

Cursul XIII

CANCERUL BRONHOPULMONAR .

Stadializare: proceduri generale de stadializare, determinarea rezecabilității și operabilității, stadializare fiziologică. Tratament. Profilaxie. Bibliografie.

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. .

STADIALIZARE

Stadializarea bolnavilor cu CBP. Stadializarea constă în două părți:

- **stadializarea anatomică** (determinarea topografiei și extensiei tumorii) și
- **stadializarea fiziologică** (precizarea capacității pacientului de a suporta diferite forme de tratament antitumoral).

Pentru stadializarea CBP se utilizează sistemul internațional de stadializare **T** (extensia tumorii) **N** (afectarea ganglionilor regionali) **M** (prezența sau absența metastazelor), care permite luarea unei decizii terapeutice (Tabelul 21). Sistemul actual de clasificare TNM (ediția a 7-a) include CNMC, CMC și carcinoidul pulmonar.

Tabelul 21. Stadializarea TNM a neoplasmului pulmonar

DESCRIEREA CATEGORIEI DE T (TUMORĂ)	
T0	Tumoră nedetectabilă.
Tx	Tumoră primară ce nu poate fi evidențiată radiologic, bronhoscopic, dar cu prezența celulelor neoplazice în spută sau în lavajul bronșic.
Tis	Tumoră <i>in situ</i> .
T1	Tumoră ≤3 cm în diametru, – înconjurată de plămân sau pleură viscerală, – a cărei invazie proximală nu depășește bronșia lobară (nu afectează bronșiile primitive). Variante: T1a – tumoră ≤2 cm diametru; T1b – tumoră >2 cm dar ≤3 cm diametru.
T2	Tumoră >3 cm dar <7 cm în diametru, <i>sau</i> tumoră care prezintă oricare din următoarele caracteristici: – invadează bronșiile primitive la cel puțin 2 cm de carenă; – invadează pleura viscerală; – asociată cu atelectazie sau pneumonie obstructivă care se extinde către regiunea hilară, dar nu cuprinde întregul plămân. Variante: T2a - tumoră >3 cm dar ≤5 cm diametru; T2b - tumoră >5 cm dar ≤7 cm diametru
T3	Tumoră >7 cm <i>sau</i> tumoră care prezintă oricare dintre următoarele caracteristici: – invadează peretele toracic (inclusiv sindromul Pancoast-Tobias), pleura mediastinală, pericardul parietal, diafragma; – tumoră în bronșiile principale care se găsește la mai puțin de 2 cm de carenă dar fără afectarea acesteia; – atelectazie sau pneumonie obstructivă a întregului plămân; – noduli tumorali separați în același lob.
T4	Tumoră de orice dimensiune – ce invadează mediastinul, cordul și vasele mari, traheea, nervul laringeu recurent, esofagul, corpurile vertebrale, carina; – noduli tumorali separați în lobi ipsilaterali diferiți.
DESCRIEREA CATEGORIEI DE N (ADENOPATIE)	
Nx	Adenopatia regională nu poate fi evaluată
N0	Adenopatie regională absentă
N1	Adenopatie peribronșică și/sau hilară în ganglionii de aceeași parte și intrapulmonari, incluzând implicarea prin extensie directă.
N2	Adenopatii de aceeași parte, mediastinale și/sau subcarinale
N3	Adenopatii controlaterale mediastinale și/sau hilare, în ganglionii scalenici sau supraclaviculari, ipsilateral sau controlateral
DESCRIEREA CATEGORIEI DE M (METASTAZĂ)	
Mx	Nu poate fi precizată prezența metastazelor la distanță.
M0	Absența metastazelor.
M1	Metastaze prezente. Variante: M1a – noduli tumorali separați în lob contralateral, tumoră cu noduli pleurali sau revărsat pleural/pericardic malign; M1b – metastaze la distanță
SISTEMUL DE STADIALIZARE AL CBP	
Stadiul	Descriere TNM
IA	T1a/T1b N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T1a/T1b N1 M0, T2a N1 M0, T2b N0 M0
IIB	T2b N1 M0 sau T3 N0 M0
IIIB	T3 N0 M0
IIIA	T1-2-3 N2 M0 sau T3 N1 M0 sau T4 N0-1 M0
IIIB	Orice T N3 M0, T4 N2 M0
IV	Orice T orice N M1a, orice T orice N M1b

Pentru stadializarea CMC s-a utilizat începând cu anul 1950 un sistem cu două stadii a căror definiție era legată de extensia unui câmp de iradiere tolerabil: stadiul de boală limitată (la un singur hemitorace, fără metastaze extratoracice, extensia locală și ipsilaterală la ganglionii supraclaviculari puteau fi prezente, cu condiția să intre într-un singur câmp de iradiere) și stadiul de tumoră extinsă. Tendința actuală este de a include și CMC în clasificarea TNM, întrucât stadiul bolii se corelează cu supraviețuirea și e util în stabilirea prognosticului.

Proceduri generale de stadializare

Tuturor bolnavilor cu CBP li se va face o anamneză și un examen fizic complet, cu evaluarea și a altor probleme medicale, determinarea statusului de performanță (tabelele 22 și 23) și a scăderii ponderale, precum și o radiografie pulmonară, urmată de bronhoscopie, CT torace/abdomen superior și alte teste în funcție de terapia care se preconizează a fi aplicată (Tabelul 24).

Evaluarea preoperatorie trebuie să fie judicios făcută. Expunerea la fumat și comorbiditățile (cașexie, boală coronariană ischemică, angină instabilă, insuficiență cardiacă necontrolată, BPOC sever, etc), trebuie avute în vedere la pacienții care sunt evaluați în vederea intervenției chirurgicale, chimioterapiei sau radioterapiei cu intenție curativă.

Tabelul 22. Evaluarea statusului de performanță prin indexul Karnovsky

STATUS DE PERFORMANȚĂ	SCOR
Asimptomatic	100
Activitate normală, semne și simptome de boală reduse	90
Activitate normală efectuată cu ceva efort, unele semne de boală	80
Nu poate efectua activități normale, numai de autoîngrijire	70
Autoîngrijire în majoritatea situațiilor, necesită ajutor numai ocazional	60
Necesită ajutor considerabil și îngrijire medicală frecventă	50
Incapacitate, necesită îngrijire specială și ajutor	40
Incapacitate severă, este indicată spitalizarea deși moartea nu este iminentă	30
Foarte bolnav, necesită spitalizare de urgență și îngrijiri suportive	20
Muribund, progresie rapidă a bolii	10
Decedat	0

Tabelul 23. Evaluarea statusului de performanță prin indexul ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sau scorul Zubord

STATUS DE PERFORMANȚĂ	SCOR
Asimptomatic, capabil de orice activitate	0
Simptomatic dar capabil de efort fizic limitat și deplasabil.	1
Autoîngrijire, incapabil de orice muncă, stă în pat < 50% din timpul cât e treaz.	2
Autoîngrijire limitat, stă în pat sau în scaun >50% din timpul cât e treaz.	3
Incapabil de autoîngrijire, obligat să stea în pat sau scaun tot timpul.	4
Decedat.	5

Pentru stadializarea CBP, bronhoscopia și CT toracic/abdomen superior sunt obligatorii pentru toți pacienții. Restul investigațiilor pot deveni necesare numai la anumiți pacienți, în funcție de rezultatul investigațiilor inițiale, care pot sugera prezența unor metastaze sau a unor sindroame paraneoplazice. Vechimea CT la momentul intervenției chirurgicale nu trebuie să depășească 4 săptămâni.

Tabelul 24. Proceduri de stadializare preterapeutice

- Anamneză completă și examen fizic
- Evaluarea tuturor celorlalte probleme medicale coexistente, a statusului de performanță și a greutateii corporale (istoric de scădere ponderală)
- Hemoleucogramă completă, incluzând determinarea trombocitelor
- Măsurarea electroliților serici, glucozei, calciului și fosforului
- Teste funcționale hepatice și renale
- Teste de coagulare
- Electrocardiograma
- Examen radiologic pulmonar
- CT toracic și abdominal cu substanță de contrast
- Fibrobronhoscopia cu lavaj, brosaj și biopsia leziunilor suspecte dacă nu există contraindicații medicale sau pacientul nu se află într-un stadiu prea avansat de boală.
- Radiografii osoase dacă există suspiciunea clinică de metastaze osoase
- CT sau RMN cerebral și scintigramă osoasă dacă există semne clinice sugestive pentru prezența metastazelor în aceste organe
- PET pentru evaluarea mediastinului și detectarea metastazelor
- Examinare cu bariu dacă există simptome esofagiene
- Studii funcționale pulmonare și măsurarea gazelor arteriale dacă există semne sau simptome de insuficiență respiratorie; teste cardiopulmonare de efort dacă statusul de performanță sau testele funcționale pulmonare sunt la limită
- Dacă este planificată o intervenție chirurgicală curativă: evaluare chirurgicală a mediastinului prin mediastinoscopie sau toracotomie pentru a stabili încadrarea N2 sau N3
- Biopsierea leziunilor accesibile suspecte de cancer dacă diagnosticul histologic nu a fost precizat încă sau dacă tratamentul sau decizia de stadializare se bazează pe faptul că o leziune este sau nu cancerosă. Ex: biopsie transtoracică cu ac fin sau biopsie transbronșică din leziunile periferice dacă fibrobronhoscopia este negativă și nu există nici o altă probă pentru diagnosticul histologic, toracenteză diagnostică (examinare citologică) și terapeutică (drenaj pe tub) dacă este prezentă pleurezia, aspirație și biopsie medulară (dacă tabloul sângelui periferic nu este normal), etc

Determinarea rezecabilității și operabilității

Rezecabilitatea, (dacă tumora poate fi înlăturată în întregime prin proceduri chirurgicale standard) depinde de stadializarea anatomică a tumorii, și **operabilitatea** (dacă pacientul poate tolera procedura chirurgicală) depinde de funcțiile cardio-pulmonare ale bolnavului.

Contraindicațiile chirurgiei curative și radioterapiei (RT) ca unică procedură terapeutică la pacienții cu carcinom non-microcelular sunt: metastazele extratoracice, sindromul de venă cavă superioară, paraliziiile de corzi vocale și de nerv frenic, pleureziile maligne, tamponada cardiacă, tumorile situate la mai puțin de 2 cm de carenă (incurabile chirurgical, dar potențial curabile prin RT), metastazele în plămânul contralateral, tumori endobronșice bilaterale (potențial curabile prin RT), metastaze la nivelul ganglionilor supraclaviculari, metastaze în ganglionii mediastinali contralaterali (potențial curabile prin RT), extensia tumorală la arterele pulmonare principale. Cei mai mulți bolnavi cu CMC sunt inoperabili. Totuși, dacă datele clinice sugerează posibilitatea rezecabilității, această opțiune trebuie luată în considerare.

Stadializare fiziologică

Pentru a ameliora condițiile preoperatorii vor fi tratate comorbiditățile: BPOC, anemie, tulburări electrolitice, infecții, aritmii și se va stopa fumatul. Pierderea în greutate se relaționează cu o evoluție infaustă, pacienții care prezintă o pierdere în greutate preoperatorie de peste 10% reprezentând chiar o contraindicație de intervenție chirurgicală. De asemeni, nivelul scăzut al albuminei implică risc crescut de complicații postoperatorii.

Morbiditatea postoperatorie crește cu înaintarea în vârstă, la vârsta de peste 70 de ani pneumonectomia fiind asociată unui risc înalt de mortalitate. Nu există contraindicații de intervenții chirurgicale limitate, peste 80 de ani la stadiul I de boală, și peste 70 de ani, la stadiile I și II.

Existența în antecedente a unui infarct miocardic în ultimele 4-6 săptămâni reprezintă o contraindicație de intervenție chirurgicală. În cazul unui infarct în ultimele 6 luni și la pacienții cu by-pass coronarian, se solicită avizul cardiologului. Alte contraindicații sunt reprezentate de: aritmiile majore necontrolate, VEMS<1L. O valoare a VEMS-ului cuprinsă între 1-2L reclamă o judecată atentă și investigații suplimentare (transfer gazos prin membrana alveolo-capilară, SaO₂, scintigrama de perfuzie), în timp ce VEMS>2L de regulă permite pneumonectomia. Retenția de CO₂ și hipertensiunea pulmonară severă sunt deasemeni contraindicații de intervenție chirurgicală. Hipoxemia preoperatorie nu este o contraindicație absolută pentru intervenția chirurgicală, ea putând să se remită în post-operator în cazurile în care a fost generată de ventilația locală slabă datorită atelectaziei.

TRATAMENT

Opțiuni terapeutice

Depinzând de stadiul bolii și de alți factori, opțiunile terapeutice pentru pacienții cu CBP sunt: chirurgia, radioterapia, alte terapii locale, chimioterapia și terapiile țintite (terapiile genice). În unele situații, aceste terapii se utilizează combinate.

Chirurgia. Chirurgia de rezecție cu viză curativă poate fi o opțiune de tratament pentru stadiile precoce de CBP. Pentru a trata (și uneori chiar pentru a vindeca) se utilizează diverse tipuri de intervenție chirurgicală. Extensia rezecției (lobectomie, pneumonectomie, segmentectomie, rezecție atipică, rezecție „în mâneacă”, chirurgie toracică video-asistată) este în funcție de judecata chirurgicală bazată pe datele investigațiilor preoperatorii.

Lobectomia are avantajul unei prezervări anatomice și funcționale mai importante, cu tolerabilitate mai mare pentru pacient decât pneumonectomia. Are o mortalitate post-operatorie de 3% și se poate practica și la vârste înaintate, peste 70 de ani. Rezultatele ei sunt însă mai slabe în prezența invaziei ganglionilor hilari.

Pneumonectomia se indică în situația în care se constată prin bronhoscopie infiltrația tumorală a bronhiei primitive sau extensia transscizurală a tumorii, chiar dacă aceasta nu invadează axul bronșic principal. Se poate asocia cu: limfadenectomie mediastinală extinsă, rezecții parietale, diafragmatice, rezecții și reconstrucții traheale și ale marilor vase (în special vena cavă superioară). Are o mortalitate post-operatorie de 6%, chiar mai mare peste 70 de ani.

Segmentectomia se indică numai în stadiul I (T1N0M0), are o mortalitate post-operatorie de 2-5% și o rată a recurențelor locale de 25%.

Rezecția atipică („wedge resection”) se execută pentru noduli mai mici de 2 cm, cu topografie periferică, care nu interesează scizura și nu au expresie bronșică. Este rar utilizată, de regulă la bolnavii vârstnici cu rezerve pulmonare limitate și are o rată a recurențelor locale > 25%.

Rezecția „în mâneacă” se utilizează pentru a trata unele cancere situate în căile aeriene mari și prin care o parte importantă din aceste căi este îndepărtată. Se practică acest tip de rezecție în locul pneumonectomiei pentru a prezerva cât mai mult din funcția pulmonară.

Chirurgia toracică video-asistată (VATS) nu se utilizează uzual pentru rezecția curativă a CBP. Poate fi utilă însă în leziunile periferice, de mici dimensiuni, la bolnavii cu probe funcționale alterate și care nu pot tolera toracotomia.

Posibilele complicații ale actului chirurgical depind de extensia rezecției și de starea de sănătate anterioară operației. Mai serioase pot fi: sângerarea masivă, infecția plăgii și pneumonia. Mortalitatea intra- și post-operatorie este de luat și ea în considerație, de aceea pacienții supuși rezecției trebuie selectați cu grijă.

Dacă există metastaze cerebrale sau de glandă suprarenală unice, acestea pot fi îndepărtate chirurgical, cu condiția ca tumora pulmonară să fi fost complet înlăturată.

Chirurgia poate fi utilizată nu numai cu viză curativă, ci și cu viză paleativă în unele situații. Spre exemplu, în cazul pleureziilor mari, dispneizante, se poate practica **pleurodeza** (desființarea cavității pleurale) cu agenți sclerozanți (talc, bleomicină, tetraciclină). Acești agenți pot fi administrați fie pe tub, fie prin insuflație toracoscopică.

Alte proceduri chirurgicale paleative (laserterapia, terapia fotodinamică, implantarea de stenturi) vor fi descrise mai departe.

Chirurgia este rar utilizată ca formă principală de terapie în CMC. Ocazional (mai puțin de un caz din 20) tumora se prezintă ca nodul unic, fără niciun fel de diseminare la ganglionii locali sau la distanță. Numai în aceste situații chirurgia poate fi considerată ca opțiune inițială, urmată de chimioterapie ± radioterapie.

Radioterapia (RT). Există 2 tipuri principale de RT: RT externă și brahiterapia (RT internă).

RT externă se poate utiliza ca terapie principală atunci când tumora nu poate fi îndepărtată chirurgical datorită dimensiunilor și/sau topografiei sale, când bolnavul refuză intervenția chirurgicală sau are contraindicații fiziologice pentru aceasta. Decizia administrării RT în doză înaltă se bazează pe extensia bolii și pe volumul toracic care necesită a fi iradiat. Doza uzuală administrată cu intenție curativă este de 60-64 Gy. Pe lângă potențialul său curativ, RT poate să crească calitatea vieții și durata de supraviețuire prin controlul tumorii primare și prevenirea recurențelor locale.

RT poate de asemeni să preceadă sau să succedă actul chirurgical, în primul caz pentru a micșora dimensiunile tumorii și a o face astfel mai ușor de rezecat, iar în al doilea pentru a îndepărta leziunile restante care eventual au scăpat intervenției chirurgicale. În ambele situații, RT se poate însoți de chimioterapie.

Cu viză paleativă, în doze mai mici, de 30-40 Gy, RT se indică pentru ameliorarea simptomelor intratoracice cum ar fi: obstrucția bronșică cu pneumonie, atelectazie, hemoptizie, tuse, dispnee, sindrom de venă cavă superioară, paralizia corzilor vocale. Beneficiază de asemenea de RT: tamponada cardiacă (tratată în plus cu pericardiocenteză), metastazele osoase dureroase, compresia intracraniană și medulară, afectarea plexului brahial.

Metastazele cerebrale izolate la pacienții cu adenocarcinom sunt de regulă tratate cu RT în doză mare (40Gy) iar în cazurile atent selectate sunt rezecate chirurgical. RT cerebrală profilactică în doze mici pentru CNMC, contestată de unii medici, poate preveni apariția metastazelor, dar beneficiul asupra duratei de supraviețuire este mic (5%) și poate determina ca efect secundar un posibil deficit al funcțiilor cognitive.

În CMC, cel mai ades, RT este parte a tratamentului inițial, împreună cu chimioterapia. Se utilizează în formele limitate de boală vizând atât tumora cât și adenopatia, ca terapie paleativă cu aceleași indicații ca pentru CNMC, și ca terapie craniană profilactică.

Efectele secundare ale RT sunt multiple: leziuni cutanate asemănătoare celor provocate de arsurile solare, căderea părului, grețuri și vărsături, anorexie, scădere ponderală, esofagita acută, afectarea măduvei osoase (se pot produce infecții, sângerări și oboșală, în funcție de tipul de celule implicate, respectiv leucocite, trombocite și eritrocite). Pneumonita de iradiere apare în 5% dintre cazuri iar riscul de a o dezvolta este proporțional cu doza de iradiere și cu volumul de plămân iradiat, și se manifestă prin dispnee, febră, infiltrate radiologice.

Brahiterapia (RT locală eliberată prin plasarea de izotopi radioactivi intratumorali fie intraoperator, fie bronhoscopic) se indică în stadiile I și II inoperabile din punct de vedere medical, tumori reziduale după tratament sau când tumora se dovedește intraoperator a fi nerezecabilă.

Alte terapii locale. Leziunile simptomatice endobronșice care apar după chirurgie sau RT, precum și leziunile limitate dar care se dezvoltă la bolnavi cu funcție pulmonară alterată ce nu pot tolera actul chirurgical, pot beneficia de următoarele modalități terapeutice paleative: electrocauterizarea, laserterapie administrată cu ajutorul bronhoscopului flexibil, RT locală eliberată prin brahiterapie, terapie fotodinamică folosind agenți fotosensibilizanți, stenturi endobronșice care pot ameliora obstrucția indusă de tumoră.

Chimioterapia (PCT). În CNMC, PCT este utilizată în funcție de stadiul bolii, în următoarele situații: înainte de intervenția chirurgicală (uneori împreună cu RT) când se numește *terapie neoadjuvantă*, după intervenția chirurgicală (\pm RT) ca *terapie adjuvantă*, ca terapie principală în formele avansate de cancer (Figurile 34 și 35) sau la cei care nu pot tolera actul chirurgical. Se utilizează de regulă o terapie combinată, 2 droguri, pentru o perioadă de 1-3 zile, ciclul care se repetă la 3-4 săptămâni, o serie de tratament fiind formată din 4-6 astfel de cicluri. Drogurile cel mai frecvent utilizate în terapia CNMC sunt: Cisplatinul, Carboplatinul, Paclitaxelul, Docetaxelul, Gemcitabina, Vinorelbina, Irinotecanul, Etoposidul, Vinblastina și Pemetrexedul. De regulă, o combinație include un derivat de platină, plus unul dintre celelalte droguri.

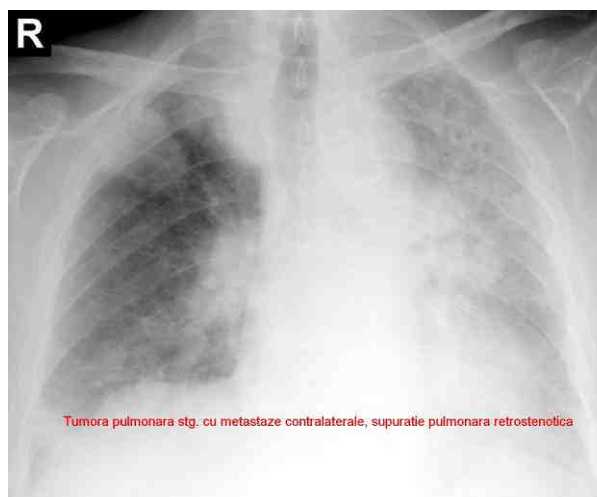


Figura 34. Tumoră pulmonară stg. cu metastaze în plămânilor contralateral (M1a) și adenopatii mediastinale bilaterale (N3)

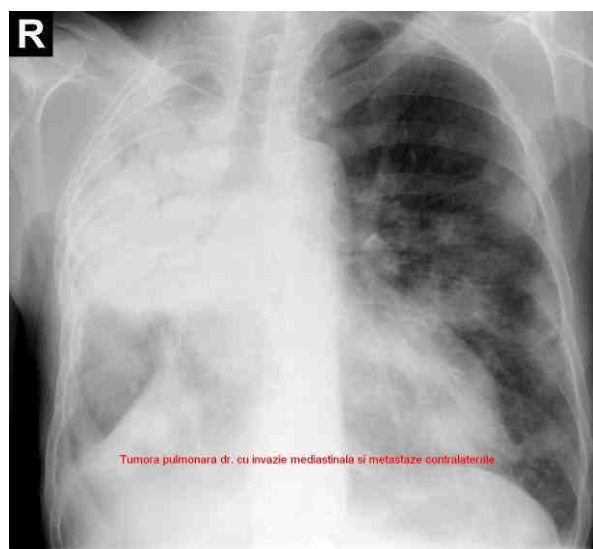


Figura 35. Tumoră pulmonară dr. care invadează mediastinul (T4) și cu metastaze contralaterale (M1a)

Chimioterapia reprezintă în schimb **terapia principală pentru CMC**. Se folosește în general combinația a 2 droguri (uneori 3), administrate la fel ca pentru CNMC (1-3 zile, la 3-4 săptămâni, 4-6 cicluri). Combinațiile cel mai frecvent folosite sunt: Cisplatin + Etoposid (sau Irinotecan), Carboplatin + Etoposid (sau Irinotecan), Ciclofosamidă + Doxorubicină + Vincristină. În cazul în care nu se înregistrează un răspuns pozitiv la tratament, sau în cazul recăderilor, se pot utiliza și alte droguri: Topotecanul, Ifosfamida, Paclitaxelul, Docetaxelul, Gemcitabina, Vinorelbina.

PCT acționează afectând celule care se divid cu rapiditate, mecanism pe care se bazează utilizarea acestui tip de droguri în cancer. Dar și alte celule se divid rapid în organism (celulele măduvei osoase, celulele care compun mucoasa tubului digestiv), putând fi și ele afectate de PCT, fapt ce conduce la unele **efecte secundare nedorite**, și uneori grave. Cele mai frecvente astfel de efecte sunt: căderea părului, anorexie, grețuri și vărsături, tulburări ale tranzitului intestinal (diaree sau constipație), infecții mai frecvente (datorită scăderii numărului de leucocite), echimoze și sângerări (prin scăderea numărului de trombocite), anemie, exteriorizată prin oboseală. Aceste efecte sunt de regulă de scurtă durată și se remit la finalizarea tratamentului. În plus, pot fi prevenite prin administrarea unei medicații simptomatice.

Alte efecte secundare pot să persiste pentru o durată mai lungă de timp și au o gravitate mai ridicată. Spre exemplu, Cisplatinul, Vinorelbina, Docetaxelul și Paclitaxelul pot produce neuropatie periferică (dureri, senzație de arsură, sensibilitate crescută la rece sau la cald, impotență funcțională). Cisplatinul poate provoca nefropatie, de aceea se va administra împreună cu soluții saline. Uneori aceste efecte sunt atât de grave, încât impun, după caz, reducerea dozelor, amânarea terapiei, sau suspendarea ei definitivă.

Terapiile țintite (terapii genice). Așa cum am specificat în prima parte, cunoștințele asupra biologiei moleculare a cancerului au condus la utilizarea unor noi mijloace terapeutice. Terapiile genice au mecanisme diferite de acțiune față de PCT și efecte secundare nedorite mai reduse.

Bevacizumabul este un anticorp monoclonal a cărui țintă este VEGF, o proteină care ajută la formarea unor noi vase de sânge. El ameliorează rata de răspuns și durata de supraviețuire a bolnavilor cu forme avansate de boală, în asociere cu chimioterapia (paclitaxel/carboplatin). O supraviețuire de 50% la un an și de 20% la doi ani reprezintă o ameliorare semnificativă a prognosticului pe termen lung. Efectele secundare ale bevacizumabului sunt sângerarea, hipertensiunea, proteinuria și sângerarea la locul leziunii, motiv pentru care nu se va utiliza în carcinomul epidermoid. Pacienții cu metastaze cerebrale, hemoptizii, defecte ale hemostazei, cei care necesită tratament anticoagulant, nu sunt eligibili pentru acest tip de terapie.

Erlotinibul este un inhibitor oral de *EGFR*-kinază ce poate fi utilizat în terapia CNMC. *EGFR* este o proteină care se găsește la suprafața celulelor și care le ajută pe acestea să crească și să se dividă. Erlotinibul menține sub control creșterea tumorală, în special la femei și la cei care nu au fumat niciodată. Se poate utiliza singur, în special în formele avansate de cancer care nu au răspuns la PCT. De asemeni, se poate utiliza ca primă linie de tratament la pacienții la care se poate demonstra o mutație la nivelul genei *EGFR*. Efectele secundare ale erlotinibului sunt diferite de ale drogurilor citotoxice, incluzând acnea cutanată și diareea. Pentru pacienții care răspund la terapia de tip *EGFR* s-au înregistrat beneficii clinice substanțiale.

Aproximativ 5% din CNMC au un rearanjament la nivelul genei numită *ALK*. Această modificare este prezentă mai ales la nefumători, cu adenocarcinom. Rearanjarea acestei gene produce o proteină anormală ce cauzează creșterea și răspândirea celulelor. Drogul numit **Crizotinib** blochează această proteină anormală. La pacienții cu CNMC care prezintă această modificare genetică, drogul s-a dovedit eficient în 50-60% din cazuri după unele studii, chiar dacă bolnavii au folosit înainte PCT. Efectele secundare cele mai frecvente sunt: greața și vărsăturile, diareea, constipația, oboseala, tulburări oculare. Efecte secundare mai grave pot fi: leucopenia, aritmiile cardiace, pneumoniile.

Modalitățile terapeutice descrise mai sus se particularizează pentru fiecare bolnav în funcție de forma histologică, stadializarea clinică și patologică, vârstă, statusul de performanță, comorbidități. Ele sunt structurate în protocoale și ghiduri terapeutice, a căror utilizare și aplicare intră în competența specialiștilor oncologi și chirurghi toracici, și a căror expunere ar depăși scopul pe care ni l-am propus în editarea acestui curs.

Tratamentul în unele forme particulare de CBP

Tratamentul carcinoamelor oculute și în stadiul 0. Carcinoamele oculute se definesc prin identificarea celulelor maligne în spută sau în lavajul bronșic, dar cu radiografie și bronhoscopie normale. În astfel de situații se impune repetarea bronhoscopiei la fiecare 3 luni pentru a depista tumora. Când aceasta este găsită, tratamentul se va efectua în funcție de stadiu.

Deoarece stadiul 0 se limitează numai la mucoasa bronșică, se recomandă tipul de rezecție chirurgicală cea mai conservativă (segmentectomie, rezecție atipică), permițând îndepărtarea cancerului și conservarea de parenchim pulmonar. Alternativele la intervenția chirurgicală sunt reprezentate de terapia fotodinamică, laserterapia și brahiterapia. Dacă stadializarea a fost făcută corect, aceste tipuri de intervenții au cel mai ades viză curativă.

Nodulul pulmonar solitar și opacitățile în „geam mat”. Nodulul pulmonar solitar se definește din punct de vedere radiologic ca o opacitate omogenă, bine delimitată, înconjurată de parenchim pulmonar normal, cu diametrul sub 3 cm (Figurile 36 și 37). Deoarece aproximativ 35% dintre aceste leziuni sunt maligne, diagnosticul diferențial trebuie tratat cu multă seriozitate.



Figura 36. Nodul pulmonar solitar bazal dr.



Figura 37. Nodul pulmonar solitar dr.

Atunci când diagnosticul nu este posibil prin procedurile uzuale non-chirurgicale (radiografie pulmonară standard, CT toracic, fibrobronhoscopie, PET), următoarele argumente sunt în favoarea toracotomiei pentru diagnostic histologic: status de fumător, vârsta ≥ 35 ani, leziune relativ mare, lipsa calcificărilor, simptomatologie pulmonară, leziuni asociate (atelectazie, pneumonie, adenopatie), creșterea leziunilor relevată prin examene imagistice repetate (rg. pulmonară standard, CT toracic, PET).

Când nu există un examen radiologic mai vechi pentru a preciza evolutivitatea leziunilor, se recomandă următoarea atitudine:

- bolnavii nefumători sub 35 de ani vor fi examinați CT la fiecare 3 luni timp de un an și apoi anual iar dacă apare o creștere semnificativă a leziunilor este necesară precizarea formei histologice;
- pentru pacienții peste 35 de ani și fumătorii indiferent de vârstă se impune precizarea imediată a histologiei. Probabilitatea înaltă de a depista o leziune malignă și șansa excelentă pentru o chirurgie curativă atunci când tumora este mică, sugerează o abordare agresivă a acestor leziuni.

Diagnosticul histologic va fi precizat prin rezecție sau, dacă există contraindicații operatorii, prin VATS sau biopsie transtoracică cu ac fin.

Odată cu extensia screeningului CT, frecvența depistării aspectului radiologic de opacități în „geam mat” este în creștere. Multe dintre aceste opacități s-au dovedit a fi la biopsie carcinoame bronșiolo-alveolare. Unele dintre opacități sunt de intensitate redusă, au o creștere lentă, iar din punct de vedere histologic s-au evidențiat leziuni de hiperplazie adenomatoasă atipică, leziuni cu o semnificație prognostică neclară. Din contră, opacitățile cu intensitate crescută și cu o rată rapidă de creștere, sunt de regulă adenocarcinoame tipice.

Tumora Pancoast – Tobias (Figurile 38 și 39). Pacienții cu această formă de carcinom trebuie stadializați corect în preoperator, printre procedurile de stadializare incluzându-se o mediastinoscopie, CT toracic, PET și un examen neurologic. Pentru pacienții cu tumori rezecabile se aplică un tratament cu viză curativă, în ciuda aparentei naturi invazive locale.

Cele mai bune rezultate au fost raportate utilizând RT+PCT preoperatorie concomitent, urmată de rezecția în bloc a tumorii și a peretelui toracic afectat la 3-6 săptămâni după, plus chimioterapie adjuvantă. Cu acest tip de tratament supraviețuirea la 2 ani a fost de 70%, iar la 5 ani de 40%.

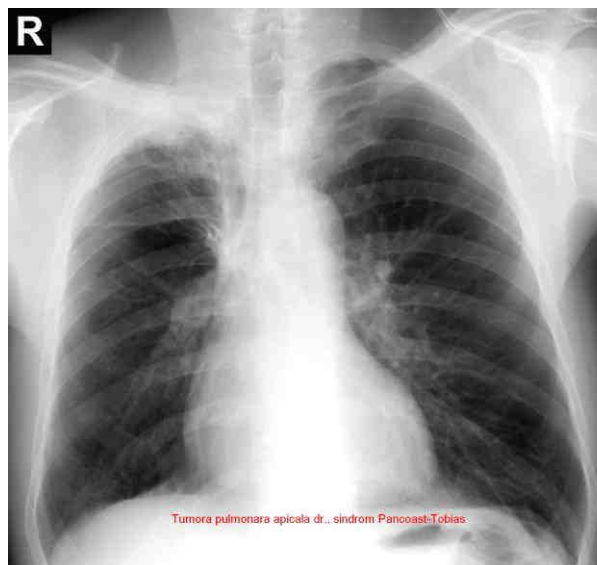


Figura 38. Tumoră pulmonară apicală dr. (Pancoast-Tobias)

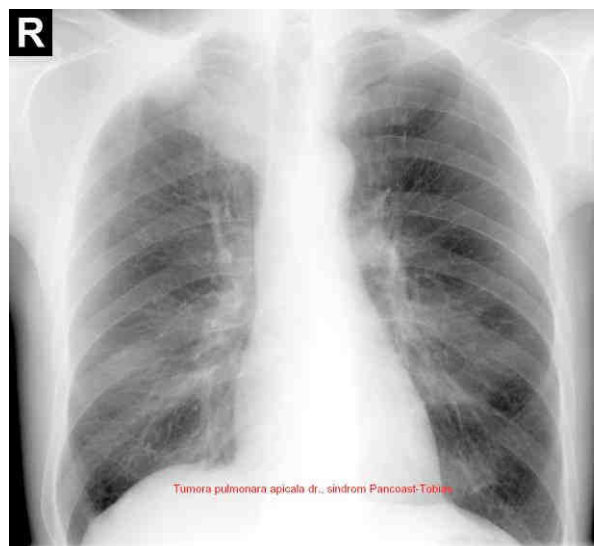


Figura 39. Tumoră pulmonară apicală dr. (Pancoast-Tobias)

PROFILAXIE ȘI SCREENING

Cea mai eficientă metodă profilactică este determinarea copiilor și tinerilor să nu se apuce de fumat. Programele privind abandonarea fumatului au fost expuse la capitolul privind bronhopneumopatia obstructivă cronică.

Nu există încă strategii de chemoprevenție care să se fi dovedit eficiente, numai studii experimentale. Cel puțin doi agenți considerați a interveni în chemoprevenție, vitamina E și β -carotenul, nu și-au dovedit eficiența.

Cei mai mulți dintre bolnavii cu CBP sunt depistați în stadii avansate de boală, ridicându-se din acest motiv problema depistării lor precoce, în stadii curabile. Rolul screeningului persoanelor cu risc (spre exemplu actuali și foști fumători >50 de ani) este încă în dezbateri și nu există încă un consens asupra testelor care ar trebui efectuate și impactului acestora asupra morbidității și mortalității prin CBP.

Au fost propuse și utilizate în timp variate metode de depistare, toate s-au dovedit însă a avea limite pe termen lung. Radiografiile pulmonare seriate și citologia sputei nu conduc la creșterea speranței de viață pentru pacienții cu CBP. Niciunul dintre studiile în care s-a utilizat CT helicoidal nu a reușit să evidențieze efectele asupra supraviețuirii sau mortalității prin CBP; în plus, rezultatele fals pozitive au condus la creșterea costurilor necesare pentru efectuarea și a altor teste care să confirme sau să infirme suspiciunea de CBP.

Bronhoscopia cu autofluorescență ar putea avea un rol în screeningul pacienților cu risc, rămân de evaluat rapoartele cost/beneficiu și cost/eficiență pentru această nouă investigație.

Markerii tumorali nu reprezintă o metodă de screening, dar pot fi folosiți pentru monitorizarea postoperatorie și chimioterapică a bolnavilor cu CBP.

BIBLIOGRAFIE

1. Ernster VL, Mustacchi P, Osann KE: Epidemiology of lung cancer. În: Textbook of Respiratory Medicine sub red. Murray JF, Nadel JA. *W.B. Saunders Company 1995, second edition, volumul 2: 1504-1528*
2. Horvat T, Nicodim AI: Tratatamentul chirurgical în cancerul pulmonar. În: Cancerul bronhopulmonar, sub red. Horvat T, Dediu M, Țârlea A, *Universul SA, 2000: 209 - 259*
3. Minna JD: Neoplasms of the lung. În: Harrison's principles of internal medicine, *McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005, 16th edition, 75: 506 -16*
4. Minna JD: Neoplasms of the lung. În: Harrison's principles of internal medicine, *McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008, 17th edition, Chapter 85*
5. Minna JD, Sekido Y, Fong MK, Gazdar FA: Cancer of the lung. În: Cancer, principles and practice of oncology, sub red. DeVita TV Jr, Hellman S, Rosenberg AS. *Lipincott-Raven Publishers, 1997, ediția a 5-a, volumul 1: 858-943*
6. Nicolaescu O: Epidemiologia cancerului bronho-pulmonar. În: Epidemiologia bolilor pulmonare cronice cu extindere în masă, sub red. Didilescu C. *Editura Curtea Veche 2000: 73-106*
7. Nicolaescu O, Popescu L, Zlatev-Ionescu M: Manual de medicină respiratorie. *Versiune electronică, INVEL-Multimedia, 2009*
8. Nicolaescu O: Prevalence and clinical characteristics of lung cancer with COPD. *European Respiratory Society Annual Congress, 2005, Copenhaga*
9. Silvestri GA, Jett J: Bronchogenic carcinoma. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, *W.B Saunders Company 2005, an imprint of Elsevier, 4th edition, chapter 44*
10. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer, principles and practice of oncology. *Lipincott-William and Wilkins, 2008, ediția a 8-a, capitolul 37*
11. *** Ghid pentru managementul cancerului pulmonar, partea I - diagnostic și stadializare. *Societatea română de pneumologie, Societatea română de chirurgie toracică, Societatea română de radioterapie și oncologie medicală 2012, <http://www.srp.ro>*
12. *** Non-small cell lung cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2013. <http://www.nccn.org>*
13. *** Small cell lung cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2013. <http://www.nccn.org>*