programe, Atlanta 1999.
3. Țârlea A. Epidemiologia și factorii de risc în cancerul bronhopulmonar. Ed. Universul, Bucuresti 2000, 15-22.
4. Ghilezan N. Oncologie generală. Ed. Medicală, București 1992, 15-31.
5. Gherasim L (sub redacție). Medicină Internă, volumul I, ediția a II-a – Bolile aparatului respirator. Ed. Medicală, București 2002, 433-479.
6. Hammond E. Smoking in relation to the death rates of one million men and women. Natl Canc Inst Monogr, 1966;19:127.
7. Hecht S. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. Review, J Nat Cancer Inst 1999;91(14):1194-1210.
8. Kohlmeier L, Armingier G, Bartolomeicik S, Bellach S. Pet Birds as an Independent Risk Factor for Lung Cancer. Case Control Study, BMJ 1992;305:986-989.
9. Bogdan MA. Pneumologie, Editura Universitară „Carol Davila”, București 2008.
10. Zander D, Farver C. Pulmonary pathology (A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology), Churchill Livingstone 2008.
11. Stockwell H, Goldman A, Lyman Noss C, Armstrong E. Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer Risk in NonSmoking Women. J Nat Cancer Inst 1992;84:1417-1422.
12. Liu NS, Spitz MR, Kemp BL et al. Adenocarcinoma of the lung in young patients. Cancer 2000;88:1837-41.
13. Lienert T, Serke M, Schonfeld N et al. Lung cancer in young females. Eur Respir J 2000;16:986-90.
14. World Health Organisation. Histological typing of lung tumors and pleural tumors. 3rd. ed. Geneva 1999.
15. Galbenu P. Morfopatologia cancerului bronhopulmonar, Ed. Universal, București 2000, 47-68.
16. Brambilla E. Preinvasive bronchial lesions: molecular pathology Handout IAP Nagoya 2000, 450-454.

17. Bliss D, Battey J, Linnoila R et al. Expression of the atrial natriuretic factor gene in small cell lung cancer tumors and tumor cell lines. *J Nat Cancer Inst*, 1990;82:305-308.
18. Holland, Bast, Morton, Frei III, Kufe, Weichselbaum. *Cancer medicine* 4th ed, 1997, Williams & Wilkins. Cancer of the lung, Clinical Presentation, 1736-1738; Paraneoplastic syndromes, 1149-1162; vol. 2.
19. DeVita Jr, Hellman, Rosenberg. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, 1997, Lippincott-Raven. Lung Cancer, Clinical Features, 866-868; Paraneoplastic syndromes, 2397-2418.
20. Pazdur R, Lawrence R, William J, Lawrence D. *Cancer Management: A multidisciplinary Approach, Oncologic emergencies and paraneoplastic syndromes*, 2004;959-980.
21. Bild E, Miron L. *Terapia cancerului: ghid practic. Elemente fundamentale de diagnostic și tratament multimodal*. Editura Tehnopress, Iași, 2003, 72-94.
22. Grancea V. *Bazele radiologiei și imagisticii medicale*. Ed. Med Amaltea, 1996, 105-109.
23. Zaharia C, Țârlea A, Lupescu I, Georgescu Ș. *Diagnosticul imagistic al cancerului bronhopulmonar*. Ed. Universal, București, 2000, 90-158.
24. Hansell DM. *Thoracic Imaging in: Part C. Principles of diagnosis and treatment, Respiratory Medicine*, Gibson et al. Saunders, 2003, vol.1, 316-352.
25. Ciprut T. *Diagnosticul nodulului pulmonar solitar*. Cartea Universitară 2004, 59-100.
26. Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, Roufosse C, Sculier Jp et al. Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. *Chest* 2000;117:779-85.
27. *The Place for PET: The Online Handbook for Referring Physicians and Imagers*, Medscape, 2005
28. Dwamena B, Sonnad S, Angobaldo J, Wahl R. Metastases from NSCLC: mediastinal staging in the 1990s. Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213:530-536.
29. Ulmeanu R. Teză de doctorat: "Aportul bronhoscopiei și al tomografiei computerizate în diagnosticul cancerului pulmonar", Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova 2006, 100-179.
30. Tsuboi E. *Atlas of Transbronchial biopsy*. Igaku-Shoin, Tokyo 1970.

31. Cunanan OS. The flexible fiberoptic bronchoscope in foreign body removal; Experience in 300 cases. *Chest* 1978;73:725.
32. Ulmeanu R, Ulmeanu DI, Crisan E, Mihălțan FD, Stoica R, Ion I, Bleort S, Cordos I, Posea R, Paleru C, Andreescu I, Cadar G, Macri A, Marica C, Spanu I. Interventional bronchology and extreme measures – the unique lung. *Eur Resp Society Annual Congress, Stockholm Final Programme 2007*, 236, 1976, ISSN 0903-1936.
33. Edell ES, Cortese DA. Bronchoscopies phototherapy with hematoporphyrin derivative for treatment of localized bronchogenic carcinoma; A 5-year experience. *Mayo Clin Proc* 1997;62:8.
34. Boyden EA. Segmental Anatomy of the Lungs. A Study of the Patterns of the Segmental Bronchi and Related Pulmonary Vessels. McGraw-Hill, New York 1955.
35. Ulmeanu R, Crișan E, Stoica R, Cadar G. Desobstructive lasertherapy Nd-YAG laser with “JET” ventilation – Twelve month form the debut in Romania, 13th World Congress for Bronchology (WCB), 9th International Conference on Bronchoalveolar Lavage. Barcelona, Spain, 20 -23 June 2004, P014: 71.
36. Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J, Takizawa N. Hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest* 1982;16:1080.
37. Ulmeanu R, Ulmeanu DI, Crișan E, Mihălțan FD, Stoica R, Ion I, Alexe M, Grigore P, Bleort S, Cordoș I, Posea R, Paleru C, Andreescu I, Cadar G, Macri A, Marica C, Spânu V, Tănăsescu M, Constantin N. Bronhoscopia intervențională în situații limită - plămânul unic, Al XX-lea Congres al Societății Române de Pneumologie, Constanta 29-31 mai 2008, *Pneumologia* 2008;57(1):145.
38. Ulmeanu R, Crisan E, Galbenu P, Andreescu I. Romanian smoker with lung cancer – a review of 10836 cases, *Eur Respir J* 2005, Copenhagen Denmark;26:Suppl.49:320s.
39. Ulmeanu R, Crișan E, Mihălțan FD, Macri A, Stoica R, Alexe M. The role of fibrobronchoscopy in undiagnosed hemoptysis – Abstracts - World Congress on the Lung Health and 10th ERS Annual Congress -Florence, Italy, august 30-september 3, 2000, *ERJ* 2000, august, vol 16;suppl31:223s.
40. Marsh BR, Frost JK, Erozan YS, Carter D. Occult bronchogenic carcinoma, endoscopic localization and television documentation. *Cancer* 1972;30:1348.
41. Ono R, Edell ES, Ikeda S. Newly developed bronchoscope. In: Recent advances in bronchoesophagology, p. 49. Inoue T, Fukuda H, Sato T, Hinohara T eds, Elsevier, Amsterdam 1990.

42. Edell ES, Cortese DA. Bronchoscopic localization and treatment of occult lung cancer. *Chest* 1989;96:919.
43. Ono R, Suemasu K, Matsunaka T. Bronchoscopic ultrasonography in the diagnosis of lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1993;23:24.
44. Wang KP, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:344.
45. Ulmeanu R, Mihălțan FD. The diagnostic contribution of the fiberbronchoscopy in the case of patients smokers with a long standing cough. *Am J Resp Crit Care Med. Abstracts 2002 International Conference, 17-22 may Atlanta, vol.165;8:B9.*
46. Ulmeanu R, Crișan E, Cipruț T, Cordoș I, Stoica R, Mihălțan FD, Macri A, Paleru C, Saon C, Alexe M, Grigore P. Why the fibrobronchoscopy (FB) and the CT-scan have the same importance for establishing the correct staging of lung carcinoma a 4 years study in a respiratory unit, *Eur Respir J* 2001, Berlin, Germany;18:Suppl33:325s.
47. Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sanderson DP, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Piehler JM, Taylor WF. Roentgenographically occult lung cancer, pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period, *Mayo Clin Proc* 1984;59:453.
48. Kondo D, Imaizumi M, Abe T, Naruke T, Suemasu K. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 1990;98:586.
49. Selecky PA. Evaluation of hemoptysis through the bronchoscope. *Chest* 1978;73:741.
50. Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, Mano M, Horai T. Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscopy and spectrofluorometry. *Chest* 2000;118:1776-1782.
51. Miyazu Y, Miyazawa T, Iwamoto Y, Kano K, Kurimoto N. The Role of Endoscopic Techniques, Laser-Induced Fluorescence Endoscopy and Endobronchial Ultrasonography in Choice of Appropriate Therapy for bronchial Cancer. *J Bronchol* 2001;8:10-16.
52. Khanavkar B. Auto-Fluorescence (LIFE) Bronchoscopy in the diagnosis of Early Lung Cancer. Results of 400 Examinations and European Early Lung Cancer Study, Abstracts from symposium. *Diagnosis and endobronchial management of early lung cancer, 1998;12-14.*
53. Krasnik M, Vilmann P, Larsen S, Jacobsen G. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003;58:1083-1086.

54. MacDougall B, Wenerman B. The value of sputum cytology. *J Gen Intern Med* 1992;7:11-13.
55. Ciuleanu T. Carcinoamele bronhopulmonare: principii și practică. Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2003;2-74.
56. Holland JF et al. *Cancer Medicine*, 4th edition, Editura Williams & Wilkins, Baltimore, vol. II, 1999;1723-1756.
57. Liu N, Spitz M, Kemp B et al. Adenocarcinoma of the lung in young patients. *Cancer* 2000; 88:1837- 41.
58. Gibbs A, Whimster W. Tumors of the lung and pleura in Fletcher D. *Diagnostic histopathology of tumors*, Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995;127-151.
59. Colby TV, Koss NM, Travis DW. Tumors of the lower respiratory tract, *Atlas of tumor pathology* Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1995.
60. Brambilla E, Travis W, Colby T, Corrin B, Shimosato Y. The New World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Eur Respir J* 2001;18:1059-1068.
61. Jimenez AI, Fernandez P, Dominguez O et al. Growth and molecular profile of lung cancer cells expressing ectopic LKB I: down regulation of the phosphatidylinositol β -phosphate kinase PTEN pathway. *Cancer Res* 2003;63:1382-1388.
62. Fishback NF, Travis WD, Moran CA et al. Pleomorphic (spindle and giant cell) carcinomas of the lung: a clinicopathologic study of 78 cases. *Cancer* 1994;73:2936-2945.
63. Travis WD, Travis LB, Percy C et al. Lung cancer incidence and survival by histologic type. *Cancer* 1995;75:191-202.
64. Gazdar AF, Kadoyama C, Venzon D et al. Association between histologic type and neuroendocrine differentiation on drug sensitivity on lung cancer cell lines. *N C I Monogr* 1992;191-196.
65. Zakowsky MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 2003;30:3-8.
66. Robin L, Wittekind C. TNM, clasificarea tumorilor maligne. UICC, Uniunea Internațională de Luptă împotriva Cancerului. Ediția a VI-a, 2002.
67. Morrow P, Kim E. New Biological Agents in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26(3):323-332.
68. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer (PDQ®): Treatment Health Professional Version, last modified 11/09/2006.

