

## Cursul XII

### **CANCERUL BRONHOPULMONAR .**

Rezumat. Epidemiologie. Anatomie patologică. Etiologie. Diagnostic: manifestări clinice, proceduri noninvazive de diagnostic, proceduri invazive de diagnostic, stabilirea diagnosticului anatomopatologic.

#### **Dr. Olimpia NICOLAESCU**

doctor în medicină

medic primar pneumolog

medic specialist hematologie clinică

șef de secție, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (București)

**REZUMAT.** Cancerul bronho-pulmonar (CBP) este o boală devastatoare care ucide mai mult decât cancerul de sân, de colon și de prostată la un loc. Evoluția asimptomatică pentru o lungă perioadă de timp conduce la o depistare tardivă, mai puțin de 1/3 dintre bolnavi fiind la diagnostic într-o etapă terapeutică utilă. Pandemia de CBP este consecința tragică a dependenței de fumatul de țigarete, larg răspândit în întreaga lume. Această pandemie poate fi limitată numai determinându-i pe tineri să nu se apuce de fumat și promovând abandonarea fumatului de către cei care au deja acest nefast obicei.

Cercetările actuale sugerează ca tot mai evident faptul că alterările genetice ce reglează variate procese celulare, conduc la inițierea și progresia cancerului pulmonar. Acumularea acestor alterări conferă variate proprietăți celulelor canceroase, precum rezistența la apoptoză, susținerea proliferării și angiogenezei, scăparea de sub supravegherea factorilor inhibitori de creștere, exprimarea telomerazei. Pe măsură ce informațiile asupra genomului uman se vor acumula, devine tot mai verosimil faptul că tabloul biologiei cancerului va fi elucidat. Cunoștințele astfel câștigate vor revoluționa profilaxia, diagnosticul și tratamentul acestei boli fatale.

În ciuda unui prognostic rezervat, diagnosticul, stadializarea și protocoalele de tratament sunt destul de bine stabilite și trebuie urmate riguros. Diagnosticul și îngrijirea CBP este o problemă de echipă de clinicieni cu expertiză privind toate aspectele de diagnostic și de tratament ale acestor pacienți: pneumolog, radiolog, chirurg toracic, radioterapeut, chimioterapeut și chiar psiholog.

Pacienții cu durată lungă de supraviețuire sunt cei diagnosticați în stadii precoce, rezecabile, fapt ce indică necesitatea creșterii eforturilor, atât în practica clinică cât și în cercetare, pentru depistarea pacienților în aceste stadii curabile de boală. .

## EPIDEMIOLOGIE

CBP reprezintă cea mai frecventă cauză de cancer și cu mortalitatea cea mai crescută, atât la bărbați, cât și la femei, indiferent de rasă. 85% dintre bolnavi decedează în primii 5 ani de la diagnostic. CBP este responsabil de 29% din totalul deceselor prin cancer (31% la bărbați și 26% la femei). Mortalitatea este atât de ridicată datorită depistării tardive, 75% din cazuri fiind diagnosticate în stadii inoperabile ale afecțiunii. În momentul diagnosticului, 55% dintre pacienți se prezintă cu metastaze, circa 30% cu boală avansată loco-regională și doar 15% în stadii localizate. Are cea mai mare incidență între 55-65 de ani. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 48% pentru cei cu forme localizate, scade la 18% pentru cei cu boală avansată loco-regională și devine practic nulă pentru cei cu metastaze. *Per total*, rata de supraviețuire la 5 ani este de 15%, în creștere însă față de anii precedenți, această îmbunătățire fiind datorată progreselor înregistrate de mijloacele terapeutice (chirurgie, radioterapie, chimioterapie) folosite singure sau combinate.

Profilul pacientului român cu CBP este următorul:

- 85% sunt fumători cronici;
- mai frecvent la bărbați, dar este în creștere și la femei;
- 50% dintre pacienți au vârste între 45-65 de ani;
- depistarea este în general în stadii avansate ale bolii;
- sub 5% sunt descoperiți întâmplător, la controale medicale de rutină;
- numai 20-25% sunt operabili în momentul diagnosticului;
- fără tratament majoritatea decedează în primul an de la diagnostic.

## ANATOMIE PATOLOGICĂ

Termenul de **cancer pulmonar** se folosește pentru tumorile ce iau naștere din epiteliul respirator (bronșii, bronșiole, alveole). Conform OMS, există **4 tipuri histologice majore** (88% din toate cancerele primitive):

- carcinomul epidermoid sau scuamos,
- cancerul cu celule mici (în boabe de ovăz),
- adenocarcinomul (incluzând și bronhioloalveolarul),
- carcinomul cu celule mari (numit și cu celule mari anaplastic).

În ultimii ani, adenocarcinomul a înlocuit epidermoidul ca cel mai frecvent subtip histologic, iar incidența cancerului cu celule mici este în declin.

Se mai descriu și alte tipuri de cancere pulmonare epiteliale, cu o frecvență mult mai redusă însă: carcinoamele nediferențiate, carcinoidele, tumorile glandelor bronșice, tipurile histologice rare. Mezoteliomul, limfoamele, tumorile conjunctive (sarcoamele) sunt tipuri histologice distincte de cancerele epiteliale.

Din punct de vedere terapeutic, cele 4 tipuri histologice majore se împart în două grupe:

- 1) **cancerul cu celule mici** (CMC);
- 2) celelalte 3 forme majore de cancer sunt grupate sub denumirea de **cancer non-microcelular** (CNMC).

Diferențele histologice între CMC și CNMC sunt următoarele: CMC are citoplasmă puțină, nuclei mici hiper cromatici cu cromatina fină și nucleoli neclari, în timp ce CNMC are citoplasmă abundentă, nuclei pleomorfici cu cromatină dispusă grosolan, nucleoli proeminenți, și arhitectură glandulară sau scuamoasă. La nivel molecular, CMC exprimă proprietăți endocrine care lipsesc în CNMC, cum ar fi producția de

hormoni peptidici specifici: hormonul adenocorticotrop, arginin-vasopresina, factorul natriuretic și gastrin-releasing peptidul, precum și diferențe la nivelul oncogenelor și genelor tumorale supresoare. CMC răspunde inițial foarte bine la combinația chimioterapie (> 70% rata de răspuns cu 30% remisiune completă) și radioterapie (> 90% răspuns). Cu toate acestea, cele mai multe CMC în cele din urmă recad. Din contră, CNMC prezintă un răspuns pozitiv constând în micșorarea tumorii numai în 30-50% din cazuri după radioterapie, și în 20-35% după polichimioterapie. De la prezentare, CMC este deja diseminat, astfel încât chirurgia nu este decât excepțional curativă, numai chimioterapia cu sau fără radioterapie conduce la o ameliorare a simptomelor și la prelungirea duratei de supraviețuire. La polul opus, CNMC este de regulă localizat în momentul diagnosticului, astfel încât poate fi tratat curativ fie chirurgical, fie cu radioterapie. Rolul polichimioterapiei în CNMC este de paliativitate a simptomelor și modest în ceea ce privește durata de supraviețuire.

În timp ce diferențierea între CMC și CNMC este importantă atât din punct de vedere prognostic cât și terapeutic, este mai puțin importantă diferențierea între tipurile histologice de CNMC. Forma histologică de CNMC nu este un factor prognostic important.

85% dintre bolnavi sunt fumători curenți sau foști fumători. Toate tipurile histologice se datorează fumatului. Totuși, există și forme de CBP care apar la nefumători.

Cea mai frecventă formă histologică de cancer întâlnită la femei, la tineri (< 40 de ani) și la nefumători este adenocarcinomul. În aceste situații, trebuie luată în considerare și ipoteza localizării tumorii primitive în altă parte a corpului, tumora pulmonară putând fi numai o metastază.

Epidermoidul și cancerul cu celule mici au de regulă localizare centro-pulmonară și dezvoltare endobronșică. Adenocarcinomul și cancerul cu celule mari se localizează în general periferic și invadează frecvent pleura.

Epidermoidul și carcinomul cu celule mari cavitează în 10-20% dintre situații.

## ETIOLOGIE

Fumatul. Cele mai multe CBP sunt cauzate de carcinogenii și de promotorii tumorali inhalați *via* fumatul de țigarete, incidența CBP în întreaga lume fiind direct proporțională cu prevalența fumatului. Riscul relativ pentru CBP este > de 13 ori la fumătorii activi și de 1,5 ori la cei expuși în mod pasiv și pe termen lung la fumul de tutun.

Rata deceselor prin CBP este legată de numărul total de țigarete fumate, exprimat ca număr de pachete fumate pe an, indice care reprezintă produsul dintre numărul de pachete de țigarete fumate zilnic și numărul total de ani în care s-a fumat. 80% dintre decesele prin CBP se pot atribui abuzului de tutun. Această rată este > de 60-70 de ori la fumătorii a două pachete/zi timp de 20 de ani față de nefumători.

Incidența CBP scade la cei care au abandonat fumatul, dar nu revine niciodată la nivelul pe care îl au nefumătorii. Abandonarea fumatului este uneori extrem de dificilă datorită dependenței de nicotină. Mult mai eficient este să fie prevenită populația să nu înceapă să fumeze.

Aproape 15% dintre CBP apar la indivizii care nu au fumat niciodată. Majoritatea acestora sunt femei. Motivul acestei diferențe de sex nu este cunoscut, se pare că este legat de factori hormonalți.

Factorii genetici. Deși CBP nu este o boală genetică, numeroase studii de genetică moleculară efectuate la acești bolnavi au demonstrat existența unor leziuni genetice câștigate, incluzând activarea oncogenelor dominante și inactivarea oncogenelor tumorale supresoare sau recesive.

**Activarea oncogenelor dominante** include: mutațiile punctiforme la nivelul oncogenelor din familia *RAS* (în special *KRAS* din adenocarcinom); mutații oncogenice la nivelul receptorului pentru factorul de creștere epidermală (*EGFR*) găsite în adenocarcinoamele nefumătorilor; supraexprimarea și a altor membri ai familiei *EGFR*; amplificarea, rearanjarea și/sau pierderea controlului transcripțional al oncogenelor din familia *myc*; supraexprimarea genelor unor proteine antiapoptotice; activarea exprimării genei telomerazei în 90% din CBP. Mutațiile la nivelul genelor *RAS* sunt asociate cu un prognostic rezervat în CNMC în timp ce amplificarea *c-myc* este asociată unui prognostic sever în CMC. Aceste mutații și amplificări la nivelul oncogenelor dominate ar putea deveni ținte pentru terapia genică a viitorului.

**Inactivarea oncogenelor tumorale supresoare sau recesive.** Au fost identificate un număr mare de gene tumorale supresoare (oncogene recesive) care sunt inactivate în cursul patogeniei CBP. Acest lucru se produce de regulă fie printr-o mutație inactivatoare la nivelul uneia dintre alele (fapt observat spre exemplu la nivelul genelor supresoare *p53* și *RB*-retinoblastoma), fie printr-o inactivare a promovării ADN-metilării (fapt observat în cazul genelor tumorale supresoare *p16* și *RAS*). Aceste modificări lasă celulele tumorale numai cu alelele funcționale inactivate, fapt ce conduce la pierderea funcției de reglare a creșterii tumorale. Modificările la nivelul genelor se pot întâlni precoce în cazul leziunilor preneoplazice (hiperplazia, displazia și carcinomul *in situ* generate de fumat) și chiar înainte ca modificările histologice de carcinom să apară; valoarea lor în diagnosticul precoce, în monitorizarea tratamentului și în chemoprevenție necesită studii clinice ample însă.

**Predispoziția moștenită pentru CBP.** Deși pentru CBP nu s-a putut demonstra o modalitate clară de transmisie de tip mendelian, unele fapte sugerează o potențială asociere familială. Persoanele cu mutații moștenite de tip *RB* (bolnavi cu retinoblastoame) și *p53* pot dezvolta CBP. Rudele de gradul I ale pacienților cu CBP au un risc pentru CBP sau alte cancere > de 2-3 ori, multe dintre aceste cancere nefiind legate de starea de fumător sau nefumător. O genă de la nivelul regiunii cromozomiale 6q23 are o frecvență înaltă în familiile cu risc mare pentru CBP indiferent de tipul histologic. Unele alele ale sistemului enzimatic P450 care metabolizează carcinogenii sau fragilitatea cromozomială (*senzitivitate mutagenă*) sunt asociate cu apariția CBP. Utilizarea oricăreia dintre aceste modificări moștenite în identificarea persoanelor cu risc înalt pentru CBP poate fi utilă în depistarea precoce și în prevenirea CBP.

**Terapia genetică.** O înțelegere detaliată a patogeniei moleculare a cancerului a permis inițierea unor noi metode de diagnostic precoce, prevenția și tratamentul cancerului. Două exemple sunt constituite în acest sens de *EGFR* și factorul vasculo-endotelial de creștere (*VEGF*). *EGFR* aparține familiei protooncogenelor. Legarea unui ligand de *EGFR* inițiază o cascadă de evenimente intracelulare, ce conduc la creșterea proliferării celulare, angiogenezei, metastazării și scăderii apoptozei celulelor maligne. Supraexprimarea proteinei *EGFR* sau amplificarea genei *EGFR* a fost descrisă în 70% dintre CNMC. Acesta este grupul cel mai predispus pentru un răspuns important la drogurile care inhibă activitatea *EGFR* (precum gefitinib sau erlotinib) ceea ce conduce la importante beneficii clinice.

O altă țintă pentru terapia genică o reprezintă *VEGF*. Acesta este ades supraexprimat în CBP și ca urmare creșterea densității microvascularizației pulmonare corelează cu un prognostic rezervat. Un anticorp monoclonal pentru ligandul VEGF, bevacizumab, are un efect antitumoral semnificativ atunci când este folosit împreună cu chimioterapia.

**Profilul molecular, factor prognostic al supraviețuirii și răspunsului terapeutic.** CBP poate fi tipat molecular în momentul diagnosticului pentru a avea informații în ceea ce privește supraviețuirea și răspunsul la agenții antitumorali. Deși această „semnătură” a proteinelor și a exprimării genice nu a fost încă validată de studii suficiente, este posibil ca aceste studii să permită în viitor tratamentul ajustat la caracteristicile tumorale ale fiecărui pacient. Studii bazate pe spectroscopia de masă au identificat un patern proteic unic în serul pacienților, patern ce ar putea permite diagnosticul precoce și pe baza căruia s-ar ar putea estima sensibilitatea sau rezistența la droguri. Aceste metode nu au fost însă validate de practică și nici nu sunt de uz clinic în acest moment.

Expunerea profesională și factorii de mediu. Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că expunerea profesională la unele substanțe cum ar fi: azbestul, arsenicul, cromul, nichelul, cadmiu, hidrocarburile polinucleare aromatice, precum și unele ocupații (ex. turnătorii, izolatorii, muncitorii de la cuptoarele de coac) și ramuri industriale (de prelucrarea azbestului și a metalelor neferoase, extracția uraniului, munca în șantierele navale) sunt asociate unui risc crescut de CBP.

Plămânul este atât poarta de intrare cât și organul țintă pentru variații poluanți aerogeni, printre care și carcinogeni. Aproximativ 15% dintre CBP pot fi atribuite unor carcinogeni profesionali.

Poluarea atmosferică interacționează multiplicativ cu fumatul și expunerea profesională. Există 5 poluanți majori responsabili de 98% din poluarea aerului: monoxidul de carbon, bioxidul de sulf, hidrocarburile, poluarea cu particule și oxizii de azot. Există 5 surse majore responsabile de 90% din poluarea atmosferică: transporturile, industria, încălzirea, generarea de electricitate și eliminarea deșeurilor. Totuși, s-a estimat că mai puțin de 5% din numărul total de CBP pot fi atribuite poluării atmosferice.

Dieta. Rolul factorilor alimentari în modificarea riscului de îmbolnăvire prin cancer a trezit interesul cercetătorilor încă de la nivelul anilor 1970 și asupra lor s-au făcut numeroase studii, multe dintre ele cu rezultate contradictorii. Impactul potențial al dietei în termen de reducere a riscului de CBP este dificil de apreciat în condițiile efectului devastator al fumatului de țigarete. Există studii asupra efectului protector al unor micronutrienți esențiali, incluzând retinolii, carotenoizii, vitamina C, folatul, precum și al unor oligoelemente precum seleniul, cuprul, zincul.

## DIAGNOSTIC

### Manifestări clinice

Între 5-15% dintre bolnavi sunt depistați ca asimptomatici, prin examene radiologice de rutină. Semnele și simptomele sunt generate de dezvoltarea locală a tumorii, extensia regională a tumorii la nivelul toracelui, metastazele la distanță prin diseminare hematogenă și sindroamele paraneoplazice.

Dezvoltarea locală a tumorii. Dezvoltarea endobronșică a **tumorilor centrale** se manifestă clinic prin tuse, hemoptizie, respirație dificilă și stridor, dispnee, pneumonii obstructive (febră și tuse productivă).

Dezvoltarea **tumorilor periferice** provoacă junghi prin invazie pleurală sau a peretelui toracic, tuse, dispnee de tip restrictiv, simptome de abces pulmonar ce apar ca urmare a abcedării tumorii.

Extensia regională a tumorii la nivelul toracelui. Extensia regională a tumorii se face fie prin contiguitate, fie prin diseminare limfatică la nivelul ganglionilor regionali. Tumora se poate extinde la toate organele din jur provocând: obstrucție traheală, compresie esofagiană cu disfagie, paralizia nervului recurent cu disfonie, paralizia nervului frenic cu ascensiunea hemidiafragmului și dispnee, paralizia nervului simpatic cu sindrom Horner, sindromul Pancoast (tumoră de vârf). Sindromul Horner constă în enoftalmie, ptoză palpebrală, mioză, anhidroză facială ipsilateral. Sindromul Pancoast apare ca urmare a extensiei tumorii (de regulă carcinom epidermoid) spre apexul pulmonar, afectând plexul brahial (rădăcinile T1 și C8) și generează dureri la nivelul umerilor cu iradiere caracteristică ulnară; se asociază adesea cu leziuni osteolitice la nivelul primelor două coaste iar uneori coexistă cu sindromul Horner.

Extensia în continuare a tumorii mai poate provoca sindrom de venă cavă superioară prin obstrucție vasculară, tamponadă cardiacă, aritmie și insuficiență cardiacă prin extensia la nivelul cordului, revărsat pleural prin obstrucție limfatică, hipoxemie și dispnee prin diseminare limfangitică pulmonară. Carcinomul bronhioloalveolar se poate extinde transbronșic afectând multiple alveole fapt ce provoacă afectarea schimburilor gazoase, insuficiență respiratorie, dispnee, hipoxemie și hiperproducție de spută.

Metastazele la distanță prin diseminare hematogenă. La autopsie > 50% dintre bolnavii cu carcinom epidermoid, 80% dintre cei cu adenocarcinom și cancer cu celule mari și > 95% dintre cei cu cancer cu celule mici prezintă metastaze extratoracice.

Virtual, CBP poate metastaza în orice organ. Localizările cele mai frecvente sunt: creierul, oasele, măduva osoasă, ficatul, ganglionii supraclaviculari și ocazional axilari și inghinali, glandele suprarenale. Metastazele cerebrale provoacă deficite neurologice, cele osoase se manifestă prin dureri și fracturi patologice, iar metastazele la nivelul măduvei osoase conduc la citopenii și leucoeritroblastoză. Metastazele hepatice se exteriorizează clinic prin disfuncții hepatice biochimice, obstrucție biliară, durere. Sindromul de compresie medulară este generat de metastaze epidurale și medulare. Metastazele adrenale sunt comune dar produc rar insuficiență adrenală.

Sindroamele paraneoplazice. Sindroamele paraneoplazice pot fi prezente din momentul diagnosticului (uneori ca unică simptomatologie), pot semnala o recădere, sau pot mima o metastază. În această ultimă variantă, pot orienta în mod greșit tratamentul spre unul paliativ, în condițiile în care tratamentul curativ al tumorii ar fi și tratamentul sindromului paraneoplazic, prezența sindroamelor paraneoplazice nereprezentând o contraindicație pentru intervenția chirurgicală. În unele cazuri fiziopatologia este cunoscută (în particular când un hormon cu o activitate biologică determinată este secretat de tumoră), în timp ce în altele rămâne necunoscută.

Rămân cu **etiologie necunoscută**: anorexia, cașexia, scăderea ponderală (pentru 30% dintre bolnavi), febra, supresia imunității.

Prezintă **sindroame endocrine** 12% dintre bolnavi: producția de către tumorile epidermoide a PTH sau a unor precursori peptidici ce provoacă hipercalcemie și hipofosfatemie; secreția de către carcinomul microcelular a ADH sau a factorului natriuretic conduce la hiponatremie; secreția de către cancerul microcelular a ACTH generează tulburări la nivelul echilibrului electrolitic, în special hipopotasemie, sindrom Cushing.

Se descriu două **sindroame ale țesutului conjunctiv și osos**: hipocratismul digital și osteoartropatia pulmonară hipertrofică. Primul este prezent în 30% din cazuri, de regulă în CNMC. Al doilea se întâlnește în 1-10% din cazuri, în special în adenocarcinoame și se caracterizează din punct de vedere clinic prin creșterea excesivă a părților moi ale extremităților însoțită de tulburări vasomotorii la acest nivel (transpirații, cianoză), dureri și tumefacții articulare (sinovită) simetrice la articulațiile pumnului, genunchi sau gleznă, formarea excesivă de os subperiostal în special la nivelul oaselor lungi (femur, tibie, peroneu, radius).

**Sindromul neurologic-miopatic** este rar, 1% din cazuri, dar dramatic, incluzând: în CMC sindromul miastenic Eaton-Lambert și pierderea vederii secundară afectării retinei, iar în toate tipurile de cancer neuropatia periferică, degenerescenta subacută cerebeloasă, degenerescenta corticală, polimiozita. Sindromul miastenic Eaton-Lambert are un mecanism autoimun prin dezvoltarea unor autoanticorpi la nivelul canalelor de calciu.

**Manifestări hematologice** se întâlnesc la 1-8% dintre bolnavi: tromboflebite venoase migratorii (sindromul Trousseau), endocardita trombotică non-bacteriană prin emboli arteriali, coagularea intravasculară diseminată cu hemoragie, anemia, granulocitoza, leucoeritroblastoză.

**Manifestările cutanate** (dermatomiozita, acanthosis nigricans), la fel ca și cele **renale** (sindromul nefrotic, glomerulonefritele) sunt foarte rare,  $\leq 1\%$ .

### Proceduri non-invasive de diagnostic

**Radiografia pulmonară.** Radiografia pulmonară reprezintă investigația cea mai ieftină, disponibilă și obligatorie când pacienții au o suspiciune clinică ridicată de CBP. Pentru bolnavii cu stare generală foarte alterată, sau pentru cei care refuză orice fel de tratament, ea poate constitui uneori singura investigație, oferind relații atât asupra tumorii (localizare, extensie, complicații) cât și adenopatiei.

**Carcinoamele centrale** (Figura 28) se prezintă sub forma unor opacități rotund ovalare, omogene, difuz conturate sau cu prelungiri spre parenchim, situate perihilar sau în lobi superiori, cel mai adesea pe mediastin. Obstrucția bronșică (intrinsecă prin tumoră sau extrinsecă prin adenopatie) poate fi incompletă, situație în care determină emfizem obstructiv, sau completă, conducând la atelectazie (Figura 29) – opacitate retractilă, de intensitate crescută, sistematizată (segmentară, lobară, pulmonară), ce tracționează către partea afectată mediastinul, coastele, diafragma, fără bronhogramă aerică. Tumora se poate însoți de adenopatii hilare, paratraheale, mediastinale, făcând uneori corp comun cu acestea. Tumora mare pot necroza central dând imaginea de „cavernă în chenar” (Figurile 11 și 12 de la capitolul „Pneumonii și supurații pulmonare”): pereții groși, anfractușoși, rar nivel hidroaeric, contur extern estompat, cu prelungiri, răspuns slab la terapia antibiotică. Necrozează de regulă tumorile epidermoide și cele cu celule mari.

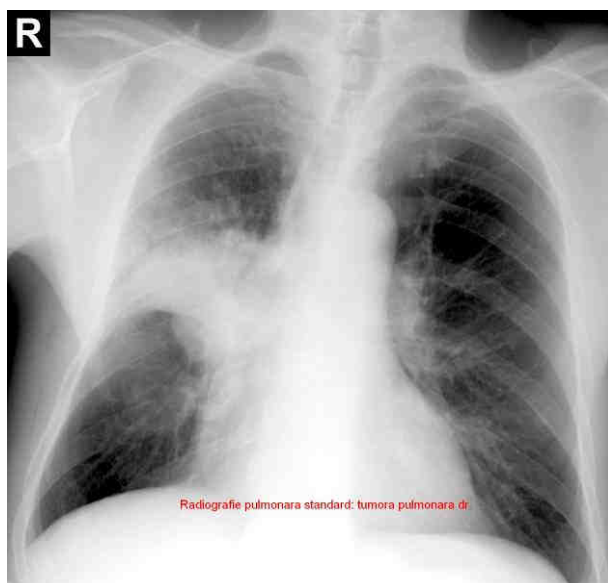


Figura 28. Tumoră centrohilară dr. care face corp comun cu adenopatia ei.

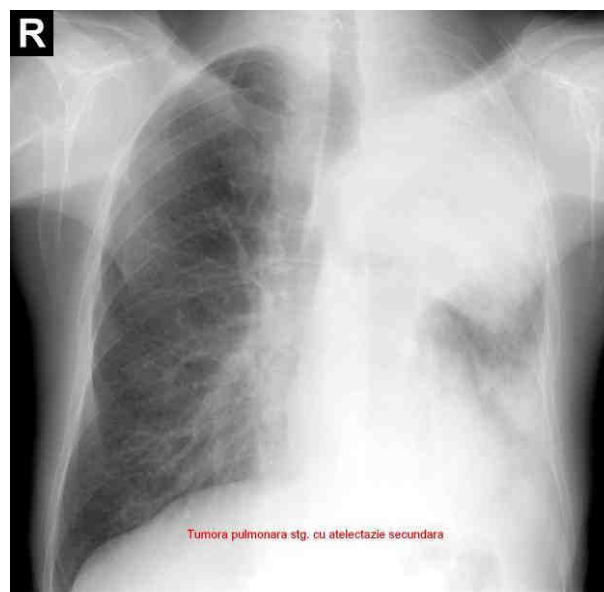


Figura 29. Tumoră pulmonară stg. cu atelectazie secundară (sunt atrase de partea tumorii mediastinul, diafragma, iar spațiile intercostale sunt pensate)

**Carcinoamele distale** (Figurile 30 și 31), cel mai frecvent adenocarcinoame, se caracterizează prin absența îndelungată a adenopatiei și evoluția lentă, mult timp asimptomatică. Se prezintă sub forma unor opacități de intensitate mare, omogene, dispuse la periferia parenchimului pulmonar care este aparent îndemn; scizurile apar deplasate, îngroșate. Pot determina revărsate pleurale, eroziuni costale și metastaze la nivelul omoplatului.

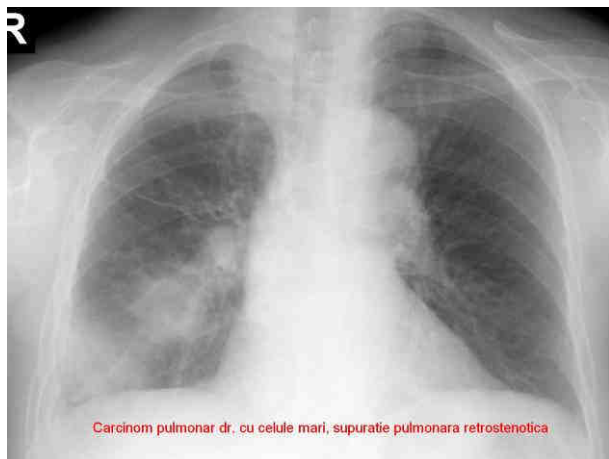


Figura 30. Carcinom microcelular dr., cu pleurezie malignă secundară și adenopatie hilară bilaterală

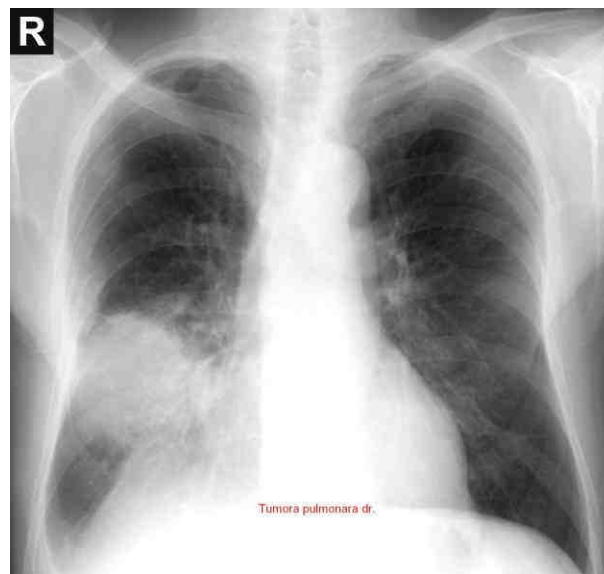


Figura 31. Neoplasm pulmonar dr. situat distal și care infiltrează diafragma

Cel mai frecvent însă, mai ales atunci când se intenționează un plan terapeutic complex, radiografia pulmonară nu este suficientă și pacienții necesită CT.

**Tomografia computerizată (CT).** Toții pacienții care necesită stadializare preterapeutică trebuie să aibă CT de torace și abdomen superior ce evaluează glandele suprarenale. CT toracic este de ajutor în a defini dimensiunile, localizarea și caracteristicile masei tumorale (ex: margini netede sau spiculate, structură omogenă sau cu cavități, etc) precum și prezența sau absența adenopatiei. Din acest punct de vedere, CT toracic este considerată metoda non-invazivă cea mai adecvată pentru evaluarea mediastinului. Metoda își mai dovedește utilitatea și în evaluarea revărsatelor pleurale: indică prezența sau absența lichidului, conturul spațiului pleural, și dacă sunt prezente mase tumorale pe suprafața pleurală.

Nu întotdeauna masele adrenale evidențiable pe CT sunt metastaze. Probabilitatea crește dacă ele sunt unilaterale și  $> 3$  cm.

CT cerebral nu trebuie efectuată de rutină, deși detectează metastaze la 3% dintre pacienții asimptomatici. Indicațiile sale sunt: cefaleea sau alte semne și simptome neurologice inexplicabile, adenocarcinomul într-un stadiu mai mare decât T1N1, în cazul în care intervenția chirurgicală este luată în considerare.

**Rezonanța magnetică nucleară (RMN).** Se utilizează mai rar în stadializarea CBP. Este o metodă utilă pentru evaluarea tumorilor apicale, mai ales când acestea invadează plexul brahial. Este superioară examinării CT pentru evidențierea invaziei vertebrale, a peretelui toracic, a mediastinului și a diafragmului, a bazei gâtului, la pacienții la care se preconizează o intervenție chirurgicală cu viză curativă.



Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este o metodă care se bazează pe activitatea biologică a celulelor neoplazice, fiind în acest sens, o metodă mai degrabă funcțională decât anatomică. Celulele maligne au o rată de glicoliză mai mare decât celulele normale, astfel încât, dacă se administrează un analog al glucozei radiomarcate, el va suferi același proces de fosforilare ca și glucoza, dar va rămâne nemetabolizat în celule, putând fi detectat de o PET cameră. În acest mod, PET este sensibilă atât în detectarea leziunii primitive intratoracice cât și a metastazelor. PET este utilă în evaluarea mediastinului și a nodulilor pulmonari solitari, putând să ajute la ghidarea unei biopsii mediastinale în cursul stadializării. Imagini fals negative pot să apară la diabetici, în tumorile cu creștere lentă precum carcinomul bronșiolo-alveolar, în infecții asociate (tuberculoza) și în leziuni < 8 mm. Imagini fals pozitive se înregistrează în infecții și în boli granulomatoase. Din aceste motive PET nu se va utiliza niciodată singură în diagnosticul CBP.

Ultrasonografia toracică este de ajutor la evaluarea tumorilor pulmonare periferice, pleureziilor, metastazelor pleurale și ale cutiei toracice, precum și la ghidarea biopsiilor și puncțiilor pleurale, când acestea sunt necesare.

Scintigrafia osoasă se efectuează dacă este prezentă durerea osoasă și dacă biochimia osoasă este anormală.

### Proceduri invazive de diagnostic

Bronhoscopia. Bronhoscopia este principala metoda de confirmare a CPB. În acest caz, bronhoscopia are următoarele roluri: vizualizare (sediul tumorii, extensia, gradul de obstrucție bronșică), recoltarea de fragmente tumorale pentru examinarea histologică, stadializarea cu rol în aprecierea prognosticului și a indicației terapeutice, precizează recăderile și monitorizează răspunsul terapeutic.

Semnele directe ale procesului tumoral propriu-zis sunt vegetațiile endoluminale (Figura 32) și stenoza endobronșică dată de infiltrația neoplazică (Figura 33). Semnele indirecte sunt compresia extrinsecă, rigiditatea bronșică (dispariția mobilității bronșice în cursul ciclului inspir/expir), alterări de statică ale axului traheobronșic (obstrucții/stenoze endobronșice neoplazice instalate lent). Tumora se poate însoți de procese supurative retrostenotice, țesut de granulație reactiv inflamator la nivelul mucoasei bronșice (biopsia bronșică îl diferențiază de cel neoplazic), semne ale unei afecțiuni concomitente sau preexistente (TBC, supurație, etc).



Figura 32. Tumoră cu necroză (aspect endoscopic)



Figura 33. Stenoza bronșică prin infiltrație de mucoasă

Tehnicile de endoscopie endobronșică s-au dezvoltat de-a lungul anilor, urmărind depistarea precoce a CBP, a carcinomului *in situ* și a leziunilor preneoplazice. Dintre aceste tehnici fac parte: bronhoscoopia cu autofluorescență, endobronhoscoopia ultrasonografică, bronhoscoopia cu filtru îngust, endo-microscopia confocală, tomografia optică coerentă, puncția aspirativă ganglionară transbronșică, puncția-biopsie pulmonară transbronșică, șa.

Leziunile preneoplazice, carcinomul *in situ* și cancerul minim invaziv se pot și trata pe cale endoscopică. Opțiunile terapeutice sunt reprezentate de: terapia fotodinamică, crioterapia și brahiterapia, electrocauterizarea, laserterapia.

Endobronhoscoopia ultrasonografică. Reprezintă o metodă bronhoscopică complexă care combină echografia și bronhoscoopia folosind un traductor ultrasonografic miniaturizat plasat în capul unui bronhoscop. Este o tehnică relativ nouă care poate stabili exact localizarea și preleva probe din stațiile ganglionare paratraheală și subcarinală. Are următoarele indicații: tumori cu localizare centrală, stadializarea ganglionilor mediastinali, evaluarea răspunsului la chimioterapie sau radioterapie, diagnosticarea recăderilor după tratamentul chirurgical sau non-chirurgical, determinarea curabilității actului chirurgical.

În mod similar, endoscopia ultrasonografică transesofagiană poate facilita prelevarea de probe posterior de stațiile ganglionare mediastinale, subcarinal și din fereastra aorto-pulmonară.

Puncția transtoracică. Este o procedură care se indică în leziunile <3 cm, periferice, inabordabile bronhoscopic. Se practică sub ghidaj imagistic (CT, PET) și este relativ sigură și fără complicații. Puncția transtoracică nu exclude toracotomia, mai ales în cazul bolnavilor cu nodul solitar periferic, cu înaltă suspiciune de malignitate. Ea rămâne o investigație esențială în următoarele situații: pentru acei pacienți care nu sunt candidați la rezecție chirurgicală, dar care necesită stabilirea formei histologice înainte de începerea tratamentului, pacienții cu înaltă suspiciune de leziune necanceroasă, pacienții care necesită confirmarea diagnosticului de cancer înainte de a lua în considerare oportunitatea chirurgiei, și pacienții cu probabilitate înaltă a unor metastaze.

Mediastinoscopia. Rămâne standardul de aur pentru investigarea extensiei leziunilor la mediastin, pentru pacienții cunoscuți sau suspecți de CBP. Ea poate să preceadă intervenția chirurgicală, în special pentru a diferenția între stadiile IIIA și IIIB. Nu este însă o procedură lipsită de riscuri (morbidity 2% și mortalitate 0,08%) și se efectuează sub anestezie generală.

Toracenteza. Nu trebuie să se presupună de la început că revărsatul pleural la un pacient cu CBP poate fi numai de etiologie malignă. Stabilirea etiologiei exacte în urma toracentezei poate schimba prognosticul bolnavului și managementul terapeutic al cazului. Prin examenul lichidului pleural trebuie excluse și alte potențiale etiologii ale pleureziei: atelectazie, pneumonie, embolie, hipoproteinemie, obstrucție limfatică.

Toracotomia/Toracoscoopia. Cea mai mare parte a CBP pot fi diagnosticate înainte de toracotomie. Cu toate acestea, pentru o mică parte dintre pacienți, diagnosticul se face numai prin toracotomie. Este în general vorba despre cazurile care asociază o componentă inflamatorie importantă ce „ascunde” cancerul. Prin toracotomie se obțin probe citologice și histologice atât de la nivelul tumorii, cât și de la nivelul ganglionilor intratoracici afectați.

Toracoscoopia video-asistată se utilizează în diagnosticul, stadializarea și rezecția unora dintre CBP. Se indică pentru evaluarea nodulilor periferici și a pleureziei, mai ales în cazurile în care toracenteza nu a adus elemente de diagnostic concludente. Se indică de asemenea pentru evaluarea adenopatiilor mediastinale care nu au putut fi abordate prin tehnicile standard de mediastinoscopie sau prin biopsie transbronșică.

## Stabilirea diagnosticului anatomopatologic

Tesutul tumoral pentru studiu anatomo-patologic poate fi obținut prin: biopsie bronșică sau transbronșică în cursul fibrobronhoscopiei, biopsie ganglionară prin mediastinoscopie, piesa operatorie de rezecție chirurgicală, biopsie percutană dintr-un ganglion afectat, leziuni litice osoase, măduvă sau leziuni pleurale, aspirație cu ac fin din masele tumorale toracice sau extratoracice sub ghidaj imagistic, bloc celular adecvat obținut dintr-o pleurezie malignă.

Citologia sputei. Analiza citologică a celulelor exfoliate în spută este o metodă rapidă și relativ ieftină de diagnostic la pacienții cu suspiciunea radiologică de carcinom. Se poate examina fie sputa expectorată spontan, fie în urma provocării expectorației cu soluție salină hipertonică; examinarea a mai multe probe crește posibilitatea de precizare a diagnosticului. Probele de spută sunt considerate concludente dacă sunt prezente macrofage alveolare și celule epiteliale bronșice. Șansele ca examinarea citologică să fie pozitivă cresc în cazul tumorilor centrale, mari, în cazul cancerelor epidermoide și la pacienții cu hemoptizii. Sputa poate fi prelucrată prin variate tehnici moleculare și genetice, care îi cresc sensibilitatea și specificitatea.

Stadializare patologică (pTNM). În urma analizării datelor obținute prin analiza histopatologică, se precizează gradul histopatologic G după cum urmează: Gx – gradul nu poate fi evaluat; G1 – bine diferențiat; G2 – moderat diferențiat; G3 – slab diferențiat; G4 – nediferențiat.

Importanța prognostică a stadializării patologice (pTNM), precum și a celei anatomo-clinice (cTNM) pe care o vom prezenta în cursul următor, sunt unanim acceptate. Privind clasificarea pTNM, prognosticul este cu atât mai rezervat, cu cât diferențierea celulară este mai redusă.