

GHID PENTRU MANAGEMENTUL CANCERULUI PULMONAR

Partea I – DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

Material editat cu sprijinul
(în ordine alfabetică)

Boehringer Ingelheim



Pfizer România



Roche România



Cuprins

Colectiv de autori	5
I. Introducere și informații de bază; scopul ghidului.....	7
II. Prezentarea inițială	10
III. Managementul activ al cancerului pulmonar.....	12
1. Evaluarea stării medicale generale.....	12
2. Stabilirea stadiului clinic.....	13
3. Explorarea funcțională respiratorie.....	14
4. Evaluarea echilibrului acido-bazic	16
5. Evaluarea cardiovasculară preoperatorie.....	17
6. Algoritm de evaluare cardio-respirator preoperator.....	18
7. Diagnostic histopatologic	19
IV. Stadializarea cancerului bronhopulmonar	21
1. Stadializarea clinică TNM (cTNM).....	21
1.1 Generalități.....	21
1.2 Carcinomul cu celulă mică.....	24
2. Stadializarea patologică TNM (pTNM).....	24
3. Factorii de prognostic	25
3.1 Factorii clinici	25
3.2 Factorii anatomici.....	25
3.3 Factorii biologici.....	25
V. Proceduri de stadializare.....	27
1. Evaluarea clinică	27
2. Bronhoscopia	29
2.1 Prelevarea endoscopică a probelor citologice/histologice în leziuni endobronșice și de vecinătate – tehnici utilizate.....	29
2.1.1 Biopsia cu forceps	29
2.1.2 Lavajul bronșic (aspiratul bronșic)	29
2.1.3 Brosajul/periajul bronșic.....	29
2.1.4 Lavajul bronhio-alveolar	30
2.1.5 Puncția aspirativă ganglionară transbronșică	30
2.1.6 Puncția-biopsia pulmonară transbronșică	30
2.1.7 Puncția aspirativă transesofagiană	30
2.2 Prelevarea endoscopică a probelor citologice/histologice în cancerul pulmonar – termeni utilizați	30
2.3 Ultrasonografia transbronșică și transesofagiană	30
2.3.1 EBUS-TBNA – caracteristici	31
2.3.2 EUS-FNA – caracteristici.....	32
3. Computer tomografia (CT) torace-abdomen superior-cranium.....	34
3.1 CT spiral cu doze scăzute de radiații	38
3.2 PET-CT – tomografia cu emisie de pozitroni.....	34
3.3 Tomografia optică coerentă.....	35
4. Rezonanța magnetică nucleară(RMN)	35
4.1 RMN cerebral.....	35
4.2 RMN toracal.....	35
4.3 RMN abdominal superior	35
5. Ultrasonografia	36
5.1 Ultrasonografia toracică	36
5.2 Endoscopia ultrasonografică.....	36
5.3 Ultrasonografia abdominală	36

6.	Scintigrafia osoasă	36
7.	Diagnosticul histopatologic în cancerul pulmonar.....	36
7.1	Citologia sputei.....	36
7.2	Citologia prin aspirație pleurală. Biopsia pleurală.....	37
7.3	Diagnostic de țesut – pulmonar, pleural, ganglionar.....	37
7.3.1	Adenopatii mediastinale	37
7.3.2	Tumori periferice	40
7.4	Teste imunohistochimice	40
VI.	Forme particulare de cancer pulmonar.....	41
1.	Nodulul pulmonar solitar	41
2.	Tumora Pancoast-Tobias	42
3.	Detectarea leziunilor bronșice preneoplazice – management endoscopic	43
3.1	Tehnici moderne de diagnostic endoscopic pentru leziunile bronșice preneoplazice și cancerul <i>in situ</i> – management endoscopic.....	43
3.1.1	Bronhoscopia cu autofluorescență.....	43
3.1.2	Bronhoscopia cu filtru îngust.....	44
3.1.3	Endomicroscopia confocală	44
3.1.4	Tomografia optică coerentă	44
3.1.5	Leziuni bronșice preneoplazice și cancerul <i>in situ</i> – așteptăm și reevaluăm periodic sau tratăm imediat?	44
3.1.6	Tratamentul endoscopic pentru leziuni bronșice preneoplazice și cancerul <i>in situ</i>	45
VII.	Screeningul cancerului pulmonar.....	46
1.	Citologia sputei	46
2.	CT helicoidal	46
3.	Bronhoscopia	47
4.	Lavajul bronhoalveolar	47
5.	Markerii tumorali	47
	Bibliografie	48

GHID PENTRU MANAGEMENTUL CANCERULUI PULMONAR Partea I - DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

COORDONATORI

RUXANDRA ULMEANU
OANA-CLAUDIA DELEANU

COLECTIV ENDOSCOPIE BRONȘICĂ

Coordonatori:

EMILIA CRIȘAN
MARIA ȘIMON

Membri:

MIHAI ALEXE
AMULIU ARAMĂ
DORIN VANCEA
ELENA DANTEȘ
TUDOR TOMA
FLORIAN ANDRADA
DIANA MOLDOVAN
MIRELA IVAN

COLECTIV ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ ȘI GASTRO-ENTEROLOGIE

Coordonator:

ADRIAN SĂFTOIU

Membri:

ANA-MARIA IONCICĂ
EUGEN DUMITRU
IOAN-TIBERIU TOFOLEAN

COLECTIV PNEUMOLOGIE

Coordonatori:

GABRIELA JIMBOREAN
MONICA POP
VOICU TUDORACHE
ȘTEFAN MIHĂICUȚĂ
FLORIN-DUMITRU MIHĂLȚAN
CONSTANTIN MARICA
BEATRICE MAHLER
DOINA TODEA
MIMI NIȚU
DOINA-ECATERINA TOFOLEAN

Membri:

OANA ARGHIR
ROXANA NEMEȘ
CRISTIAN POPA
CRISTINA POPA
MILENA MAN
ANCA MACRI
LAVINIA DAVIDESCU
RUXANDRA RÂJNOVEANU
MIHAI OLTEANU
DELIA MARTA

DALIA MANOLACHE
EUGENIA HALIC
MARILENA CRIȘAN
DAN TĂNASE
ANA NEBUNOIU
RAMONA NEDELCU
ANDREEA VLĂDĂU

COLECTIV CHIRURGIE TORACICĂ ȘI ANESTEZIE-TERAPIE INTENSIVĂ

Coordonatori:

IOAN CORDOȘ

Membri:

TEODOR HORVAT
RADU STOICA
GENOVEVA CADAR
DAN-IOAN ULMEANU
CRISTIAN PALERU
CIPRIAN BOLCA

COLECTIV RADIOLOGIE, PET-CT, MEDICINĂ NUCLEARĂ

Coordonatori:

ORESTE STRACIUC
TUDOR CIPRUT
CRENGUȚA ONCU

COLECTIV RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ

Coordonatori:

RODICA ANGHEL
VIORICA NAGY
TUDOR-ELIADE CIULEANU
CRISTINA CEBOTARU
MIRCEA DEDIU
LAURA MAZILU
LAURENȚIA GALEȘ

I INTRODUCERE ȘI INFORMAȚII DE BAZĂ. SCOPUL GHIDULUI

Introducere

Cancerul pulmonar este o neoplazie care domină tabloul actual al malignităților în întreaga lume; este situat pe un tragic prim loc în statisticile de mortalitate, fiind o problemă majoră de sănătate ce antrenează costuri mari pentru tratamentul paliativ¹.

Analiza activității rutiniere din Serviciile de Bronhologie din România și din lume, departamente cu mare experiență în explorarea bronhoscopică, arată că ponderea patologiei este reprezentată de cancerul pulmonar².

Cancerul bronhopulmonar ocupă locul I între decesele cauzate de toate tipurile de neoplazii!

Mortalitatea este ridicată din cauza diagnosticării tardive. Neoplasmul bronhopulmonar este o boala silențioasă, diagnosticată foarte târziu (75% din cazuri sunt diagnosticate în stadii inoperabile ale afecțiunii). Factorul de risc principal este fumatul.

Supraviețuirea pacienților diagnosticați cu cancer pulmonar este extrem de redusă la 5 ani: pentru pacienții cu neoplasm bronhopulmonar în stadii avansate, rata de supraviețuire la 5 ani este de numai 17-18%, pentru cei cu metastaze nu există supraviețuire la 5 ani de la diagnostic².

CBP este o tumoră de extremă gravitate în care semnele clinice apar tardiv, 7/8 din cazuri având o evoluție asimptomatică. 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 un 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.

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. Rata de supraviețuire la 5 ani la pacienții în stadiul I este de aproximativ 70%, respectiv 90% în stadiul IA. Pacienții cu rată lungă de supraviețuire sunt cei diagnosticați în stadii precoce, rezecabile, fapt ce indică necesitatea diagnosticului în stadii precoce, preclinice precum și tratarea leziunilor preneoplazice³.

Din toate aceste aspecte epidemiologice reiese necesitatea diagnosticului cât mai precoce al CBP, care să permită instituirea cât mai rapidă a terapiei, în vederea prelungirii supraviețuirii și ameliorării calității vieții⁴.

Profilul pacientului cu cancer pulmonar în România este următorul⁵:

- 85% sunt fumători cronici;
- este întâlnit preponderent la bărbați, dar se află în creștere și la sexul feminin;
- 50% dintre pacienți au vârste cuprinse între 45 și 65 de ani;
- educația medicală precară determină pacienții să solicite consultul medical în general în stadii avansate ale bolii;
- sub 5% sunt descoperiți întâmplător, la controale de rutină;
- în momentul diagnosticului numai 20-25% sunt operabili (boala nu este foarte avansată);
- fără tratament, majoritatea pacienților decedează în primul an de la diagnostic.

Bronhoscopia este o procedură care stabilește de cele mai multe ori cu certitudine și în timp foarte scurt diagnosticul, fiind extrem de utilă pentru diagnosticul pozitiv și stadializarea neoplasmului bronhopulmonar.

În România, este necesară creșterea accesului populației la bronhoscopie, a numărului medicilor calificați pentru efectuarea bronhoscopiilor, a dotării materiale a laboratoarelor de bronhologie existente precum și crearea altora noi (cel puțin a unui laborator de bronhologie în fiecare județ)⁶.

Din cei aproximativ 900 de pneumologi români, cca 25% au competență în bronhologie (endoscopie bronșică), iar dintre aceștia numai jumătate au posibilitatea de a lucra propriu-zis în cabinete de bronhologie.

Centrele de referință pentru bronhologie din România precum cele din București, Timișoara, Iași, Cluj, Oradea, Craiova, Tg. Mures, Constanța etc. înregistrează în ultimii 10 ani o creștere exponențială a numărului de bronhoscopii efectuate – peste 2.000 de bronhoscopii/an în fiecare centru. În cel mai mare Serviciu de Bronhologie din România, cel al Institutului de Pneumologie „Marius Nasta”, numărul de bronhoscopii în anul 1990 era de cca 2.000, iar în anul 2010 a atins cifra record de 11.0005.

Apariția sau dezvoltarea unor metode de diagnostic și tratament pentru bolile respiratorii precum: tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, tehnicile de imunohistochimie, chirurgia toracică de rezecție-anastomoză a căilor aeriene au amplificat și mai mult indicațiile pentru bronhoscopie⁷.

Performanța diagnostică a cancerului pulmonar în centrele de referință din România prin bronhoscopie este foarte bună și se află în creștere. De exemplu, în Serviciul de Bronhologie al Institutului de Pneumologie „Marius Nasta” confirmarea histologică prin biopsie bronșică era de 28% în anii 1993-1994 (Mangiulea V. și colab.), de 73% în anul 1998 (Crișan E. și colab.), ajungând la 82% în anul 2006 (Ulmeanu R. și colab.)⁸.

Bronhoscopia este o investigație esențială pentru diagnosticul neoplasmului pulmonar și trebuie efectuată obligatoriu cât mai timpuriu în cazul suspiciunii acestei afecțiuni, depășindu-se greutatea legată de accesul teritorial, uneori dificil, la această investigație, în România^A.

Bronhoscopia are un rol esențial în depistarea cancerului pulmonar în stadii cât mai precoce, prin urmare trebuie indicată de medicul specialist la populația cu risc:

- fumători, bărbați;
- pacienți diagnosticați cu BPOC;
- cei cu expuneri profesionale;
- pacienți diagnosticați cu o neoplazie^{1,9}.

În ultimii ani, Societăți Profesionale de prestigiu, precum Societatea Americană pentru Cancer, Societatea Europeană de Boli Respiratorii, Asociația Europeană de Bronhologie, subliniază insistent necesitatea elaborării unor ghiduri pentru detecția precoce a cancerului pulmonar. Diagnostic precoce al neoplasmului pulmonar înseamnă diagnostic în stadiul 0 (carcinom *in situ*), I și II. Detectarea precoce, datorită supraviețuirii crescute a celor depistați în stadii mai puțin avansate de cancer pulmonar, reprezintă o prioritate. Noile tehnologii din domeniul tomografiei computerizate și bronhoscopiei joacă un rol esențial în acest sens¹⁰.

Apariția CT-ului spiral cu doze scăzute de radiație are o sensibilitate și specificitate considerabilă în detecția precoce a cancerului pulmonar¹¹.

În ultimii ani s-a studiat rolul bronhoscopiei cu auto-fluorescență în detectarea leziunilor preneoplazice endobronșice. Această investigație are o specificitate relativ bună (60-90% în diferite studii), dar sensibilitate scăzută.

De aceea, pentru o evaluare corectă a leziunilor bronșice preneoplazice sau a cancerelor precoce este recomandată evaluarea endoscopică complexă care trebuie să asocieze cel puțin două din aceste noi me-

A Există o serie de deficiențe privind accesul populației din România la bronhoscopie, legate de numărul insuficient de medici pneumologi cu pregătire în acest domeniu, de numărul insuficient de laboratoare de bronhologie (există încă unele județe în România fără Laborator de Bronhologie) și de numărul insuficient de laboratoare de anatomie patologică necesare pentru a prelucra biopsiile prelevate prin bronhoscopie. Aceste deficiențe se datorează insuficienței resurselor financiare.

tode din sfera bronhoscopiei: bronhoscopia cu auto-fluorescență, bronhoscopia cu filtru îngust („*narrow band*”) și/sau endo-microscopia confocală și/sau tomografia optică coerentă.

Pentru tratamentul formelor precoce de cancer, alături de procedurile chirurgicale efectuate în scop curativ, se impun tot mai mult în ultima vreme proceduri endoscopice precum electrocauterizarea, argon-plasma coagularea, terapia endoscopică foto-dinamică¹².

SCOPUL GHIDULUI

- să furnizeze informații profesioniștilor din domeniul sănătății, medicilor, pacienților și publicului în general despre cancerul pulmonar;
- să pună la dispoziția pacienților accesul rapid la tratamentul multidisciplinar și de înaltă calitate a cancerului pulmonar¹.

II PREZENTAREA INIȚIALĂ ȘI ACCESUL LA SERVICII DE DIAGNOSTIC

Accesul rapid la un tratament multidisciplinar îmbunătățește prognosticul cancerului pulmonar. De cele mai multe ori pacientul se prezintă la medicul de familie, în serviciile de urgență sau în clinici de diferite specialități.

Radiografia pulmonară ar trebui să fie accesibilă și medicului de familie în cel mai scurt timp posibil. Indicațiile radiografiei la adulții peste 30 de ani, în special fumători și exfumători, sunt prezentate în **Tabelul 1**.

Indicațiile radiografiei pulmonare de urgență
<p>Simptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoptizie; • Debut al tusei neexplicat sau alterarea caracterului ori a severității tusei cronice; • Durere toracică neexplicată sau dispnee; • Pierdere în greutate neexplicată /cașexie; • Dureri osoase neexplicate /simptome neurologice.
<p>Semne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipocratism digital – falange în formă de „măciucă”, „sticlă de ceasornic”; • Adenopatii superficiale; • Semne în aria toracică (în funcție de mărimea tumorii, localizarea acesteia și eventualele manifestări secundare): atelectazie, pneumonie, reacție pleurală, invazie parietală; • Semne în aria extra-toracică: sindrom de venă cavă superioară, pericardită, paralizia nervului laringeu recurent; • Hepatomegalie.

Tabelul 1. Indicațiile radiografiei pulmonare de urgență

De reținut!

Radiografia pulmonară (RxCP) reprezintă investigația cea mai ieftină, disponibilă și obligatorie, când pacienții au o suspiciune clinică ridicată de neoplasm pulmonar.

Traseul pacientului cu suspiciune de cancer pulmonar este ilustrat în **Figura 1**.

Traseul pacientului cu cancer pulmonar

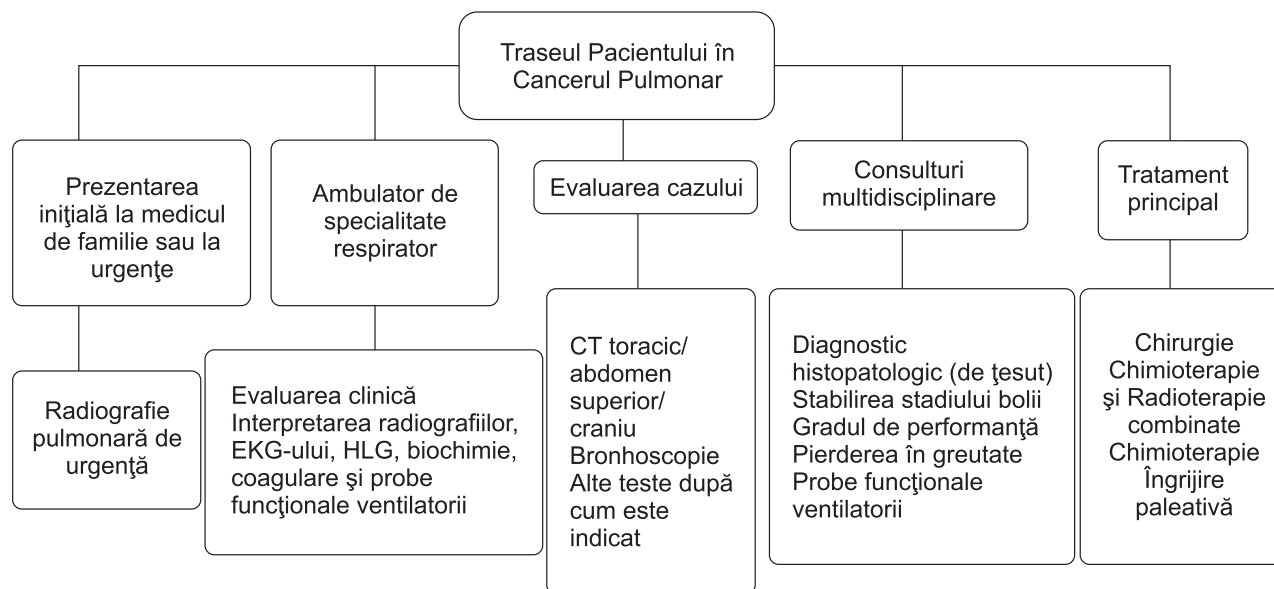


Figura 1. Traseul pacientului cu cancer pulmonar

De reținut!

Când suspiciunea clinică și imagistică de neoplazie pulmonară este ridicată, accesul la medicul specialist pneumolog ar trebui să fie cât mai rapid (maxim o săptămână).

Evaluarea multidisciplinară ar trebui să concluzioneze decizia terapeutică în maxim 4 săptămâni de la prima evaluare!

III

MANAGEMENTUL ACTIV AL CANCERULUI PULMONAR

Pentru stabilirea diagnosticului și tratamentului corect al cancerului pulmonar trebuie urmărite:

1. Starea medicală generală. 2. Stadiul clinic. 3. Explorarea funcțională respiratorie. 4. Evaluarea echilibrului acido-bazic. 5. Evaluarea cardiovasculară. 6. Algoritmii de evaluare cardio-respiratorie pre-operator. 7. Diagnostic histopatologic.

Aceste coordonate sunt esențiale pentru a se lua în considerare intervenția chirurgicală efectuată în scop diagnostic sau curativă, radioterapia sau chimioterapia curativă.

1. Evaluarea stării medicale generale

Presupune evaluarea gradului de performanță, stabilirea co-morbidităților, și pierderea în greutate.

1.1 Gradul/Indicele de performanță

Trebuie evaluat în detaliu prin sistemul de gradare ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group* – Tabelul 2)¹³ sau prin indexul Karnovsky (Tabelul 3).

Indicele de performanță ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (sau scorul Zubord): 0 indică starea perfectă de sănătate și 5 indică decesul	
0	Niciun simptom. Poate efectua toate activitățile în mod normal și fără restricții.
1	Simptome minime. Este restricționat în activitățile fizice care necesită efort mare, dar este deplasabil și poate efectua o muncă ușoară.
2	Deplasabil și capabil de a se îngriji singur, însă incapabil de a face orice muncă. Se mișcă și nu stă în pat mai mult de 50% din timpul în care este treaz.
3	Capabil doar în mod limitat de a se îngriji pe sine. Obligat să stea în pat sau în scaun mai mult de 50% din timpul în care e treaz.
4	Complet incapacitat și nu poate să se îngrijească pe sine deloc. Complet obligat să stea în pat sau pe scaun.
5	Decedat.

Tabelul 2. Indicele de performanță ECOG

Indexul Karnovsky – 100 indică starea perfectă de sănătate și 0 reprezintă decesul	
Status	Scor
Normal, fără acuze, fără semne de boală	100
Poate efectua activitățile normale, semne și simptome minime de boală	90
Activitate normală, efectuată cu ceva efort, unele semne de boală	80
Se îngrijește pe sine, nu poate desfășura activitățile normale sau muncă activă	70
Necesită ajutor în mod ocazional, dar poate să se îngrijească de majoritatea nevoilor personale	60
Necesită ajutor considerabil și îngrijire medicală frecventă	50
Incapacitat, necesită îngrijire specială și ajutor	40
Incapacitat sever, spitalizarea este indicată, dar moartea nu este iminentă	30
Foarte bolnav, necesită spitalizare de urgență și măsuri suportive	20
Muribund, progresie rapidă a bolii	10
Decedat	0

Tabelul 3. Indexul Karnovsky

1.2 Co-morbiditățile

Expunerea la fumat, activ sau pasiv, este un factor favorizant al neoplasmului bronhopulmonar. Majoritatea co-morbidităților au o strânsă legătură cu acest obicei¹⁴.

Condițiile care pot contraindica tratamentele oncologice specifice, includ¹:

- cașexia;
- boala ischemică coronariană severă, angina instabilă sau insuficiența cardiacă necontrolată terapeutic (vezi evaluarea cardiologică mai jos);
- BPOC-ul sever (vezi funcția pulmonară mai jos);
- co-morbiditățile severe, fără legătură cu fumatul, care asociază un risc crescut pentru intervenția chirurgicală/chimioterapie/radioterapie curativă sau care au implicații profunde asupra calității vieții, funcției cognitive etc¹⁵.

De reținut!

Expunerea la fumat și co-morbiditățile trebuie avute în vedere la pacienții care sunt evaluați în vederea intervenției chirurgicale, chimioterapiei sau radioterapiei cu intenție curativă.

1.3 Pierderea în greutate și vârsta

Pierderea în greutate trebuie documentată la fiecare vizită. Pacienții care prezintă scădere ponderală de peste 5% din greutatea corporală în ultimele 3-6 luni prezintă un prognostic mai prost, comparativ cu pacienții care își mențin statusul ponderal.

Screening-ul preoperator al statusului nutrițional include:

- calcularea indicelui de masă corporală;
- nivelul albuminemiei – valorile reduse implică risc crescut de complicații postoperatorii.

Morbiditatea perioperatorie crește odată cu înaintarea în vârstă.

De reținut!

Vârsta peste 80 de ani nu contraindică lobectomia sau rezecția atipică pentru stadiul I clinic de boală.

Vârsta peste 70 de ani nu contraindică intervenția chirurgicală cu viza curativă pentru stadiile I și II.

La pacienții cu vârste peste 70 de ani pneumonectomia este asociată cu un risc crescut de mortalitate.

Pacienții care prezintă o pierdere în greutate >10% și/sau un status de performanță ECOG >2 au contraindicație pentru intervenția chirurgicală^{1,15}.

2. Stabilirea stadiului clinic

Stabilirea stadiilor clinice necesită întotdeauna evaluare clinică, biochimică, bronhoscopică și CT toracic, abdominal superior și uneori cerebral (vezi mai jos evaluarea inițială).

Componentele cheie ale evaluării inițiale sunt enumerate în **Tabelul 4**.

Etapele evaluării clinice
<p>Evaluarea clinică completă, inclusiv evaluarea specifică:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indicele de performanță/condiția medicală generală; • co-morbidități; • pierderea în greutate, vârsta; • dureri osoase; • disfonie; • obstrucție mediastinală superioară (sindrom de venă cavă superioară); • simptome neurologice, nevrită brahială, sindrom Horner; • adenopatii superficiale, mai ales cervicale; • noduli cutanați; • hepatomegalie; • sindroame paraneoplazice (Tabelul 11).
Interpretarea radiografiei pulmonare
EKG
<p>Testele biologice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemoleucogramă; • teste de coagulare; • biochimie (probe renale, hepatice și osoase: calciu seric, fosfatază alcalină).
Testele funcționale ventilatorii
<p>Programarea investigațiilor necesare pentru diagnosticul histopatologic și stadializare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bronhoscopie; • CT toracic, abdominal superior +/- cerebral (în mod ideal ar trebui efectuate înainte de bronhoscopie); • alte investigații necesare, bazate pe evaluarea clinică.

Tabelul 4. Etapele evaluării clinice**De reținut!**

Nu este întotdeauna posibil sau recomandabil să se programeze CT în aceeași zi cu bronhoscopia. Stadializarea poate necesita efectuarea altor investigații în funcție de simptome, semne, biochimie și rezultatele CT.

În mod ideal, investigațiile prevăzute în evaluarea inițială trebuie organizate în 2-3 zile după cum urmează:

- ziua 1 – evaluarea clinică, investigații biologice și evaluarea funcțională respiratorie;
- zilele 2-3 – CT toracic, abdominal superior și cerebral, bronhoscopie.

3. Explorarea funcțională respiratorie

Funcția pulmonară este esențială pentru pacienții care sunt evaluați în vederea tratamentului curativ.

Când spirometria arată că pacientul se află la limita rezecabilității, trebuie completată cu: transferul gazos prin membrana alveolo-capilară (TLCO^(B)), saturația în oxigen (SaO₂) de repaus, scintigrafia de perfuzie.

Pentru evaluarea preoperatorie pot fi necesare oricare din următoarele:

- spirometrie, curbe flux-volum;
- test bronhodilatator;
- transferul gazos prin membrana alveolo-capilară (TLCO);

B Factorul de transfer alveolo-capilar TLCO/DLCO (Diffusing capacity sau Transfer factor of the Lung for Carbon monOxide) măsoară volumul de gaz (CO) transferat din aer în sânge în unitatea de timp. Este dependent de altitudine, presiune atmosferică, temperatura mediului ambient, sex, vârstă, valoarea hemoglobinei și de grosimea membranei alveolo-capilare, valorile normale fiind de obicei încadrate între 20 și 30 ml CO/min/mm Hg și fiind estimate ca procent din valoarea prezisă calculată (normal >80% din prezis).

- analiza gazelor sangvine;
- test de efort (VO_2 max) (consumul maxim de oxigen);
- scintigrafie ventilație-perfuzie (V/Q);
- presiunea de ocluzie în artera pulmonară.

În cazul unei pneumonectomii sau lobectomii trebuie estimate VEMS^(c) și TLCO postoperator prin ecuații anatomice ce iau în considerare dacă segmentele care urmează să fie eliminate sunt ventilate sau obstrucționate¹⁶ (Figura 2).

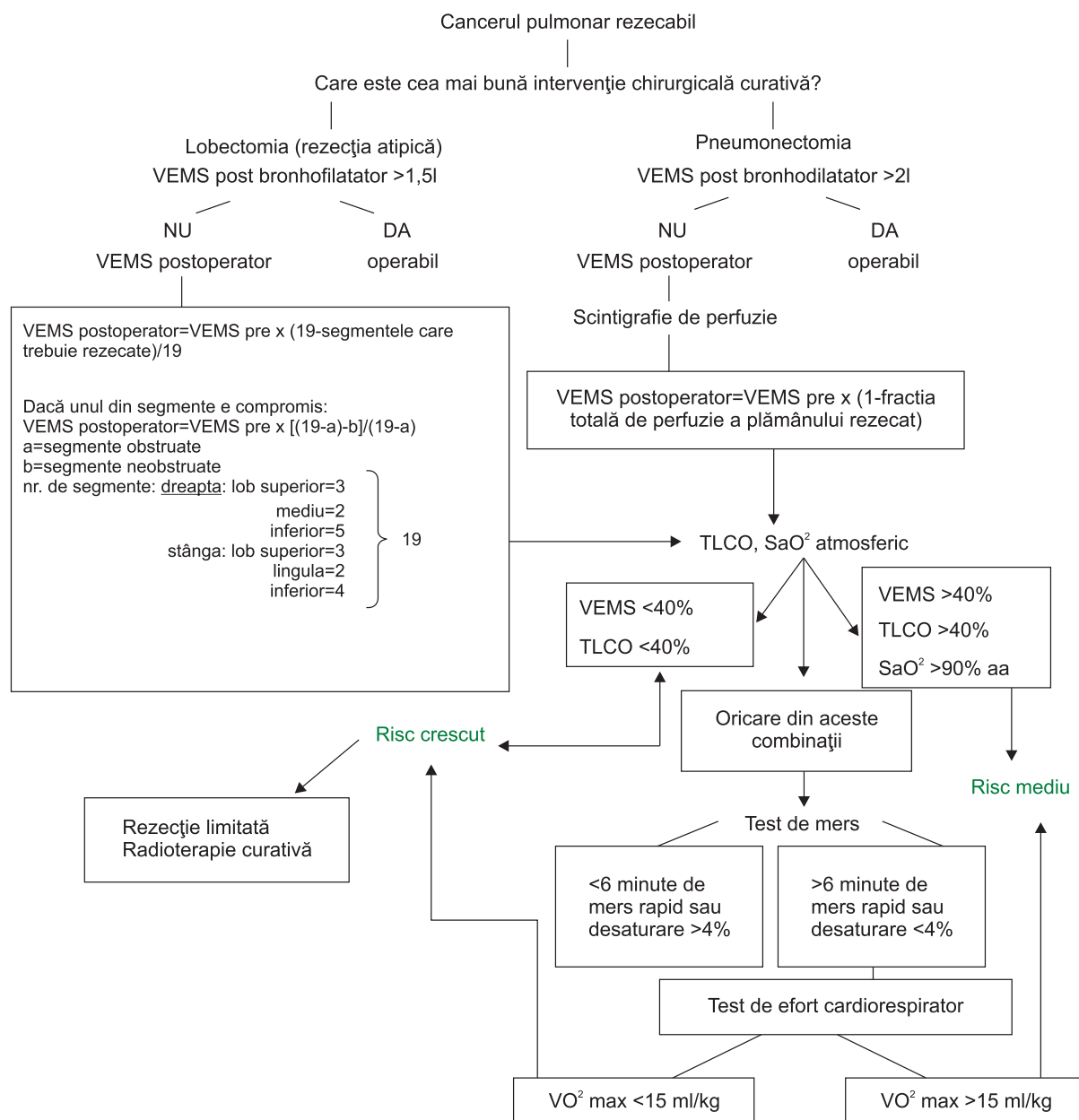


Figura 2. Algoritm de selecție a pacienților candidați pentru rezeția cancerului pulmonar¹⁶

C Volumul expirator maxim pe secundă VEMS sau FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) reprezintă volumul de aer exhalat din plămâni în prima secundă a unei manevre expiratorii forțate. Împreună cu capacitatea vitală forțată (FVC, forced vital capacity) este util pentru diagnosticarea sindroamelor obstructive și restrictive. Valorile obținute se apreciază în funcție de valorile prezise și este dependent de vârstă, sex, rasă, înălțime și greutate (valori normale: între 80 și 120% din valoarea prezisă).

Trebuie ținut cont de următoarele aspecte¹:

- În cazul pneumonectomiei:

Se determină preoperator $VEMS_1/FEV_1$ (volumul de aer expirat în prima secundă a unui expir maximal și forțat) postbronhodilatator; dacă acesta este mai mare decât 2L, indică faptul că pneumonectomia va fi tolerată ușor.

Dacă $VEMS_1$ postbronhodilatator preoperator e mai mic decât 2L, $VEMS_1$ postoperator prevăzut trebuie calculat pe baza $VEMS_1$ preoperator și a contribuției funcționale fracționale a plămânului care va fi rezecat.

$VEMS_1$ postoperator (ppo), ca și în cazul lobectomiei, se poate estima prin scintigrafie și prin ecuația menționată în **Figura 2**.

- În cazul lobectomiei:
 - se estimează $VEMS_1$ postoperator (ppo).

$VEMS_1$ postoperator prezis mai mare decât 40% normal sau mai mare decât 800 ml permite intervenția chirurgicală când TLCO este normal.

Exereza chirurgicală va fi mai puțin bine tolerată când TLCO este alterat!

Rezecția este contraindicată în cazul în care $VEMS_1$ postoperator prezis este mai mic de 800 ml; deși valoarea de 800 ml pare adecvată pentru rezecția limitată, putem stabili o eventuală indicație de inoperabilitate în cazul femeilor și a pacienților în vârstă, folosind formula predictivă pentru $VEMS_1$ și TLCO (**Figura 2**).

Pentru cazurile la limită, care nu se încadrează în criteriile de mai sus, trebuie luat în considerare testul de efort (prin exercițiul cardio-pulmonar)¹⁷.

Testul de efort cardio-pulmonar prezice riscul postoperator în funcție de valoarea VO_2 max:

- >20 ml/min/kg: risc operator mic;
- <15 ml/min/kg: complicații întotdeauna;
- <10 ml/min/kg: inoperabil.
- VO_2 max^(D) peste 15 ml/min/kg permite intervenția chirurgicală¹⁸.

4. Evaluarea echilibrului acido-bazic^(D)

Evaluarea gazelor respiratorii este obligatorie în protocolul preoperator.

Dacă o valoare a $PaCO_2$ ^(E1) >45 mmHg a fost considerată în trecut un criteriu suficient de inoperabilitate (pornind de la premisa unei funcții ventilatorii defectuoase), ultimele studii neagă faptul că hipercapnia preoperatorie ar contraindica intervenția chirurgicală și nu constituie un factor de risc independent pentru creșterea riscului de complicații postoperatorii (rata de complicații nu este semnificativ mai mare la pacienții hipercapnici).

Prezența hipercapniei și tratamentul acesteia poate necesita teste funcționale și investigații suplimentare.

D VO_2 max (consumul maxim de oxigen) evaluează capacitatea de efort a unei persoane prin intermediul unui test de efort (covor rulant sau bicicletă ergometrică), în cursul căruia sunt monitorizate gazele respiratorii. Reprezintă volumul maxim de oxigen ce poate fi preluat și folosit într-un minut. Este dependent de frecvența cardiacă, fracția de ejecție și gradientul arterio-venos al oxigenului.

E Echilibru acido-bazic reprezintă totalitatea proceselor care mențin constantă concentrația ionilor de hidrogen la nivel sangvin, cu menținerea parametrilor optimi necesari funcționării sistemelor enzimatice celulare.

E1 $PaCO_2$ (presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial) reprezintă presiunea exercitată de dioxidul de carbon dizolvat în plasmă după recoltare din artera radială (sau altă sursă arterială) sau din sânge capilar arterializat din lobul urechii. Măsoară CO_2 prezent în sânge. Valorile normale sunt între 35 și 45 mmHg. Hipercapnia reprezintă creșterea valorilor $PaCO_2$ peste valorile normale, valoarea fiind invers proporțională cu ventilația alveolară (deci, este urmarea hipoventilației alveolare). Valorile crescute ale $PaCO_2$ (> 45 mmHg) impun diagnosticul de insuficiență respiratorie hipercapnică.

Hipoxemia preoperatorie nu reprezintă o contraindicație pentru intervenția chirurgicală, deși $\text{SaO}_2 < 90\%$ este predictor al complicațiilor perioperatorii în rezeția pulmonară standard.

Evoluția valorilor $\text{PaO}_2^{(E2)}$ postoperator poate varia. Într-o primă fază, hipoxemia postoperatorie poate fi mai severă în primele 3 zile, fiind favorizată de atelectazie, alterarea mecanicii peretelui toracic, disfuncția diafragmatică, controlul ventilator deficitar. În plus, anestezia generală reduce tonusul musculaturii peretelui toracic, tonusul vascular și bronhomotor și deprimă mobilizarea secrețiilor.

Pe termen lung însă, hipoxemia se poate ameliora ca urmare a excluderii atelectaziei postoperatorii sau ca urmare a reducăiei pulmonare după excizia tumorii și a țesutului pulmonar adiacent¹⁶.

De reținut!

Hipoxemia nu reprezintă o contraindicație pentru intervenția chirurgicală.
Hipoxemia se poate ameliora postoperator.

5. Evaluarea cardiovasculară preoperatorie

Cuprinde:

- electrocardiograma;
- ecocardiografia.

Există o serie de factori predictorii pentru creșterea riscului perioperator – Tabelul 5¹⁶.

Predictorii clinici de creștere a riscului cardiovascular perioperator

Majori:

- Sindrom coronarian instabil:
 - Infarct miocardic recent cu risc ischemic important bazat pe date clinice sau investigații non-invazive;
- Angină pectorală severă sau instabilă (grad 3, 4).
- Insuficiență cardiacă decompensată.
- Boli valvulare severe.
- Aritmii semnificative:
 - Bloc atrioventricular de grad înalt;
 - Aritmii ventriculare simptomatice în prezența sau absența bolii cardiace;
 - Aritmii supraventriculare cu AV necontrolată.

Intermediari:

- Angina pectorală medie (grad 1, 2).
- Infarct miocardic în antecedente/unda Q patologică.
- Insuficiența cardiacă compensate.
- Diabet zaharat.

Minori:

- Vârsta înaintată.
- EKG cu modificări: HVS, BRS, anomalii ST-T.
- Alt ritm decât cel sinusal (FiA).
- Capacitate funcțională pulmonară redusă.
- AVC în antecedente.
- HTA necontrolată.

E2 PaO_2 (presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial) reprezintă presiunea exercitată de oxigenul dizolvat în plasmă după recoltare din artera radială (sau altă sursă arterială) sau din sânge capilar arterializat din lobul urechii. Este o măsură a oxigenării sanguine. Hipoxemia reprezintă scăderea valorilor PaO_2 sub valorile normale, adaptate în funcție de vârstă. Valorile scăzute ale PaO_2 (<60 mmHg) susțin diagnosticul de insuficiență respiratorie hipoxemică.

Gradele de angină pectorală conform Societății Canadiene de Cardiologie:	
Grad 1	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angină. Angină doar la efort mare sau rapid sau prelungit.
Grad 2	Limitare ușoară la activitățile zilnice obișnuite. Angină la mers sau urcatul rapid al scărilor, postprandial, la temperaturi extreme, la stres emoțional, sau în primele ore după trezire.
Grad 3	Limitare marcată a activităților zilnice obișnuite. Angină la urcatul a două etaje (echivalentul a 100-200m).
Grad 4	Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică fără angină. Angină de repaus.

Tabelul 5. Predictorii clinici de creștere a riscului cardiovascular perioperator

În fața unui pacient cu patologie cardiovasculară cunoscută și cu risc crescut de complicații trebuie ținut cont de următoarele aspecte¹⁹:

- Pacienții cu risc cardiovascular major trebuie evaluați, anterior intervenției, de o comisie interdisciplinară.
- Pacienții cu leziuni importante coronariene sunt candidați la stentare coronariană sau la by-pass, înaintea rezecției pulmonare.
- Pacienții cu capacitate funcțională rezonabilă (care pot urca un etaj) au risc mediu de complicații postoperatorii. Ei nu au nevoie de teste suplimentare cardiace.
- Pacienții cu capacitate funcțională alterată și cei la care nu se cunoaște exact gradul de severitate al anginei pectorale, sau care prezintă dispnee cardiacă, ar trebui să efectueze un test de efort monitorizat ECG și necesită aviz cardiologic.
- Optimizarea tratamentului medical și profilaxia secundară a bolii coronariene include continuarea tratamentului antiischemic perioperator și a tratamentului antiagregant plachetar pentru pacienții recent stentați.
- Atenție specială trebuie acordată pacienților cu mai mult de doi factori de risc cardiovascular sau cu funcție cardiacă alterată¹⁸.
- Toți pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, sufluri pe arterele carotide, necesită evaluări Doppler, iar stenozele >70% necesită avizul unui chirurg vascular.
- Pacienții cu boală valvulară severă sau ischemie miocardică efectuează inițial protezare valvulară sau revascularizare și după 6 săptămâni intervenția pulmonară.

De reținut!

Necroza miocardică în ultimele 4-6 săptămâni contraindică intervenția chirurgicală.

Este necesar avizul cardiologic în cazul antecedentelor de infarct miocardic în ultimele 6 luni și la pacienții cu by-pass coronarian.

6. Algoritm de evaluare cardio-respirator preoperator

Prezentăm un algoritm sintetic pentru evaluarea pacienților cu neoplasm bronhopulmonar în vederea intervenției chirurgicale (**Figura 3**):

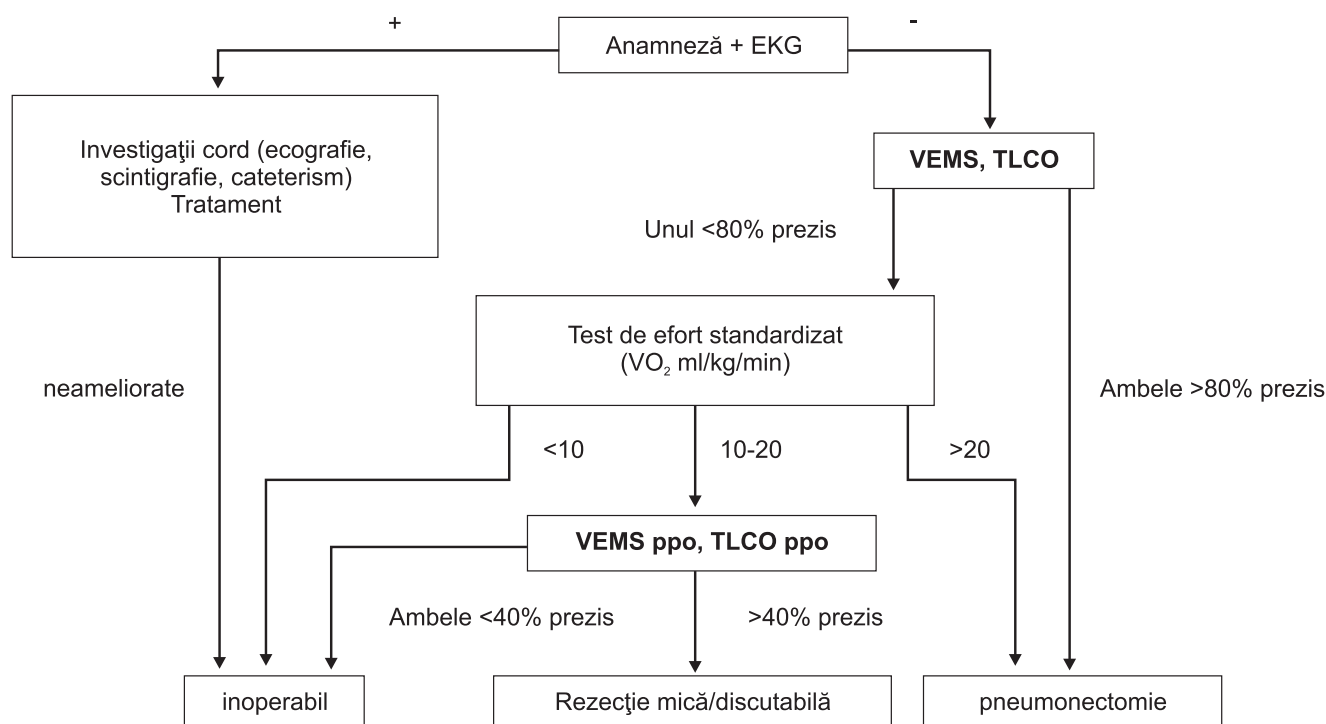


Figura 3. Algoritm pentru evaluarea funcțiilor vitale înainte de rezecțiile pulmonare (după Bollinger)²⁰

7. Diagnostic histopatologic

Se obține cel mai frecvent din prelevatele recoltate prin bronhoscopie (vezi metode de prelevare a probelor biologice).

Diagnosticul poate fi confirmat și prin citologia/histologia probelor recoltate prin puncție/biopsie pleurală, puncție/biopsie transtoracică ghidată CT sau ecografic, biopsie pulmonară pe cale chirurgicală (toracoscopie, toracotomie) în cazul tumorilor periferice, mediastinoscopie (adenopatii mediastinale) sau din alte localizări: ganglioni limfatici periferici, noduli cutanați, metastaze cu localizări diverse (suprarenale, cerebrale etc.).

Bronhoscopia este metoda cea mai frecvent utilizată în obținerea materialului histopatologic din tumorile bronhopulmonare. Este de asemenea utilă și în stadializarea bolii.

Următoarele proceduri de diagnostic pot fi efectuate în timpul bronhoscopiei:

- leziuni vizibile:
 - aspirat (lavaj) bronșic;
 - +/_ periaj (brosaj) bronșic (în special pentru leziunile difuze);
 - +/_ biopsii endobronșice.
- leziuni periferice:
 - lavaj bronșioloalveolar;
 - +/_ biopsii pulmonare transbronșice (este necesar accesul la ecoendoscop);
 - +/_ aspirație transbronșică cu ac fin (este necesar accesul la ecoendoscop).
- leziuni centrale invizibile endoscopic:
 - aspirație transbronșică/transtraheală cu ac fin (este necesar accesul la ecoendoscop).

ATENȚIE!

În timpul bronhoscopiei, dacă este disponibil ecoendoscopul, pot fi prelevate aspirate din ganglionii limfatici mediastinali.

Material histopatologic se mai poate obține prin:

- biopsie pleurală;
- mediastinoscopie, mediastinotomie, toracotomie;
- biopsie ganglionară (ganglioni superficiali);
- biopsie transtoracică a leziunilor cu localizare periferică:
 - leziuni primare pulmonare;
 - leziuni secundare pulmonare;
- biopsie a nodulilor cutanați.

IV

STADIALIZAREA CANCERULUI BRONHOPULMONAR

Stadializarea TNM poate fi clinică (cTNM) sau patologică (pTNM).

1. Stadializarea clinică TNM (cTNM)

Stadializarea clinică (cTNM) se bazează pe evaluarea extensiei anatomice a bolii și utilizează o combinație de date obținute în urma istoricului bolii și examenului clinic, a investigațiilor imagistice (radiografia toracică, tomografia computerizată, tomografia cu emisie de pozitroni), endoscopice (bronhoscopia, esofagoscopia, ecoendoscopia), a altor investigații (mediastinoscopia, toracenteza, toracosopia și toracotomia exploratorie), a testelor de laborator, care permit un diagnostic și o stadializare corectă.

Asociația Internațională de Studiu a Cancerului Pulmonar (*International Association for the Study of Lung Cancer* – IASLC^(G)) a revizuit stadializarea cancerului pulmonar; s-a analizat extensiv o bază de date din punct de vedere al prognosticului acestei afecțiuni, în urma căreia s-a elaborat noua clasificare TNM^(F) – ediția a 7-a²¹.

De reținut!

Sistemul actual de stadializare TNM (ediția a 7-a) include și carcinomul cu celule mici (SCLC) și carcinoidul pulmonar.

Începând cu anul 1950, *Veterans Administration Lung Study Group* (VALG) a stadializat carcinomul cu celule mici în două grupe: tumoră limitată și tumoră extensivă. Tumora limitată era definită drept tumoră fără metastaze extratoracice, limitată la un hemitorace (extensia locală și ipsilaterală la ganglionii supraclaviculari puteau fi prezente, cu condiția să intre într-un singur câmp de iradiere).

Din anul 1989, Asociația Internațională de Studiu a Cancerului Pulmonar (IASLC) a modificat stadializarea și a definit stadiul limitat drept tumoră limitată la un hemitorace, cu metastaze ganglionare (inclusiv hilare, supraclaviculare și mediastinale, ipsi și contralaterale) și pleurezie ipsilaterală.

Tendința actuală este aceea de a include carcinomul cu celule mici în clasificarea TNM, dat fiind prognosticul diferit al pacienților cu boală limitată și interesare ganglionară N0-N1, față de cei cu afectare N2-N3. Ghidurile actuale internaționale pentru managementul cancerului pulmonar mențin, însă, și clasificarea IASLC^(G) pentru stadializarea carcinomului cu celule mici¹⁶.

1.1 Generalități

Carcinomul pulmonar fără celule mici (NSCLC – *Non Small Cell Lung Carcinoma*), carcinomul pulmonar cu celule mici (SCLC – *Small Cell Lung Carcinoma*) și carcinoidul pulmonar sunt stadializate conform clasificării TNM (**Figura 4, Tabelul 6**)²¹.

F TNM – Sistem de stadializare a tumorilor solide folosind extensia locală tumorală (T), prezența adenopatiilor (N) și prezența metastazelor (M).

G International Association for the Study of Lung Cancer.

Supraclaviculari		Mediastinali		Hilari		Peribronșici (ipsilateral)		Ganglioni limfatici (N)											
Scaleni	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Subcarinali	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-	Contra- Ipsi-		
Stadiul IV (metastazic: M1a sau M1b, orice T, orice N)																			
+	+	+			+				N3	Stadiul IIIB									
-	-	-	+	&/+	-				N2	Stadiul IIIA									
-	-	-	-	-	-	+	&/+		N1	Stadiul IIA				IIB					
-	-	-	-	-	-	-	-	-	N0	Stadiul IA		IB		IIA		Stadiul IIB			
										T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	Tumoră primară (T)			
Metastaze (M):										≤2 m	>2 cm dar ≤3 cm	>3 cm dar ≤5 Cm	>5cm dar ≤7cm	>7cm	orice	a. diametru			
M1a: Invasie locală intratoracică: Revărsat pleural/pericardic malign; Noduli tumorali controlaterali.										Fără invazie proximal de bronhia lobară		Bronhia principală (≥2 cm distal de carină)		Bronhia principală (<2 cm distal de carină)		-	b. localizare endo-bronșică		
M1b: Boală diseminată (extratoracică): ficat, os, creier, glanda adrenală, etc.										Înconjurată de plămân sau pleura viscerală		Pleura viscerală		Perete toracic/diafragm/pleură mediastinală/pericardul parietal		Mediastin/cord/vase mari/trahee/esofag/corp vertebral/carină		c. invazia locală	
												Atelectazie/ pneumonită obstructivă ce se extinde la hil, dar care nu cuprinde întregul plămân		Atelectazie/ pneumonită obstructivă a întregului plămân; noduli tumorali separați în același lob		Noduli tumorali separați în cadrul plămânului ipsilateral, dar în alți lobi decât tumora primară		d. alte	

Figura 4. Stadializarea TNM a cancerului pulmonar ediția a 7-a

Stadializarea (clasificarea TNM) a NSCLC, SCLC și carcinoidului pulmonar (EDIȚIA a 7-a)	
T	tumoră primară
Tx	tumoră primară nu poate fi evaluată sau tumora este diagnosticată prin prezența celulelor maligne în spută sau aspirat bronșic, dar nu se vizualizează imagistic sau bronhoscopic
T0	fără evidența tumorii primare
Tis	carcinom <i>in situ</i>
T1	tumoră de dimensiuni ≤ 3 cm, înconjurată de plămân sau pleură viscerală, fără invazie tumorală extinsă dincolo de bronhia lobară la bronhoscopie (proximal)
T1a	tumoră cu diametru ≤ 2 cm
T1b	tumoră cu diametru > 2 cm, dar ≤ 3 cm
T2	tumoră cu diametru > 3 cm, dar < 7 cm sau tumoră cu oricare din următoarele caracteristici: <ul style="list-style-type: none"> • invadează bronhia principală, dar ≥ 2 cm distal de carină; • invadează pleura viscerală; • asociază atelectazie sau pneumonită obstructivă ce se extinde la hilul pulmonar, dar care nu cuprinde întregul plămân.
T2a	tumoră cu diametru > 3 cm, dar ≤ 5 cm
T2b	tumoră cu diametru > 5 cm, dar ≤ 7 cm
T3	tumoră cu diametru > 7 cm sau tumoră care invadează direct oricare din următoarele (inclusiv tumorile superioare „sulcus”): diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal sau tumoră care invadează bronhia principală la < 2 cm distal de carină, dar fără a invada carina sau asociază atelectazie sau pneumonită obstructivă a întregului plămân sau noduli tumorali separați în același lob
T4	tumoră de orice dimensiune care invadează oricare din următoarele: mediastin, cord, vase mari, trahee, nerv larigeu recurent, esofag, corp vertebral, carină sau noduli tumorali separați în lobi ipsilaterali diferiți
N	ganglioni limfatici regionali
Nx	ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	fără metastaze ganglionare limfatice
N1	metastaze în ganglionii limfatici peribronșici și/sau hilari ipsilaterali și intrapulmonari, incluzând implicarea prin extensie directă
N2	metastaze în ganglionii mediastinali și/sau subcarinali ipsilaterali
N3	metastaze în grupele ganglionare mediastinale, hilare controlaterale, scalenice ipsilateral sau controlateral, supraclaviculare
M	metastaze la distanță
M0	fără metastaze la distanță
M1	prezența metastazelor la distanță
M1a	noduli tumorali separați în lob controlateral, tumoră cu noduli pleurali sau revărsat pleural/pericardic malign
M1b	metastaze la distanță

Tabelul 6. Clasificarea TNM (Ediția a 7-a) a cancerului bronhopulmonar

Noua stadializare nu a schimbat evaluarea pacientului sau mijloacele de diagnostic, doar a crescut rolul PET-CT. Modificările implicate de noua stadializare sunt enumerate în **Tabelul 7**²¹.

Comparația clasificării TNM – ediția a 6-a și a 7-a		
Parametri	Ediția a 6-a	Ediția a 7-a
Tumoră ≤2 cm	T1	T1a
Tumoră >2 cm dar ≤3 cm	T1	T1b
Tumoră >3 cm dar ≤5 cm	T2	T2a
Tumoră >5 cm dar ≤7 cm	T2	T2b
Tumoră >7 cm	T2	T3
Noduli tumorali adiționali în același lob cu tumora primară	T4	T3
Noduli tumorali adiționali în alt lob, ipsilateral	M1	T4
Diseminare pleurală (revărsat pleural malign sau noduli pleurali separați)	T4	M1a
Metastaze intratoracice	M1	M1a
Metastaze extratoracice	M1	M1b
T2bN0M0	Stadiul IB	Stadiul IIA
T2aN1M0	Stadiul IIB	Stadiul IIA
T4N0-N1M0	Stadiul IIIB	Stadiul IIIA
Carcinom cu celule mici	Exclus	Inclus
Carcinoid pulmonary	Exclus	Inclus

Tabelul 7. Clasificarea TNM ediția a 6-a și ediția a 7-a – comparație

Carcinomul pulmonar cu celule mici, conform stadializării VALG, era clasificat în stadiul limitat sau extins (**Tabelul 8**).

Stadializarea Veterans Administration Lung Study Group (VALG) a carcinomului pulmonar cu celule mici
Stadiu limitat (echivalent cu stadiile IA-IIIa/B NSCLC) – boală inclusă într-un singur câmp de iradiere: <ul style="list-style-type: none"> • un hemitorace • mediastin • adenopatii supraclaviculare ipsilateral • fără revărsat pleural
Stadiu extins (echivalent cu stadiile IIIB-IV NSCLC): <ul style="list-style-type: none"> • dincolo de stadiul limitat al bolii

Tabelul 8. Stadializarea Veterans Administration Lung Study Group (VALG) a carcinomului pulmonar cu celule mici

1.2 Carcinomul pulmonar cu celulă mică

Deși descriptorii TNM nu sunt utilizați în mod obișnuit în practica clinică pentru stadializarea SCLC, recomandările actuale ale ediției a 7-a TNM pentru NSCLC trebuie aplicate și în cazul SCLC, întrucât stadiul bolii se corelează cu supraviețuirea și se constituie în factori de prognostic.

Supraviețuirea la 5 ani în carcinomul cu celule mici, conform studiului lui Vallières et al., a fost următoarea: 56% pentru stadiul IA, 57% pentru IB, 40% pentru IIA, 38% pentru IIB, 12%, pentru IIIA și 0% pentru IIIB²².

2. Stadializarea patologică TNM (pTNM)

Stadializarea patologică (pTNM) utilizează datele obținute prin analiza histopatologică a speciemenelor rezecate.

Aceeași clasificare se aplică atât stadializării clinice, cât și celei patologice.

Tumorile sincrone multiple sunt considerate tumori primare separate și sunt stadializate separat.

Sunt identificate cu ajutorul criteriilor propuse de Martini și Melamed²³ și anume: tumori multiple sincrone cu histologie diferită; tumori cu histologie identică situate în lobi diferiți, fără evidență de afectare extratoracică, de metastaze ganglionare mediastinale sau de metastaze la nivelul ganglionilor limfatici de drenaj comuni (de exemplu, afectarea ganglionilor interlobari în prezența tumorilor cu histologie identică, situate la nivelul lobilor superior și inferior drept).

Categoriile pT, pN și pM corespund categoriilor T, N și M.

Gradul histopatologic G:

- GX=Gradul nu poate fi evaluat;
- G1=Bine diferențiat;
- G2=Moderat diferențiat;
- G3=Slab diferențiat;
- G4=Nediferențiat.

3. Factorii de prognostic

Importanța prognostică a tipului histologic și a extinderii anatomice a bolii este unanim acceptată²⁴.

3.1 Factorii clinici

Statusul de performanță și severitatea simptomelor au importanță prognostică în cancerul pulmonar. Acești factori depind de extensia bolii sau de afecțiunile asociate care limitează tratamentul; de exemplu, complicațiile cardiace și pulmonare asociate cu vârsta înaintată și cu fumatul.

Statusul de performanță este definit cu ajutorul scalei ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Tabelul 9) sau Karnofsky. Pe scurt, pacienții ambulatori au o supraviețuire semnificativ mai mare comparativ cu cea a pacienților non-ambulatori¹³.

Grad	ECOG
0	Complet activ, capabil de performanțele anterioare, fără restricții
1	Restricții în activitatea fizică intensă, dar ambulator, capabil de activități fizice ușoare (activități casnice, muncă de birou)
2	Ambulator, capabil să se îngrijească, dar incapabil de activități fizice; stă < 50% din timp în pat
3	Capacitate limitată de autoîngrijire; stă > 50% din timp în pat
4	Incapabil de autoîngrijire; stă 100% din timp în pat
5	Decedat

Tabelul 9. Scala ECOG de evaluare a statusului de performanță

3.2 Factorii anatomici

Fiecare din componentele stadializării TNM și anume tumora primară, ganglionii limfatici regionali și prezența metastazelor au un efect profund asupra prognosticului. Prezența metastazelor, mai ales a sediilor multiple de metastazare, se asociază cu un prognostic nefavorabil.

3.3 Factorii biologici

Importanța leziunilor genetice și a altor aberații biologice în carcinogeneză este evidențiată de numeroase studii care au investigat rolul markerilor biologici ca indicatori ai prognosticului la pacienții cu neoplasm pulmonar (Tabelul 10).

Expresie genică aberantă: <ul style="list-style-type: none">• familia ras;• familia myc;• HER-2/neu;• p53.
Antigene asociate tumorii: <ul style="list-style-type: none">• antigene de grup sangvin;• antigenul 43-9F;• CA125;• antigenul asociat carcinomului scuamos (SCC-Ag).
Alți factori biologici: <ul style="list-style-type: none">• conținutul ADN al celulelor tumorale;• factori de creștere;• rata de proliferare tumorală (Ki67);• receptorul solubil pentru interleukina 2.

Tabelul 10. Noi factori de prognostic în NSCLC

V PROCEDURI DE STADIALIZARE

La evaluarea inițială vor fi realizate examenul clinic și testele biologice.

În funcție de rezultatele evaluării clinice, biochimie, bronhoscopie și CT (care ar putea ridica suspiciunea unor determinări secundare sau a unor sindroame paraneoplazice), se completează investigațiile paraclinice în vederea unei stadializări cât mai corecte.

De reținut!

Pentru stadializarea neoplasmului bronhopulmonar sunt obligatorii pentru toți pacienții bronhoscopia și CT-ul toracic și abdominal superior!

1. Evaluarea clinică – obligatorie la toți pacienții!

Caracteristicile specifice ale evaluării clinice pot fi utile unei stadializări cât mai exacte:

- disfonia indică interesarea nervului laringeu recurent;
- sindromul Claude Bernard-Horner indică, de obicei, extinderea tumorală cu compresia lanțului simpatic cervical și se caracterizează prin triada: ptoză palpebrală, mioză, enoftalmie, care apar de aceeași parte cu leziunea; triada clasică poate fi însoțită și de alte simptome, mai rare, ce aparțin sindromului Horner, precum anhidroză, pierderea reflexului cilio-spinal și flush;
- sindromul de venă cavă superioară (SVCS) este secundar invaziei tumorale, compresiunii sau trombozei intraluminale și indică stadiul N2/3 și/sau T4 de boală;
- limfadenopatia mediastinală indică, de obicei, stadiul N3 – confirmat prin examen imunocitochimic sau histopatologic: aspirație ganglionară transbronșică cu ac fin ghidată ecoendoscopic (EUS-FNA) sau mediastinoscopie;
- nodulii cutanați pot fi metastaze (M1b);
- hepatomegalia (evaluată imagistic)²⁵;
- durerea osoasă (evaluare prin radiografie/scintigrafie osoasă/PET-CT);
- sindroamele paraneoplazice asociate cu cancerul pulmonar^{1,25} (**Tabelele 11, 12, 13**).

De reținut!

Sindroamele paraneoplazice nu reprezintă metastaze și nu contraindică intervenția chirurgicală!

Sindroame paraneoplazice care pot fi asociate cu cancerul pulmonar 1,9

Anorexia, scăderea în greutate, cașexia.

Anemia.

Hipocratismul digital.

Osteoartropatia pulmonară hipertrofică (HPOA – Hypertrophic Pulmonary OsteoArthropathy).

Sindroame endocrine:

- Sindromul de hipersecreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Hypersecretion);
- Sindromul Cushing (ACTH – AdrenoCorticoTropic Hormone);
- Hipercalcemia (PTH – ParaThyroid Hormone) – pot fi date de metastazele osoase.

Neuromiopatii: <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periferică; • Sindromul cerebelos; • Encefalopatia; • Miopatia proximală; • Polimiozita; • Dermatomiozita; • Sindromul Eaton-Lambert^(H).
Vasculare: <ul style="list-style-type: none"> • Tromboflebita migrans; • Endocardita non-bacteriană.

 Tabelul 11. Sindroame paraneoplazice care pot fi asociate cu cancerul pulmonar⁹

Sindroame	Frecvență (%)	Comentarii
Endocrine		
Hipersecreția de hormon antidiuretic	5-10	exclusiv cu SCLC
Factorul atrial natriuretic	?	-
ACTH ectopic	3-7	cel mai frecvent în SCLC
Hipercalcemia	10	cel mai frecvent în carcinomul scuamos frecvent în carcinomul cu celule mari
Ginecomastia	6	fără manifestări clinice semnificative
Alți hormoni	-	
Neurologice		
Sindromul Eaton-Lambert	6	exclusiv cu SCLC
Neuropatia senzitivă subacută	rară	exclusiv cu SCLC
Degenerescenta cerebeloasă 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 hipertrofică	<10	mai frecvent în adenocarcinom
Acanthosis nigricans	rară	-
Dermatomiozita	rară	-
Hematologice		
Endocardita trombotică non-bacteriană	neobișnuită	mai frecventă în adenocarcinom
Tromboflebita migratorie	neobișnuită	mai frecventă în adenocarcinom
Coagulopatii	10-15	-
Renale		
Glomerulonefrite	rar	-
Sindrom nefrotic	rar	-

 Tabelul 12. Manifestările paraneoplazice ale cancerului pulmonar⁹

H Boală autoimună rară caracterizată prin slăbiciune musculară la nivelul extremităților, urmare a formării pato-logice de autoanticorpi împotriva canalelor de calciu voltaj-dependente de la nivelul joncțiunii neuromusculare; este considerată paraneoplazică în 60% din cazuri, cel mai adesea apărând în neoplasmul bronho-pulmonar.

Manifestări clinice sistemice	Frecvența (%)	
	SCLC	NSCLC
Anorexie	30	30
Scădere ponderală (>5% din greutatea corporală în ultimele 3-6 luni)	35-52	45-52
Astenie	23-42	35
Febră	11-15	7-16
Anemie	11-15	16-20

Tabelul 13. Manifestările clinice sistemice ale CBP⁹

2. Bronhoscopia

Se efectuează la toți pacienții!

Bronhoscopia permite diagnosticul anatomopatologic și oferă de asemenea informații pentru stadializarea cancerului bronhopulmonar²⁶:

- diferențierea T4/T3/T2 la nivelul căilor aeriene: invazia carinei sau a bronhiilor principale sau la nivelul uneia sau a mai multor bronhii lobare/segmentare;
- decelarea leziunilor endobronșice nedetectate radiologic (radiografie sau CT torace);
- prelevarea de probe din ganglionii mediastinali (aspirație cu acul transbronșic/transtraheal ghidată ecografic):
 - rezultatul pozitiv este semnificativ – infiltrarea ganglionară permițând stadializarea corectă (N2);
 - rezultatul negativ – nu infirmă interesarea ganglionară.

Sensibilitatea bronhoscopiei este mare în cazul tumorilor endobronșice și mică pentru leziunile periferice <2 cm în diametru (se recomandă utilizarea altor tehnici de recoltare: biopsie/brosaj transbronșic ghidate fluoroscopic, LBA, endoscopia ultrafină); în cazul celor din urmă se recomandă folosirea EBUS²⁷.

2.1 Prelevarea endoscopică a probelor citologice/histologice în leziunile endobronșice și de vecinătate – tehnici utilizate:

2.1.1 Biopsia cu forceps (pensă)²⁸:

- vizualizare directă;
- leziune centrală, vizibilă la bronhoscopie;
- sensibilitate:
 - 50-92% pentru leziunile centrale;
 - doar 55% pentru leziunile submucoase²⁹.

2.1.2 Lavaajul bronșic (aspiratul bronșic):

- instilare de soluție salină în arborele traheo-bronșic;
- acuratețe diagnostică: 28-90% pentru leziuni endobronșice vizibile³⁰.

2.1.3 Brosajul bronșic (periaj):

- probe pentru examenul citologic³¹;
- leziune centrală, vizibilă la bronhoscopie^{32,33};
- acuratețe: 23-92%, în mod special pentru leziunile difuze³⁴⁻³⁶.

2.1.4 Lavajul bronhiolo-alveolar (LBA):

- afecțiuni pulmonare periferice;
- metodă minim invazivă de prelevare a unor eșantioane ce conțin celule libere și material acelar de la suprafața epitelului respirator distal;
- oferă informații esențiale pentru diagnosticul și monitorizarea proceselor neoplazice, imunologice, inflamatorii și infecțioase care au loc la nivel alveolar;
- acuratețe diagnostică 28-70%³⁷.

2.1.5 Puncția Aspirativă Transbronșică (Transbronchial Needle Aspiration – TBNA):

- îmbunătățită cu ecografia transbronșică cu sonda lineară (EBUS-TBNA) (vezi 2.2 și 2.3.1).

2.1.6 Puncția-Biopsie Pulmonară Transbronșică:

- îmbunătățită cu ecografia transbronșică cu sonde mici (vezi 2.2 și 2.3.1)³⁸.

2.1.7 Puncția Aspirativă Transesofagiană:

- îmbunătățită cu ecografia transesofagiană (EUS-FNA) (vezi 2.3.2).

2.2 Prelevarea endoscopică a probelor citologice/histologice în cancerul pulmonar – termeni utilizați:

Puncția Ganglionară Transbronșică Fin Aspirativă (*Transbronchial Lymphnode Aspiration – TBNA*) – aspirația ganglionară transbronșică cu ac fin³⁹:

- este necesar CT prealabil pentru localizarea ganglionilor patologici;
- puncție ganglionară transbronșică simplă, fără ecoendoscop;
- sensibilitatea este de 15-73%;
- riscuri considerabile – sângerarea⁴⁰.

Ecobronhoscopia cu puncție fin aspirativă (*EndoBronchial Ultrasonography with Transbronchial Lymphnode Aspiration – EBUS-TBNA*) – aspirația ganglionară cu ac fin, transbronșică, ghidată prin ecoendoscop⁴¹:

- EBUS radială:
 - după vizualizare ecografică se extrage sonda și se introduce acul;
 - prelevarea probei prin ghidaj ecobronhoscopic;
 - extrem de utilă pentru leziunile periferice^{42,43} (vezi 2.3.1).
- EBUS liniară:
 - sonda este inserată pe același canal de lucru cu prelevare în timp real;
 - sensibilitate pentru invazia mediastinală a unui cancer pulmonar >94%, specificitate 100%⁴⁴.

Endoscopia Ultrasonografică (*Endoscopic Ultrasound with Fine Needle Aspiration – EUS-FNA*) – puncția ganglionară transesofagiană fin aspirativă ghidată prin ecoendoscop⁴³:

- sensibilitate pentru invazia mediastinală a unui cancer pulmonar >95%, specificitate 100%⁴⁵ (vezi 2.3.2).

2.3 Ultrasonografia transbronșică și transesofagiană

Mediastinul reprezintă o regiune anatomică închisă, iar investigarea la acest nivel este dificilă, în special din cauza prezenței structurilor vitale (cord, aortă, artere pulmonare etc.). Diagnosticarea diferitelor afecțiuni mediastinale apelează frecvent la metode invazive, cu viză chirurgicală.

Recent, metodele invazive de prelevare a țesuturilor pentru examen histopatologic (toracotomie, mediastinoscopie) au fost treptat înlocuite în centrele de referință de metode minim invazive de ti-

pul endoscopiei ultrasonografice transesofagiene sau transbronșice. Combinarea celor două tehnici realizează o „mediastinoscopie medicală” completă, deoarece permit evaluarea mediastinului anterior și posterior, prin detecția, caracterizarea și stadializarea formațiunilor tumorale mediastinale, inclusiv prin utilizarea puncției fine aspirative ghidate ecoendoscopic⁴⁶. Aceste două proceduri minim invazive permit astfel obținerea unui diagnostic tisular al formațiunilor mediastinale primare sau secundare, atât benigne, dar și maligne, procedurile având un impact clinic semnificativ prin modificarea algoritmilor de evaluare a pacienților cu afecțiuni mediastinale⁴⁷.

Pentru cancerul bronhopulmonar, procedurile sunt extreme de utile pentru că permit diagnosticul (în special prin efectuarea puncției fine aspirative ghidate ecoendoscopic sau ecobronhosopic), dar și stadializarea non-chirurgicală a mediastinului (stadiul T4 și N2), respectiv a ficatului, ganglionilor abdominali (trunchi celiac etc.) și suprarenalei stângi (M1)⁴⁸.

2.3.1 Endobronhosopia ultrasonografică (EBUS-TBNA) – caracteristici

Reprezintă o metodă imagistică complexă care combină ecografia și bronhosopia, folosind un transductor ultrasonografic miniaturizat plasat în capătul unui bronhoscop⁴¹, pentru vizualizarea structurilor adiacente sau de la nivelul peretelui traheal sau bronșic⁴² (vezi și 7.3.1).

Se obțin astfel imagini ecografice de înaltă rezoluție și informații suplimentare despre tumorile bronhopulmonare, adenopatii, vasele și fluxul sangvin (prin folosirea modului Doppler)^{44,49}.

Există mai multe tipuri de ecobronhoscoape: radial și liniar.

a. Ecobronhoscopul cu sondă radială

Permite obținerea unei imagini de 360° a pereților căilor respiratorii și a structurilor din jur, având avantajul esențial de a vizualiza structura pereților căilor respiratorii în detaliu⁴³.

Reprezintă o tehnică extrem de utilă pentru vizualizarea leziunilor periferice, având posibilități superioare de caracterizare datorită rezoluției ecografice mari și a folosirii modului Doppler color sau power Doppler⁵⁰.

Are însă dezavantajul de a nu permite efectuarea puncției fine aspirative în timp real prin ghidaj eco-bronhosopic, deoarece imaginea ultrasonografică este perpendiculară pe axul lung al ecobronhoscopului (similară imaginilor CT) și nu se pot vizualiza accesoriile trecute prin canalul de biopsie⁵⁰.

b. Ecobronhoscopul cu sondă liniară

Are avantajul efectuării puncției fine aspirative în timp real, deoarece imaginea ultrasonografică este în axul lung al ecobronhoscopului, permițând astfel vizualizarea accesoriilor trecute prin canalul de biopsie.

Acul de puncție fine aspirativă este inserat pe canalul de biopsie, fiind vizualizat în planul imaginii ecografice, realizându-se o prelevare în timp real și diminuând astfel complicațiile prin evitarea vaselor sanguine⁵¹.

EBUS reprezintă metoda de elecție în diagnosticarea mediastinului antero-superior. Stațiile ganglionare investigate prin EBUS sunt stațiile 1, 2, 3, 4, 7, 10, 11 (**Figura 5**)⁴⁴.

Avantajele folosirii EBUS⁵² în diagnosticarea și stadializarea cancerului bronhopulmonar sunt:

- tehnică minim invazivă care nu presupune incizia pielii;
- combină diagnosticarea și stadializarea într-o singură metodă, eliminând procedurile adiționale;
- poate identifica invazia neoplazică precoce a ganglionilor;
- este o metodă mai sigură și mult mai ieftină decât procedurile chirurgicale;
- recuperarea este rapidă⁵³.

De reținut!

EBUS este indicată pentru diagnosticul de rutină și stadializarea cancerului bronhopulmonar în următoarele circumstanțe:

- tumori cu localizare centrală;
- stadializarea ganglionilor mediastinali și abdominali;
- evaluarea răspunsului la chimioterapie sau radioterapie;
- diagnosticarea recurențelor după tratamentul chirurgical sau non-chirurgical;
- determinarea curabilității actului chirurgical.

2.3.2 Endoscopia ultrasonografică (EUS-FNA) prezintă următoarele caracteristici:

- reprezintă o metodă imagistică complexă care combină ecografia și endoscopia, folosind un transductor ultrasonografic plasat în capătul unui endoscop, pentru vizualizarea structurilor adiacente sau de la nivelul peretelui tubului digestiv (vezi și 7.3.1);
- se obțin astfel imagini ecografice de înaltă rezoluție și informații suplimentare despre tumorile mediastinale, limfoganglionii mediastinali, vasele și fluxul sanguin⁴⁹ (prin folosirea modului Doppler) etc;
- permite vizualizarea și accesul la nivelul stațiilor ganglionare: paratraheale superioare și inferioare stângi (2 L și 4 L), ferestrei aorto-pulmonare (5), subcarinal (7), paraesofagian (8) și de la nivelul ligamentului pulmonar (9);
- permite evaluarea glandei suprarenale stângi, a lobului stâng hepatic și a ganglionilor celiaci care reprezintă sedii frecvente de metastazare a CBP⁵⁴;
- există mai multe tipuri de ecoendoscoape (radiale, liniare și miniprobe), explorarea fiind inițial utilizată în afecțiuni digestive, dar extinsă apoi la nivelul mediastinului, datorită rezoluției mari și complicațiilor reduse comparativ cu alte tehnici invazive de tipul mediastinoscopiei sau toracotomiei⁵¹.

a. Ecoendoscopul cu sondă radială

Permite evaluarea structurilor abdominale sau mediastinale, prin vizualizarea ultrasonografică în plan perpendicular pe axul endoscopului, cu obținere de imagini similare ca proiecție cu imaginile CT⁵⁵.

Metoda are astfel avantajul unei curbe de învățare relativ mai scurte, dar are dezavantajul major de a nu permite efectuarea puncției fin aspirative sub ghidaj ecoendoscopic în timp real⁵⁰.

b. Ecoendoscopul cu sonda liniară

Permite evaluarea structurilor abdominale sau/și mediastinale prin vizualizarea ultrasonografică în plan longitudinal pe axul ecoendoscopului, implicit cu vizualizarea ecografică a accesoriilor care trec prin canalul de biopsie al ecoendoscopului⁵⁶.

Tehnica permite obținerea de probe tisulare pentru examen citologic sau microhistologic (prin puncție fin aspirativă – FNA sau puncție cu ac histologic de tip trucut – TCB)^{57,58}.

Folosirea tehnicii ROSE⁽¹⁾ presupune prezența în sala de examinare a unui citopatolog care verifică dacă proba prelevată este adecvată, precum și malignitatea⁵³. Poate crește astfel acuratețea, în special prin creșterea sensibilității și a valorii predictiv negative⁵⁹.

Ecoendoscopia reprezintă metoda de elecție pentru investigarea mediastinului posterior. Avantajele EUS includ:

- accesul la nivelul stației ganglionare 5 este un mare avantaj (evaluarea acestei stații revenea tradițional mediastinotomiei paramediene Chamberlain);

I ROSE – rapid on site evaluation.

- biopsia formațiunilor secundare din lobul stâng hepatic și a glandei suprarenale stângi (glanda suprarenală dreaptă este mai puțin accesibilă)^{47,60};
- pot fi ușor investigați ganglionii celiaci (studii recente descriu prezența metastazelor la nivelul ganglionilor celiaci în 11% din cancerele bronhopulmonare)⁶⁰.

Ganglionii mediastinali (N2):

Ganglionii din mediastinul superior:

1. Mediastinal superior;
2. Paratraheal superior;
3. Pre și retro-traheal;
4. Paratraheal inferior (inclusiv azygos).

Ganglionii aortici:

1. Subaortic (fereastra aorto-pulmonară);
2. Paraaortic (aorta ascendentă).

Ganglionii din mediastinul inferior:

1. Subcarinal;
2. Paraesofagian (sub carină);
3. Ligamentul pulmonar.

Ganglionii regionali (N1):

1. Hilar;
2. Interlobar;
3. Lobar;
4. Segmentar.

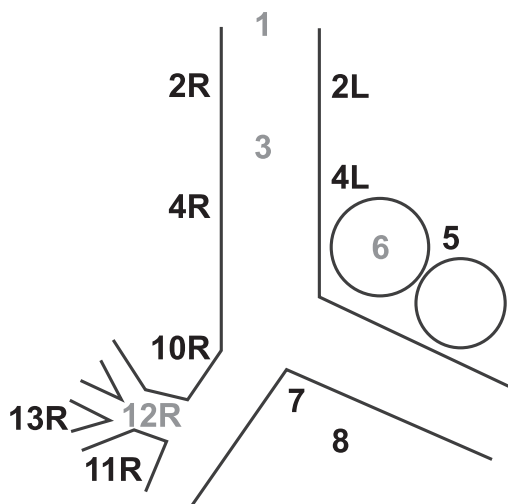


Figura 5. Clasificarea ganglionilor regionali (pentru stadializarea cancerului bronhopulmonar adaptată după schema Finbarr și colab.)¹

De reținut!

Bronhoscopia ultrasonografică (EBUS) este o tehnică relativ nouă care poate stabili exact afectarea ganglionară și preleva probe din stațiile paratraheală și subcarinală.

În mod similar, endoscopia ultrasonografică (EUS) transesofagiană poate facilita prelevarea de probe din stațiile ganglionare mediastinale: paratraheale stângi, subcarinal, de la nivelul ligamentului pulmonar și din fereastra aorto-pulmonară.

De reținut!

Indicațiile EUS-FNA în patologia mediastinală cuprind:

- diagnosticul tumorilor mediastinale (inclusiv ganglioni);
- stadializarea cancerului bronhopulmonar;
- diagnosticul leziunilor secundare (metastaze) hepatice, suprarenaliene sau ganglionare;
- diagnosticul ascitei sau lichidului pleural.

3. Computer tomografia (CT) torace-abdomen superior-cranium

Examenul CT oferă informații importante pentru stadializare, descrierea detaliată a leziunii primare și a leziunilor satelite (metastaze, inclusiv ganglionare) (**Tabelul 14**).

Format de descriere a rezultatului CT în cancerul bronhopulmonar
<p>Leziunea primară:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dimensiuni; • localizare – pulmon, lob, segment; • implicarea pleurei viscerale și a scizurilor; • invazia mediastinului, peretelui toracic, diafragmului; • afectarea endobronșică și a carinei; • atelectazia.
<p>Leziunile satelite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • în cadrul aceluiași lob; • în cadrul aceluiași plămân; • controlateral pulmonar.
<p>Leziunile ganglionare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stația ganglionară implicată (vezi Figura 5); • dimensiunea ganglionilor implicați (<1 cm – frecvent reactive; >2cm – frecvent infiltrate patologic).
<p>Metastazele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hepatice; • suprarenale; • pulmonare controlateral; • osoase, tegumentare etc.

Tabelul 14. Format de descriere a rezultatului CT în cancerul bronhopulmonar¹

De reținut!

CT cerebral trebuie efectuat:

- dacă există cefalee sau alte simptome sau semne neurologice inexplicabile;
- pentru adenocarcinomul într-un stadiu mai mare decât T1N1, în cazul în care este luată în considerare intervenția chirurgicală.

De reținut!

Toți pacienții trebuie să aibă CT de torace și abdomen superior ce evaluează glandele suprarenale.

Vechimea CT-ului la momentul intervenției chirurgicale nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

CT cerebral detectează metastaze cerebrale la 3% dintre pacienții asimptomatici^{1,15!}

3.1 CT spiral cu doze scăzute de radiații

În ultimii ani, eforturile au fost concentrate spre validarea unei metode de screening radio-imagistic care să permită diagnosticul precoce al neoplasmului pulmonar. În acest sens, studiile efectuate la pacienții cu risc au dovedit că CT spiral cu doze scăzute de radiație poate fi util în detecția precoce a CBP cu

scăderea mortalității. Totuși ghidurile actuale nu recomandă pentru moment această modalitate de diagnostic în screening, ci doar în scop de cercetare^{61,62}.

3.2 Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) (pacienți selecționați)

Celulele canceroase pulmonare au de obicei o mare aviditate pentru fluoro-dezoxi-glucoză (FDG), utilizată în scanarea PET.

Oferă informații pentru diagnosticul precoce al cancerului pulmonar.

În ultimul timp, scanarea PET-CT⁶³ joacă un rol important în protocolul pre-operator la pacienții candidați pentru chirurgie curativă și în protocolul oncologic și de radioterapie radicală⁽⁷⁾.

De reținut!

Informațiile furnizate de PET-CT au rol esențial în vederea tratamentului curativ (intervenție chirurgicală sau radioterapie radicală) în următoarele situații:

- posibili noduli intra-pulmonari secundari;
- mase mediastinale, care nu sunt ușor accesibile prin mediastinoscopie/ mediastinotomie;
- alte leziuni inaccesibile.

3.3 Tomografia optică coerentă – vezi cap. VI, pct. 3

4. Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

4.1 RMN cerebral (pacienți selecționați)

RMN-ul este mult mai sensibil decât CT pentru detectarea metastazelor cerebrale precoce și ar trebui efectuat când CT cerebral este negativ, dar tabloul clinic sugerează posibile metastaze cerebrale.

4.2 RMN toracal (pacienți selecționați)

RMN-ul este superior examenului CT pentru detectarea invaziei directe a tumorii primare în structurile adiacente precum peretele toracic, diafragm, mediastin, baza gâtului, și ar trebui efectuat la pacienții selectați la care se are în vedere o intervenție chirurgicală cu viză curativă.

4.3 RMN abdominal superior (pacienți selecționați)

RMN-ul este superior CT-ului în diferențierea metastazelor mici suprarenaliene de adenoamele benigne. Trebuie efectuat dacă CT indică o tumoră de suprarenală care necesită detalii suplimentare pentru precizarea etiologiei.

J PET-CT (Positron emission tomography – computed tomography, tomografia computerizată cu emisie de pozitroni) este o metodă imagistică ce combină tomografia computerizată clasică (CT) cu tomografia cu emisie de pozitroni (PET), realizând într-o singură sesiune imagini suprapuse din ambele tehnici. Imaginea funcțională obținută prin PET, o descriere a distribuției spațiale a activității metabolice sau biochimice se completează deci cu imagini obținute prin CT, care oferă precizie anatomică. Reconstrucția bi- sau tridimensională a imaginilor este de asemenea posibilă, fiind funcție a unui software și sistem de control comun. Accesibilitatea PET-CT nu este foarte mare datorită dificultății obținerii și costului ridicat necesar pentru producția și transportul substanțelor radiofarmaceutice folosite, care au de obicei un timp de viață foarte scăzut (de pildă, timpul de înjumătățire al fluorinei 18, radiotrasorul din fluorodeoxiglucosa, FDG, folosită pentru a urmări metabolismul glucozei, este de doar două ore). Producerea lui necesită un ciclotron și o linie de producție de substanțe radiofarmaceutice.

5. Ultrasonografia

5.1 Ultrasonografia toracică

Ajută la evaluarea în timp real al tumorilor pulmonare periferice, pleureziilor neoplazice, metastazelor pleurale sau ale cutiei toracice, ajutând la stadializarea cancerului bronhopulmonar⁶⁴.

Tumorile maligne pot fi diferențiate de cele benigne prin caracteristicile vasculare (Doppler), caracteristicile la ecografia cu substanță de contrast⁶⁵.

Totodată este de foarte mare ajutor prin ghidarea biopsiilor sau drenajului pleural când e necesar. Cu ghidaj ecografic se poate efectua puncție fin aspirativă sau biopsie din leziunile pulmonare, pleurale, ale peretelui toracic, adenopatiilor de la nivelul gâtului, foselor supraclaviculare sau mediastinului. Câteva studii efectuate până în prezent au raportat rezultate comparative pentru biopsia pleurală ghidată tomografic sau ecografic în boli neoplazice sau boli pulmonare, mediastinale sau pleurale⁶⁶.

5.2 Endoscopia ultrasonografică – vezi capitolul II, pct.2.3.1. și 2.3.2.

5.3 Ultrasonografia abdominală

Ecografia abdominală permite evidențierea metastazelor hepatice și suprarenaliene; efectuarea ecografiei cu substanța de contrast (SonoVue^(K)) în leziunile focale hepatice este considerată egalul tomografiei abdominale cu substanță de contrast și este similară cu RMN-ul cu Gadolinium⁶⁷. De asemenea, ultrasonografia abdominală poate ghida biopsierea formațiunilor hepatice sau suprarenaliene⁶⁸.

6. Scintigrafia osoasă (pacienți selecționați)

Scintigrafia osoasă este aproape întotdeauna negativă când nu există nicio durere osoasă și biochimia osoasă (calciu seric, fosfataza alcalină) este normală.

De reținut!

Scintigrafia osoasă trebuie efectuată:

- dacă este prezentă durerea osoasă;
- dacă biochimia osoasă este anormală.

7. Diagnostic citopatologic/histopatologic în cancerul pulmonar

Examenul citologic la nivelul aparatului respirator se efectuează din următoarele produse: spută (spontană sau provocată), aspirat și lavaj bronșic, broșaj bronșic, aspirat transbronșic/transparietal și lichid pleural.

7.1 Citologia sputei

Examenul citologic al sputei oferă o imagine de ansamblu a căilor aeriene, având o sensibilitate mai mare pentru leziunile centrale; este o metodă puțin costisitoare și nu este limitată de starea generală alterată a bolnavului, putând fi repetată până la precizarea diagnostică⁶⁹.

Citologia negativă nu trebuie să elimine diagnosticul de cancer bronhopulmonar în cazurile cu suspiciune clinico-radiologică.

K SonoVue este un produs medicamentos care conține ca substanță activă hexafluorura de sulf.

Limitele examinării citologice ale sputei sunt date de procesele infiltrative din profunzimea pereților bronșici, cu mucoasă intact prezervată, și de obstrucția totală a bronhiei de drenaj printr-un dop mucopurulent, când exfolierea de celule tumorale este minimă sau absentă⁷⁰. De asemenea, absența unui citolog cu experiență poate constitui o altă cauză de limitare a metodei.

În cazul obiectivării unui NSCLC prin citologia sputei, acest rezultat poate fi acceptat cu un grad înalt de certitudine. Nu este recomandat screening-ul prin examene citologice ale unor spute seriate⁷¹.

7.2 Citologia prin aspirație pleurală. Biopsia pleurală

În cazul în care lichidul pleural este prezent, puncția aspirativă și biopsia pleurală sunt esențiale în diferențierea pleureziei maligne de cea benignă.

Dacă pleurezia este clinic manifestă, puncția pleurală cu sau fără biopsie (ori de câte ori este posibil trebuie efectuată biopsia pleurală!) poate fi realizată în cursul aceleiași internări/evaluări în care se efectuează și bronhoscopia diagnostică⁷².

Diagnosticul diferențial între carcinomul cu celulă mică și cel cu celulă mare prin citologie este acceptabil²⁷.

De reținut!

Revărsatul pleural la un pacient cu neoplasm bronhopulmonar trebuie documentat ca fiind de etiologie malignă, mai ales când prezența revărsatului are impact direct asupra prognosticului bolnavului și managementului terapeutic al cazului.

Trebuie excluse și alte potențiale etiologii ale pleureziei (pneumonie, embolie, hipoproteinemie, obstrucție limfatică).

Revărsatul pleural mic poate fi puncționat când are mai mult de un centimetru grosime (cca 200 ml), sub ghidaj ecografic sau CT⁷³.

Pentru pleureziile medii-mari ghidajul ecografic nu este neapărat necesar, dar poate ajuta la alegerea locului de puncție, mai ales în cazul pleureziilor închistate, evitându-se accidente minore precum sângerarea datorată penetrării cu acul a unor vase de sânge intercostale⁶⁹.

Citologia ca metodă diagnostică a etiologiei maligne a unui revărsat pleural are o sensibilitate de cca 62%.

De reținut!

În cazul revărsatelor pleurale cantitativ foarte mici, pentru creșterea sensibilității diagnostice se recomandă:

- ghidare în funcție de caracteristici ecografice sau CT (nodularități și îngroșări pleurale)⁴⁰.
- toracoscopia/pleuroscopia video-asistată, toracotomia (cu asumarea riscurilor unei intervenții chirurgicale, dar cu o sensibilitate mult mai mare - 90%).
- PET-CT-ul (sensibilitate de cca 97%)⁴¹.

7.3 Diagnosticul de țesut

7.3.1 Adenopatii mediastinale

În cazul în care este luată în considerare intervenția chirurgicală, dar examenul CT arată posibila interesare a ganglionilor limfatici mediastinali, este necesară prelevarea de probe pentru a diferenția leziunile maligne de cele benigne (**Figura 4**)⁷⁴.

Modalitățile care permit stadializarea ganglionilor mediastinali sunt prezentate în ordinea descrescătoare a caracterului invaziv în **Tabelul 15**.

Metodă	Avantaje	Dezavantaje
Toracotomia	- permite rezecția tumorii dacă este indicată intervenția chirurgicală	- este metoda cea mai invazivă cu risc crescut de mortalitate - toracotomia exploratorie reprezintă eșecul investigațiilor preoperatorii
Toracosopia	- permite evaluarea tuturor stațiilor ganglionare mediastinale și lobectomia dacă aceasta este necesară (indicație de elecție pentru stadiul I de boală)	- este o metodă mai invazivă comparativ cu mediastinoscopia
Mediastinoscopia cervicală	- încă este considerată «gold standard» (în caz de EUS, EBUS negative), excelentă pentru stațiile 1, 2D, 2S, 4D, 4S, 7, 3P - în varianta extinsă permite biopsia stației 6	- este o metodă invazivă care nu permite diagnosticarea tuturor stațiilor ganglionare mediastinale – 5, 8 și 9 nu sunt accesibile
VAMLA ^(L) ; TEMLA ^(M)	«supermediastinoscopii» - permit biopsierea sau chiar limfadenectomia mediastinală bilaterală, inclusiv a stației 8	- stația 9 nu este accesibilă - metode mai invazive, cu curbă de învățare mai mare, necesită chirurghi experimentați
Mediastinotomia parasternală stângă	- permite accesul la nivelul stațiilor ganglionare 5 și 6	- este o metodă invazivă cu aplicații limitate
Bronhoscopia cu puncție aspirativă transbronșică oarbă –TBNA	- mai puțin invazivă decât celelalte metode Vezi – 2.1.5 și 2.2.	- are un randament relativ scăzut, cu risc crescut de sângerare
EBUS-TBNA	- permite vizualizarea directă a stațiilor ganglionare; este complementară EUS: acoperă stațiile ganglionare 2D și 4D care sunt dificil de investigat cu ajutorul EUS. Vezi – 3.1. și 2.3.2.	- mai invazivă decât EUS - nu poate accesa stațiile ganglionare 5 și 8 - complicații și costuri reduse - asociată cu EUS scade indicația de mediastinoscopie la 9-10%!
EUS-FNA	- este cea mai puțin invazivă metodă, folosește esofagul pentru accesul la ganglionii mediastinali; este o metodă excelentă pentru stațiile ganglionare 5, 7, 8, 2S și 4S și ganglionii celiaci. Vezi – 2.3.1. și 2.3.2	- nu poate accesa stațiile ganglionare paratraheale drepte (2D și 4D). - complicații și costuri reduse - asociată cu EBUS scade indicația de mediastinoscopie la 9-10%!

Tabelul 15. Metode de stadializare a ganglionilor mediastinali

Mediastinoscopia permite accesul la stațiile ganglionare limfatice din mediastinul superior (1, 2R, 2L, 3P, 4R și 4L) și de la nivelul stației 7 (subcarinare).

Mediastinotomia(scopia) stângă anterioară poate permite accesul la stațiile 5 (fereastra aorto-pulmonară) și 6 (supra-aortic).

EBUS-TBNA și EUS-FNA sunt tehnici complementare:

- EBUS este eficientă la nivelul mediastinului antero-superior;
- EUS oferă un randament crescut la nivelul mediastinului postero-inferior;
- stațiile ganglionare 2D și 4D și stația 3A sunt greu accesibile sau imposibil de vizualizat prin intermediul EUS;
- stațiile 5 și 8 nu pot fi biopsiate prin intermediul EBUS;
- împreună, EUS și EBUS acoperă investigarea întregului mediastin (exceptând stația 6), prin combinarea celor două metode realizându-se o stadializare completă.

L Video-assisted mediastinal lymphadenectomy.

M Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy.

De reținut!

Asocierea EBUS-TBNA + EUS-FNA scade indicația de mediastinoscopie la 9-10%^{1,81,85}

Investigarea ganglionilor mediastinali începe cu aspirația transbronșică/transesofagiană cu ac fin în cadrul tehnicilor de tip EBUS/EUS. Dacă rezultatul este pozitiv se exclude indicația de mediastinoscopie; rezultatele negative conduc obligatoriu la efectuarea mediastinoscopiei (**Figura 6**).

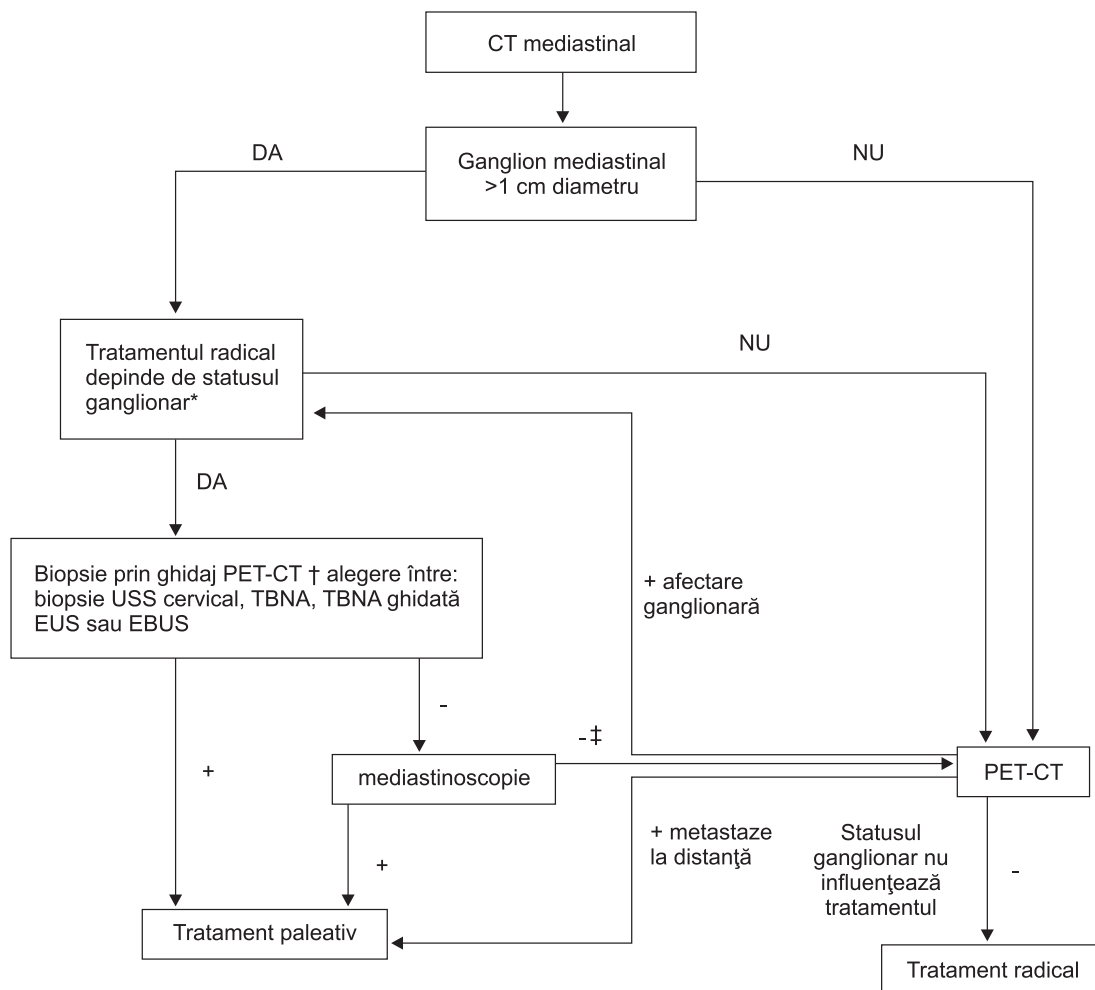
De reținut!

TBNA ghidată ecografic necesită medici cu o experiență amplă în tehnica bronhoscopiei.

În România există laboratoare de bronhoscopie cu personal medical format pentru tehnica EBUS-TBNA în centre de referință din Europa.

Deficiențele financiare au împiedicat până în acest moment achiziția aparatului necesare aplicării metodei pentru stadializarea cancerului pulmonar în practica medicală curentă românească.

Este imperios necesar ca EBUS-TBNA și EUS-FNA să intre urgent în protocolul de evaluare din România al pacientului cu cancer pulmonar, deoarece ecografia endoscopică este o metodă minim invazivă, cu complicații și costuri extrem de reduse, comparativ cu metodele chirurgicale, dar cu beneficii diagnostice majore.



*dacă un ganglion pozitiv ar exclude sau modifică tratamentul radical.

†Echipa multidisciplinară poate alege în caz de PET-CT pozitiv, între diferitele opțiuni de prelevare ganglionară: USS cervical, TBNA, EBUS-TBNA, EUS-FNA

‡ PET-CT nu mai e necesar dacă a făcut parte din investigațiile anterioare
EBUS=bronhoscopia cu ultrasunete.

EUS=endoscopia esofagiană cu ultrasunete.

FDG=2fluro-dezoxi D glucoză.

PET=tomografie cu emisie de pozitroni.

TBNA=aspirație cu ac transbronșică.

USS=ecografie.

Figura 6. Proceduri utilizate pentru stadializarea ganglionilor mediastinali¹⁸

7.3.2 Tumori periferice

Se efectuează aspirație transtoracică pe ac ghidată CT sau ecografic în caz de tumori periferice.

Sensibilitatea metodei este mare în diagnosticul de malignitate, mai ales în cazul tumorilor care depășesc 2 cm în diametru⁴⁴.

7.4 Teste imunohistochimice

Se recomandă teste imunohistochimice pentru:

- diagnosticul diferențial între adenocarcinoame și mezoteliome pleurale;
- imposibilitatea diferențierii între tumorile cu celulă mică și mare;
- diferențiere între adenocarcinomul cu componentă de carcinom bronșioalo-alveolar și carcinomul bronșioalo-alveolar pur;
- diagnosticul diferențial între tumora primară și metastază⁷⁵.

VI FORME PARTICULARE DE CANCER PULMONAR

1. Nodulul pulmonar solitar

Nodulul pulmonar solitar (NPS) este o noțiune radiologică ce definește o opacitate nodulară de sub 3 cm, încercuită de parenchim pulmonar normal și care nu este asociat cu alte anomalii toracice (adenopatii mediastinale sau hilare, atelectazie sau pleurezie). Este descoperit deseori incidental și pune probleme legate de originea sa benignă sau malignă⁷⁶.

Pacientul diagnosticat cu NPS trebuie informat despre posibilitățile etiologice ale acestuia și riscurile și beneficiile strategiilor de management.

De reținut!

Diagnosticul histopatologic este obligatoriu în caz de:

- creștere dimensională în dinamică;
- nodul mai mare de 10 mm și/sau probabilitate mare de malignitate⁷.

Atitudinea diagnostică în cazul NPS este următoarea³⁵:

- creșterea dimensională a NPS, confirmată prin compararea imaginilor radiologice vechi și noi;
- un NPS de etiologie incertă, vizibil pe radiografia toracică, impune efectuarea CT preferabil cu secțiuni subțiri și cu substanță de contrast;
- se va stabili un risc de malignitate: calitativ pe baza judecății clinice a medicului sau cantitativ pe baza unor teste^(N).

De reținut!

În caz de probabilitate mică de malignitate și dimensiuni mai mici de 8-10 mm se recomandă CT seriat; peste 8 mm se recomandă CT seriat, PET-CT și/sau biopsie.

Pentru nodulii peste 8-10 mm:

Se recomandă urmărire periodică (la 3, 6, 12 și 24 luni) cu examen CT în următoarele situații:

- probabilitatea de neoplazie este foarte mică;
- probabilitatea de neoplazie este mică, nodulul nu este hipermetabolic la examenul PET-CT și nu are mai mult de 15 UH la CT;
- biopsia este nondiagnostică și nodulul nu este hipermetabolic la PET-CT;
- pacientul alege această variantă.

Se recomandă confirmare histopatologică prin biopsie transtoracică pe ac (preferată atunci când e posibil) sau transbronșică la pacienții operabili în următoarele cazuri:

- probabilitatea de malignitate este discordantă față de datele clinice obținute (exemplu: probabilitate mică de neoplasm, dar nodul hipermetabolic la PET-CT);
- este necesar diagnosticul clar al unei tumori presupuse benigne;
- pacientul alege această variantă.

Se recomandă diagnostic chirurgical în următoarele cazuri:

- probabilitate mare de malignitate;

N Estimarea riscului de neoplazie se face pe baza unor teste validate (probabilitate baesiană): <http://www.chestx-ray.com/spn/spnprob.html>.

- nodul hipermetabolic;
- când pacientul alege această variantă.

Dacă nodulul este periferic se preferă toracosopia. Dacă un nodul excizat toracosopic va fi descoperit malign la examenul extemporaneu, rezecția anatomică pulmonară și a grupelor ganglionare se recomandă a se face în același moment operator³⁵.

De reținut!

Dacă imaginile sunt stabile la examenul CT cel puțin 2 ani sau dacă nodulul este calcificat într-o manieră evident benign, nu se recomandă efectuarea de investigații suplimentare.

Excepție – opacitățile în sticlă mată (pentru care urmărirea anuală pe o durată mai lungă ar trebui luată în considerare).

Pentru pacientul cu NPS considerat neoplazic, care nu este chirurgical și necesită tratament:

- este recomandat examenul histopatologic;
- dacă neoplazia se confirmă, recomandăm ca pacientul să fie referit unei clinici de radioterapie sau pentru radiochirurgie stereotactică sau ablație prin radiofrecvență³⁵.

Nodulii infracentimetrici fără factori de risc pentru neoplazie necesită¹⁴:

- <4 mm: nu necesită urmărire.
- 4-6 mm: va fi reevaluat după 12 luni, nu necesită urmărire ulterioară dacă este nemodificat;
- 6-8 mm: evaluare inițială între 6-12 luni, apoi între 18-24 luni dacă aspectul e nemodificat.

Nodulii infracentimetrici cu 1 sau mai mulți factori de risc pentru neoplazie necesită următoarea atitudine¹⁴:

- <4 mm: va fi reevaluat după 12 luni, nu necesită urmărire ulterioară dacă este nemodificat;
- 4-6 mm: evaluare inițială între 6-12 luni, apoi între 18-24 de luni dacă aspectul e nemodificat;
- 6-8 mm: evaluare inițială între 3-6 luni, apoi între 9-12 luni și apoi la 24 de luni dacă aspectul e nemodificat.

2. Tumora Pancoast-Tobias

Tumora Pancoast sau tumora de șanț pulmonar superior este o tumoră ce se dezvoltă la nivelul apexului pulmonar și invadează structurile învecinate (coaste, vertebre, nervi și vasele sangvine din regiunea apicală a toracelui).

Clinic, se manifestă prin sindromul Pancoast-Tobias, ce constă din:

- durere în regiunea umărului iradiată în axilă și scapulă; de obicei durerea iriază la baza gâtului și în partea ulnară a brațului;
- atrofia mușchilor mâinii și brațului;
- scăderea forței musculare, scăderea sensibilității membrului de partea respectivă;
- sindrom Horner: ptoza palpebrală, mioză, semianhidroză, enoftalmie (prin invazia lanțului simpatic paravertebral);
- compresia vaselor de sânge și edem⁷⁷.

Cel mai frecvent, cauza sindromului Pancoast Tobias este carcinomul non- microcelular; foarte rar poate fi consecința altor patologii: carcinomul microcelular, alte tipuri tumorale maligne sau benigne, infecții, amiloidoză, fibroză etc.

Tumorile apicale pulmonare sunt de obicei descoperite în faze avansate ale evoluției, când produc simptome dominate de durere prin invazia pleurei, peretelui toracic, corpurilor vertebrale, structurilor nervoase sau ganglionare; stadializarea inițială este de obicei avansată, cu tumoră T3 sau T4⁷⁸.

Contraindicațiile rezecției chirurgicale în tumora Pancoast sunt reprezentate de:

- prezența metastazelor extratoracice;
- confirmarea invaziei ganglionilor mediastinali;
- invazia plexului brahial deasupra vertebrei T1 manifestată prin deficit motor sau senzitiv în teritoriul nervului median și radial;
- invazia canalului spinal vertebral⁷⁹.

Nu reprezintă contraindicații operatorii:

- invazia vaselor subclaviculare;
- invazia corpurilor vertebrale;
- invazia foramen intervertebrale fără invazia canalului spinal.

Factorii de prognostic nefavorabil:

- sexul feminin;
- bronhoscopia pozitivă;
- titru crescut al antigenului carcino-embrionar;
- prezența sindromului Pancoast-Tobias complet;
- confirmarea metastazării ganglionare (N1-N3)⁸⁰.

3. Detectarea leziunilor bronșice preneoplazice – management endoscopic

Progresele în tehnologia endoscopică au îmbunătățit rata de detecție a leziunilor bronșice incipiente asociate cu apariția carcinomului scuamos la indivizii cu risc înalt.

Dezbaterile și controversele privind controlul și tratamentul leziunilor bronșice intraepiteliale se datorează faptului că rata de regresie a tuturor leziunilor bronșice preneoplazice este de 54%.

Progresia către carcinom *in situ* sau carcinom scuamos este semnificativ mai mare pentru displazia severă față de leziunile preneoplazice cu un grad mai scăzut de displazie precum metaplasia scuamoasă și displazia ușoară sau moderată.

De reținut!

Rata de progresie către carcinom *in situ* sau carcinom scuamos variază între 19-46% pentru pacienții cu displazie severă.

Diagnosticul și rezecția cancerului pulmonar în stadiile incipiente ameliorează spectaculos ratele de supraviețuire.

3.1 Tehnici moderne de diagnostic endoscopic pentru leziunile bronșice preneoplazice și cancerul *in situ* – management endoscopic

3.1.1 Bronhoscopia cu autofluorescență (*autofluorescence bronchoscopy*)

Folosește lumina albastră pentru a induce autofluorescența țesuturilor. Carcinomul *in situ* și displazia pot avea un aspect normal în bronhoscopia convențională cu lumina albă⁸¹.

La examinarea cu lumină albastră epiteliul bronșic preneoplazic și cel malign prezintă o fluorescență redusă față de țesutul normal. Astfel, țesuturile normale și cele patologice apar colorate diferit când sunt examinate cu un bronhoscop cu lumină albastră^{68,82,99}.

Sensibilitatea metodei pentru depistarea displaziilor severe și a carcinomului *in situ* este foarte bună, variind între 86-91% în comparație cu bronhoscopia standard, unde valorile sunt cuprinse între 35-41%⁸³.

Bronhoscopia cu autofluorescență are însă o specificitate mai redusă astfel încât aspectele endoscopice în lumină albastră ale unor leziuni inflamatorii sau granulomatoase ale epiteliului bronșic pot fi similare cu displaziile sau carcinoamele *in situ*.

Rezultatele fals pozitive apar și în cazul așa-numitelor „artefacte” post-traumatice – teritoriul bronșic în care au fost prelevate, anterior bronhoscopiei cu fluorescență, biopsii bronșice⁸⁴.

Această metodă are o valoare deosebită pentru delimitarea și localizarea „marginilor” leziunilor preneoplazice sau neoplazice, fiind extrem de utilă pentru evaluările endoscopice prechirurgicale.

3.1.2 Bronhoscopia cu filtru îngust (*narrow band imaging*)

Vizualizarea bronhoscopică prin filtru îngust detectează anomalii incipiente ale mucoasei și submucoasei epitelului respirator, evidențiind modificările incipiente ale rețelei microvasculare.

Această tehnică endoscopică utilizează un filtru de bandă îngustă al spectrului vizual: unul pentru lumină albastră (415 nm) și altul pentru lumină verde (540 nm)^{85,99}.

Filtrul îngust pentru lumină albastră evidențiază rețeaua capilară superficială în timp ce filtrul pentru lumină verde evidențiază rețeaua vasculară subepitelială.

Tehnologia tip „*narrow band*” realizează imagini endoscopice cu un contrast extrem de înalt ce permite detectarea leziunilor preneoplazice.

3.1.3 Endomicroscopia confocală (*fibered confocal fluorescence microscopy*, microscopia cu autofluorescență)

Această metodă endoscopică vizualizează prin autofluorescență imagini microscopice ale țesuturilor vii, prin intermediul unei sonde cu fibră optică (1 mm diametru) care este introdusă prin canalul de lucru al bronhoscopului specializat.

Microscopia cu autofluorescență analizează structura mucoasei bronșice normale și patologice, fiind posibilă de asemenea, examinarea structurilor alveolare.

Pentru excitație se utilizează lumină laser de 488 nm^{86,99}.

3.1.4 Tomografia optică coerentă (*optical coherence tomography*)

Tomografia optică coerentă este o metodă imagistică endoscopică prin care se permite vizualizarea epitelului bronșic la rezoluție micronică.

Se realizează scanarea radială a căilor aeriene prin intermediul unor sonde milimetrice care sunt introduse prin canalul de lucru al unui bronhoscop examinându-se astfel țesutul endobronșic prin intermediul luminii infraroșii⁸⁷.

Se realizează prin intermediul endoscopiei o „tomografie computerizată” la scala de micron a epitelului bronșic⁸⁸.

Tomografia optică coerentă detectează diferențele dintre metaplazie și displazie, dintre carcinomul in situ și carcinomul invaziv.

Este extrem de utilă în clarificarea rezultatelor fals pozitive, relativ frecvente, ale autofluorescenței^{89,99}.

3.1.5 Leziunile bronșice preneoplazice și cancerul in situ – așteptăm și reevaluăm periodic sau tratăm imediat?

Există numeroase controverse în legătură cu potențialul invaziv al carcinomului scuamos in situ și cu necesitatea tratamentului curativ.

Aceste leziuni prezintă o evoluție naturală către regresie în 54% din cazuri.

Numai 26-39% din totalul displaziilor evoluează către carcinom *in situ*. Dar, până la 46% din pacienții cu displazie severă vor dezvolta ulterior carcinom scuamos și 20-67% dintre carcinoamele in situ vor progresa către carcinom invaziv.

De reținut!

În momentul actual se optează pentru tratamentul imediat al leziunilor bronșice preneoplazice^{41,48,99}.

3.1.6 Tratamentul endoscopic pentru leziunile preneoplazice sau carcinomul *in situ* prezintă mai multe opțiuni:

- terapia fotodinamică^(O) (încă extrem de costisitoare);
- crioterapia^(P) și brahiterapia^(Q) (necesită mai multe ședințe terapeutice și urmărire prelungită);
- electrocauterizarea (cea mai eficientă în momentul actual, cu efect imediat și cu un raport cost/eficiență excelent);
- intervențiile endoscopice laser nu sunt recomandate la această categorie de pacienți datorită riscului crescut de perforație a peretelui bronșic⁹⁰.

Tratamentul bronhoscopic este o alternativă pentru pacienții cu contraindicații pentru chirurgia toracică standard. El poate fi și o alternativă a chirurgiei standard dacă se întrunesc anumite criterii pentru carcinomul epidermoid *in situ* sau carcinomul minim invaziv:

- <1 cm adâncime;
- limite (marginii) vizibile (delimitate) clar la bronhoscopia cu autofluorescență;
- invazie tumorală extrabronșică exclusă prin ecoendoscopie și/sau examen CT^{91,99}.

O Terapia fotodinamică utilizează particule plasate în organism și iluminate din exteriorul corpului, lumina fiind absorbită de către particule, iar dacă acestea sunt constituite din metal, lumina va încălzi metalul și în consecință, țesutul de care este atașată particula. Lumina mai poate fi folosită pentru a produce molecule de oxigen de mare energie care vor reacționa chimic și distruge celulele tumorale din jur.

P Crioterapia este o metodă modernă și presupune distrugerea țesutului pulmonar prin „înghețarea” acestuia cu Argon.

Q Brahiterapia este o metodă prin care sursele radioactive, de mici dimensiuni, sunt implantate direct în țesutul tumoral, prin intermediul unor ace speciale, sub control ecografic.

VII SCREENINGUL CANCERULUI PULMONAR

Diagnosticul precoce al CBP semnifică diagnosticarea acestuia în stadiile 0, I și II. Ideală ar fi diagnosticarea leziunilor preneoplazice și a carcinomului in situ pentru toate tipurile histologice.

Utilitatea unui test de screening este evaluată din următoarele puncte de vedere:

- să aducă beneficii indivizilor care au boala, în mod concret prin creșterea speranței de viață și a calității vieții;
- să nu prezinte riscuri;
- să nu fie costisitor;
- să fie ușor de efectuat;
- să nu prezinte un număr mare de rezultate fals-pozitive care cauzează anxietate sau necesită teste ulterioare invazive.

Screening-ul cancerului pulmonar este recomandat pacienților care îndeplinesc criteriile NLST⁹² (*National Lung Screening Trial*): fumători/foști fumători (vârstă 55-74 ani, istoric de fumat de 30PA), expunere la radon, expunere profesională (siliciu, cadmiu, azbest, beriliu, crom, nichel, etc.), istoric personal pozitiv de cancer (cancer pulmonar, limfoame, cancer de cap și gât, cancere asociate fumatului), istoric familial de cancer pulmonar, istoric de BPOC sau fibroză pulmonară, fumat pasiv.

Rezultatele trialurilor sugerează că atât radiografia toracică, cât și examenul de spută nu îndeplinesc primul criteriu necesar unui test de screening pentru a fi eficient, și anume, nici una dintre metode nu crește speranța de viață a pacienților diagnosticați cu CBP⁹³.

1. Citologia sputei

Pentru creșterea sensibilității citologiei de spută ca și metodă de screening în CBP se utilizează: imunocolorația celulelor epiteliale anormale, reacția de polimerizare în lanț (polimerase chain reaction – PCR) pentru detectarea modificărilor epigenetice de la nivelul proto-oncogenelor și genelor supresoare tumorale, citometria computer-asistată (*computer-assisted image analysis*) a celulelor exfoliate și markerii epidemiologici genetici pentru definirea cu acuratețe crescută a populației de fumători și ex-fumători care vor dezvolta CBP.

2. CT helicoidal (*helical low-dose CT – LDCT*)

Numeroase studii confirmă faptul că LDCT crește rata de detecție a leziunilor necalcificate și suspec-te, că leziunile diagnosticate cu LDCT prezintă în general dimensiuni mai mici, iar CBP este diagnosticat în stadii mai precoce comparativ cu radiografia pulmonară.

Screening-ul cancerului pulmonar cu LDCT este complex și prezintă încă controverse, asociind ris-curi inerente, dar și beneficii. Rezultatele studiului prospectiv, randomizat, NLST⁹², au arătat faptul că screening-ul cancerului pulmonar cu LDCT se asociază cu scăderea cu 20% a riscului relativ de deces prin cancer pulmonar la indivizii cu risc crescut⁹⁴. Rezultatele NLST/ *The National Lung Cancer Screening Trial*⁹² au arătat că, pentru a preveni un deces prin cancer pulmonar, este necesar screening-ul cu LDCT a unui număr de 320 de indivizi cu risc crescut, dar raportul cost-eficiență și beneficiu-risc încă sunt eva-luate.

Pornind de la rezultatele NLST⁹², a studiilor non-randomizate și a datelor observaționale, NCCN *Non-small cell lung cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology*⁹⁵ recomandă utilizarea CT helicoidal (*helical low-dose CT/LDCT*) în screening-ul indivizilor cu risc crescut pentru cancer pulmonar.

Costul tratamentului CBP în stadiul I reprezintă mai puțin de jumătate din costul tratamentului CBP în stadii avansate⁹⁶.

3. Bronhoscopia

De obicei bronhoscopia cu lumină albă (*white light bronchoscopy* – WLB), este cea mai frecventă metodă de diagnostic utilizată pentru obținerea de specimene histopatologice. Bronhoscopia cu autofluorescență poate avea un rol important în screening-ul și urmărirea subiecților cu risc crescut pentru CBP. În prezent nu se știe dacă utilizarea bronhoscopiei cu autofluorescență va duce la scăderea mortalității prin CBP. De asemenea nu există date în ceea ce privește raportul cost-eficiență și cost-beneficiu pentru această nouă metodă diagnostică (vezi capitolul VI.3).

4. Lavajul bronhoalveolar

Poate fi și el implicat în screening-ul cancerului bronhopulmonar, inclusiv prin detectarea unor markeri moleculari: mutații p53, K-ras, hipermetilarea CpG p16 și modificările microsateliților. Anomaliile LBA au fost mai frecvente în tumorile cu localizare centrală comparativ cu cele localizate periferic; dimensiunile tumorale au influențat deasemenea anomaliile moleculare detectate prin LBA, un număr mic de modificări fiind evidențiate în stadiul IA, din păcate acesta fiind principalul grup vizat de diagnostic.

Pentru detectarea precoce a CBP este necesară achiziționarea de noi date clinice care să evalueze noii markeri moleculari, în special la indivizii cu risc crescut.

5. Markerii tumorali (NSE, Cyfra21-1, ACE)^(R)

Nu se constituie în metode de screening sau diagnostic în cancerul bronhopulmonar, dar pot fi utilizați în monitorizarea terapeutică a bolnavilor cu cancer pulmonar^{97,98}.

De reținut!

Nu sunt recomandate în screeningul pentru cancerul pulmonar¹⁷:

- utilizarea de radiografii toracice seriate;
- examinarea citologică a sputei;
- dozarea markerilor tumorali.

Bibliografie

1. o'Connell F, Armstrong J, Breathnach O, Carney D, McDonnell T, et al. Guidelines for Clinical Management of Lung Cancer. Februarie 2004; 4-28. http://www.imj.ie/Archive/Lung_Cancer_Guidelines.pdf.
2. Ulmeanu R. CT-bronchoscopy correlations in lung cancer. PhD Thesis, UMF Craiova 2006; 152-167.
3. Smith GD. Smoking and lung cancer: causality, Cornfield and an early observational meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2009; 38(5): 1169-1171.
4. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Fraumeni JF, Hsu CW. Lung cancer and smoking in Shanghai. *Int J Epidemiol* 1988 Jun; 17(2): 277-280. [PubMed].
5. Ulmeanu R, Halic E. Situația bronhologiei în România-între realitate și cerințe. A V-a Conferință Națională de Bronhologie, Timișoara, 14 octombrie 2009.
6. Didilescu C. Resurse, disponibilități și utilizare în bronhologia actuală. Prima Conferință Națională de Bronhologie, Olănești, 24 noiembrie 2002.
7. Didilescu C. Aspecte ale managementului investigației bronhologice în România. A III-a Conferință Națională de Bronhologie, Constanța, 13 noiembrie 2005.
8. Manguilea V. Investigația bronhologică în cancerul pulmonar. *Pneumoftiziologia* 1988; vol. XVI (VII): 161-169.
9. Tofolean DE, Mazilu L, Tofolean IT. În: *Cancerul bronho-pulmonar*. Sub redacția: Tofolean DE, Mazilu L, Tofolean IT (editori). Editura Ovidius University Press, Constanța 2009; 144-165. ISBN 978-973-614-506-3.
10. Smith RA, Cokkinides V, Von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, Sener C, Saslow D, Eyre HJ. American Cancer Society: American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002, 52: 8-22.
11. Ulmeanu R. Pionieri și dascăli în bronhologia românească. Prima Conferință Națională de Bronhologie, Olănești, 24-25 noiembrie 2002.
12. McWilliams, Lam B, Sutudja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment. *Eur Respir J* 2009; 33(3): 656-665.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655. http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html.
14. Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines and their cost effectiveness – A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax* 1998; 53(suppl 5): S1-18.
15. NHS, National Institute for Health and Clinical Excellence. Lung Cancer – The diagnosis and treatment of lung cancer. NICE clinical guideline 121, guidance.nice.org.uk/cg121. April 2011; 2-47. <http://www.nice.org.uk/nice-media/live/13465/54202/54202.pdf>.
16. Armstrong P, Congleton J, Fountai SW, Jagoe T, McAuley DF, MacMahon J, Muers MF, Page RD, Plant PK, Roland M, Rudd M, Walker WS, Williams TJ. Specialist advisors: Saunders MI, Nicholson AG. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. *Thorax* 2001; 56: 89-108. <http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Guidelines/Lung%20Cancer/Guidelines/lungcancersurgery.pdf>.
17. Petty TL. The predictive value of spirometry. Identifying patients at risk for lung cancer in the primary care setting. *Postgrad Med* 1997; 101(3):128-30, 133-4, 140.
18. Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, Kerr K, Macfie A, McGuigan J, Padley S, Popat S, Screaton N, Snee M, Waller D, Lim CE, Warburton I, Win T. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010; 65(suppl 3): iii1-27.
19. Ferguson MK, Celauro AD, Vigneswaran WT. Validation of a modified scoring system for cardiovascular risk associated with major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(3): 598-602.
20. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998; 11: 198-212. <http://www.ersj.org.uk/content/11/1/198.full.pdf>.
21. Detterbeck FC, Boffa DJ and Lynn TT. The New Lung Cancer Staging System. *CHEST* 2009; 36:260-271. <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1089923&issueno=1>.
22. Vallières E, Peters S, Van Houtte P, Dalal P, Lim E. Therapeutic advances in non-small cell lung cancer. *Thorax* 2012; 67(12): 1097-101.
23. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1975; 70: 606-612.
24. Kocaturk CI, Gunluoglu MZ, Cansever L, Demir A, Cinar U, Dincer SI, Bedirhan MA. Survival and prognostic factors in surgically resected synchronous multiple primary lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* February 2011; 39(2):160-166.

25. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(3):278-87.
26. Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A, Garrard C, Harvey J, Lewis L, Neumann C, Wathen CG, Williams T. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56(suppl): i1-i21. <http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Guidelines/BronchoscopyGuidelines/Bronchoscopy.pdf>.
27. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *CHEST* 2007; 132(suppl): 131S-148S.
28. Alexe M. Repere practice în bronhoscopie. În: Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub redacția: Ulmeanu R, Mihălțan FD, Cordoș I, Ulmeanu DI (editori). Ed. Universitară "Carol Davila" București, 2009; 9-33. ISBN 978-973-708-405-7.
29. Ulmeanu R, Răjnovanu A, Halic E, Popa D, Macri A, Mihălțan F. Afectarea endobronșică în sarcoidoză. *Pneumologia* 2011; 3(60): 43-47.
30. Crișan E. Aportul tehnicilor de endoscopie bronșică în prezentarea diagnosticului, stadializarea și urmărirea post-terapeutică a cancerului pulmonar. PhD Thesis, UMF Craiova 2004; 131-144.
31. Măngiulea V, Crișan E, Ulmeanu R. Aport bronhologic la diagnosticul și terapia neoplasmului bronhopulmonar. Lucrare de cercetare, Institutul de Pneumologie "Marius Nasta" București, 1996.
32. Ulmeanu R, Cipruț T, Crișan E, Galbenu P, Mihălțan FD, Macri A, Stoica R, Coman B, Galie N, Posea R, Paleru C, Alexe M, Nicolae S, Mihali M, Prisăcaru L. Fibrobronhoscopia și tomografia computerizată-repere esențiale și complementare în stadializarea corectă a neoplasmului bronhopulmonar. Al XVI-lea Congres Național de Pneumologie, Poiana Brașov, 29-30 noiembrie 1999.
33. Ulmeanu R, Crișan E. Actualități în bronhoscopia cu viză diagnostică și terapeutică. *Pneumoftiziologia* 1998; 47: 59-61.
34. Ulmeanu DI, Ulmeanu R, Petreanu C, Strâmbu V. Intubația dificilă asistată endoscopic. În: Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub redacția: Ulmeanu R, Mihălțan FD, Cordoș I, Ulmeanu DI (editori). Ed. Universitară "Carol Davila" București, 2009. ISBN 978-973-708-405-7.
35. El-Bayoumi E, Silvestri GA. Bronchoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29(3): 261-270.
36. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *CHEST* 2003; 123(suppl): 115S-28S.
37. Vancea D. Lavajul bronho-alveolar. În: Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub redacția: Ulmeanu R, Mihălțan FD, Cordoș I, Ulmeanu DI (editori). Ed. Universitară "Carol Davila" București, 2009. ISBN 978-973-708-405-7.
38. Ulmeanu R, Mihălțan FD, Ulmeanu DI, Cordoș I. Proceduri și tehnici actuale de diagnostic prin endoscopie pulmonară-biopsia pulmonară transbronșică. În: Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub redacția: Ulmeanu R, Mihălțan FD, Cordoș I, Ulmeanu DI (editori). Ed. Universitară "Carol Davila" București, 2009. ISBN 978-973-708-405-7.
39. Holty JEC, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 949-955. <http://thorax.bmj.com/content/60/11/949.full>.
40. Tofolean D, Tofolean IT. Proceduri și tehnici actuale de diagnostic prin endoscopie pulmonară-bronhoscopia cu autofluorescență. În: Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub redacția: Ulmeanu R, Mihălțan FD, Cordoș I, Ulmeanu DI (editori). Ed. Universitară "Carol Davila" București, 2009. ISBN 978-973-708-405-7.
41. Larsen SS, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2005; 48(1): 85-92.
42. Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine. *Endoscopy* 2006; 38(suppl 1): S118-122. <https://www.lumc.nl/rep/1070/att/91028021319455/100317100624452.pdf>.
43. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *CHEST* 2004; 126(1): 122-8.
44. Shannon JJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided needled aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4): 1424-30.
45. Nadarajan P, et al. Endoscopic ultrasound with fine needle aspiration and biopsy in lung cancer and isolated mediastinal lymphadenopathy. *Ir Med J* 2010;103(3): 75-7.
46. Catalano MF, Rosenblatt ML, Chak A, Sivak MV, Scheiman J, Gress F. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown origin. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10): 2559-65.

47. Vilmann P, Larsen SS. Endoscopic ultrasound-guided biopsy in the chest: little to lose, much to gain. *Eur Resp J* 2005; 25(3): 400-401.
48. Bhutani MS, Hofstetter W. Transesophageal EUS and EUS-FNA for lung cancer. Where do we go from here? *J Clin Gastroenterol* 2007; 41(7): 644-6.
49. Naidich D, Richard W, Grenier P, Harkin T, Gefer W. *Imaging of Airways Functional and Radiologic Correlations*. 2005 by Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. ISBN: 978-0781757683.
50. Herth F, et al. Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *CHEST* 2003; 123: 458-462. <http://publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/21989/458.pdf>.
51. Herth F, Becker HD. Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 36-45.
52. Baba M. Correlation between endobronchial ultrasonography images and histologic findings in normal and tumor invaded bronchial wall. *Lung cancer* 2002; 35(1): 65-71.
53. Wiersema MJ, et al. Real-time endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of a mediastinal lymph node. *Gastrointest Endosc* 1993; 39(3): 429-31. <http://radiology.rsna.org/content/219/1/252.full>.
54. Săftoiu A, Cazacu SM. Mediastinul. În: *Atlas de ecoendoscopie liniară*. Editura Medicală Universitară Craiova 2009; 29-43. ISBN: 978-973-106-135-1. www.eusatlas.ro.
55. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *CHEST* 2000; 117: 339-345. <http://chestjournal.chestpubs.org/data/Journals/CHEST/21939/339.pdf>.
56. Huhnerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, et al. Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 554-559.
57. Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med* 2007; 98(4): 331-338.
58. Aithal GP, Anagnostopoulos GK, Tam W, Dean J, Zaitoun A, Kocjan G, Ragunath K, Pereira SP. EUS-guided tissue sampling: comparison of "dual sampling" (Trucut biopsy plus FNA) with "sequential sampling" (Trucut biopsy and then FNA as required). *Endoscopy* 2007; 39(8):725-30.
59. Tournoy KG, Praet MM, Van Maele G, Van Meerbeeck JP. Esophageal endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration with an on-site cytopathologist: high accuracy for the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *CHEST* 2005; 128(4): 3004-9.
60. Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, Mathur P, Ikenberry S, Bilderback S, Hawes R. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 1997;127(8): 604-612. [PubMed].
61. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
62. Alberts WM, Chair MD. *Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary**: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *CHEST* 2007; 132: 1S-19S. <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22061/zcb10907000001.pdf>.
63. Duysinx B, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P, Bury T. Evaluation of Pleural Disease With 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging. *Chest* 2004; 125(2): 489-93.
64. Lichtenstein D: Ultrasound in management of thoracic disease. *Crit Care Med* 2007; 35(suppl 5): S250-61.
65. Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SP. Transthoracic ultrasound of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics* 2002; 22: e1.
66. Allan PL, Baxter GM, Weston MJ. *Clinical Ultrasound*. 2011 by Churchill Livingstone. ISBN: 978-0-7020-3131-1.
67. Grünzweig C, Frei G, Lehmann E, Kühne G, David C. Highly absorbing gadolinium test device to characterize the performance of neutron imaging detector systems. *Rev Sci Instrum* 2007; 78(5): 053708.
68. Cosgrove D, Blomley M. Liver tumors: evaluation with contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2004; 29: 446-454.
69. Wied GL. History of clinical cytology and outlook for its future. In: Wied GL, Keebler CM, Koss LG, Patten SF, Rosenthal DL (eds). *Compendium of Diagnostic Cytology*, 7th ed. Chicago: *Tutorials of cytology* 1992.
70. Manolescu N. Aspecte de patologie celulară comparată. Editura Didactică și Pedagogică, București 1999; 2: 39-46.
71. Palcic B, Garner DM, Beveridge J, Sun XR, Doudkine A, MacAulay C, Lam S, Payne PW. Increase of sensitivity of sputum cytology using high-resolution image cytometry: field study results. *Cytometry* 2002; 50: 168-76.
72. Cecic IK, Li G, MacAulay C. Technologies supporting analytical cytology: clinical, research and drug discovery applications. *J Biophotonics* 2012; 5(4): 313-26.

73. Andrews TD, Wallace WAH. Diagnosis and Staging of Lung and Pleural Malignancy cell an Overview of Tissue Sampling Techniques and the Implications for Pathological Assessment. *Clinical Oncology* 2009; 21(6): 451-63.
74. Padilla J, Calvo V, Peñalver JC, Jordá C, Escrivá J, García Zarza A, Pastor J, Blasco E. Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer up to 3 cm in Diameter: Prognostic Factors. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(3): 110-3.
75. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. Churchill Livingstone 2002. ISBN 0-443-06566-7.
76. Smith RA, Cokkinides V, Von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, Sener S, Saslow D, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52: 8-22. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.52.1.8/pdf>.
77. Marra A, Eberhardt W, Pottgen C, Theegarten D, Korfee S, Gauler T, Stuschke M, Stamatis G. Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. *Eur Respir J* 2007; 29(1): 117-26.
78. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C, Livingston RB, Gandara D. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25(3): 313-8.
79. Dartevelle P, Macchiarini P. Surgical Management of Superior Sulcus Tumors. *The Oncologist* 1999; 4 (5): 398-407.
80. Archie VC, Thomas CR Jr. Superior Sulcus Tumors: A Mini-Review. *The Oncologist* 2004; 9: 550-555. <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/5/550.full.pdf+html>.
81. Ulmeanu R, Tofolean D, Leonte D, Cordoş I, Halic E. Cancerul bronhopulmonar. În: Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub redacția Ulmeanu R, Mihălțan FD, Cordoş I, Ulmeanu DI (editori). Editura Universitară "Carol Davila" București, 2009. ISBN: 978-973-708-405-7.
82. Unger M. Bronchoscopic utilisation of the Nd:YAG laser for obstructing lesions of the trachea and bronchi. *Surg Clin North Am* 1984; 64(5): 931-8.
83. Haüssinger K, Becker H, Stanzel F, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomized controlled multicentre trial. *Thorax* 2005; 60: 496-503.
84. Pierard P, Faber J, Hutsebaut J, et al. Synchronous lesions detected by autofluorescence bronchoscopy in patients with high-grade preinvasive lesions and occult invasive squamous cell carcinoma of the proximal airways. *Lung Cancer* 2004; 46(3): 341-7.
85. Plekker D, et al. Different technique of in bronchoscopy. In: *Interventional Pulmonology*. Strausz J, Bolliger CT (eds). European Respiratory Society Monograph 2010; 48: 1-17.
86. Thiberville L, et al. In Vivo Imaging of the Bronchial Wall Microstructure Using Fibered Confocal Fluorescence Microscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(1): 22-31.
87. Hung J, Lam S, LeRiche J, Palcic B. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Laser Surg Med* 1991; 11(2): 99-105.
88. Fercher AF, Sander B, Jørgensen TM, Andersen PE. Optical Coherence Tomography. *Encyclopedia of Analytical Chemistry* 2009.
89. Nakhosteen J, Khanavkar B. Autofluorescence bronchoscopy: The laser imaging fluorescence endoscope. In: Bolliger CT, Mathur PN (Eds): *Interventional bronchoscopy*. Prog Respir Res Basel: Karger 2000.
90. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio A, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(6): 1035-40.
91. Van Rens M, Schramel F, Elbers J, Lammers J. The clinical value of lung imaging fluorescence endoscopy for detecting synchronous lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 32: 13-18.
92. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Cancer Screening: overview and study design. *Radiology*, 2011; 258: 243-253.
93. Ulmeanu R, Mahler B, Halic E. Momentul diagnosticului pozitiv în neoplasmul bronho-pulmonar poate avea un impact pozitiv pentru supraviețuirea pacienților? *Patologia respiratorie în practica medicală curentă, Târgu Jiu* 2010.
94. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 2011; 365: 395-409.
95. NCCN Guidelines Version 1.2014. Lung Cancer Screening. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf.
96. Ulmeanu R, Mahler B, Cipruț T, Mihălțan FD, Ulmeanu DI, Bara C, Davidescu L, Popa D, Rotoiu C, Marica C. Diagnosticul imagistic al neoplasmului bronhopulmonar-limite și consecințe. *Medicina Modernă*, 2010; 17(8): 425-430.
97. Mahler B. Markerii tumorali utili în cancerul bronhopulmonar primitiv. *Pneumologia* 2008; 57: 175-77.

98. Ulmeanu R, Mahler B, Andreescu I, Mihălțan FD, Bara C, Ulmeanu DI, Davidescu L, Popa D, Rotoiu C. Biomarkeri tumorali în cancerul bronhopulmonar. *Medicina Modernă* 2010; 17(11): 576-580.
99. Ruxandra Ulmeanu, Ruxandra Râjnoveanu, Eugenia Halic, Oana Deleanu, F. Mihălțan. Evoluția naturală a leziunilor bronșice neoplazice. *Pneumologia*, vol.60, nr.2/2011, p 93-90, revistă evaluată CNCSIS categ B, indexată PubMed și Scopus, ISSN 2067-2993.