



POCU



Codul proiectului: 109601

Titlul proiectului: "Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical"

☒ Beneficiar / ☐ Partener: SCJU ARAD

Numele și prenumele managerului: dr. Onel Alexandru Fica Mircea

Poziția în cadrul proiectului: manager proiect

Nr. și tipul contractului¹: Proiect POCU/91/4/8/

GHID DE ORGANIZARE ȘI IMPLEMENTARE A SCREENING-ULUI CANCERULUI BRONHO- PULMONAR

Arad, 07 mai 2021





POCU



GHID DE ORGANIZARE ȘI IMPLEMENTARE A SCREENING-ULUI CANCERULUI BRONHO- PULMONAR



CUPRINS

1. DOCUMENTAȚIA GHIDULUI

- 1.1. Scop și obiective
- 1.2. Metodologie de elaborare
- 1.3. Echipa de elaborare și evaluare a ghidului

2. INTRODUCERE – DATE GENERALE

- 2.1. Profilul pacientului cu cancer pulmonar în România
- 2.2. Factorii de risc ai cancerului bronho-pulmonar
- 2.3. Selecția populației pentru screening-ul cancerului bronho-pulmonar

3. PREZENTAREA LA MEDIC ȘI DIAGNOSTICUL ÎN FAZĂ INCIPIENTĂ

4. TABLOUL CLINIC

5. BRONHOSCOPIA

- 5.1. Tehnici moderne de diagnostic endoscopic pentru leziunile bronșice preneoplazice și cancerul in situ

6. CLASIFICAREA TUMORILOR PULMONARE

- 6.1. Clasificarea anatomopatologică
- 6.2. Forme particulare de cancer pulmonar
- 6.3. Diagnosticul cancerului bronho-pulmonar în specimene bioptice mici și specimene citologice
- 6.4. Gradarea histopatologică a cancerelor pulmonare
- 6.5. Detectarea leziunilor bronșice preneoplazice
- 6.6. Diagnosticul citopatologic în cancerul bronho-pulmonar
- 6.7. Stadializarea cancerului bronho-pulmonar

7. PREVENȚIA

8. DIAGNOSTICUL ÎN FAZĂ INCIPIENTĂ

9. INVESTIGAȚIA IMAGISTICĂ TOMOGRAFICĂ (CT) - generalități

10. SCREENINGUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

- 10.1. Categori de risc
- 10.2. Constatările screening-ului
- 10.3. Parametri



POCU



- 10.4. Riscuri/Beneficii ale screening-ului pentru cancerul pulmonar
- 10.5. Resursa umană implicată în programul de screening pulmonar
- 10.6. Chestionar al pacientului cu risc
- 10.7. Analiza cost-eficiență
- 10.8. Recomandări.

11. ANEXE

12. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE



1. DOCUMENTAȚIA GHIDULUI

1.1. Scop și obiective

Ghidul clinic intitulat ”Ghid de organizare și implementare a screening-ului cancerului bronho-pulmonar” a fost elaborat cu scopul de a ajuta personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacienților care se prezintă la un specialist din domeniul medical cu o problemă legată de posibilitatea prezenței unei tumori pulmonare, în cadrul unor categorii populaționale de risc.

Prezentul ghid a fost finanțat printr-un proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman (POCU) 2014-2020 - Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea competențelor profesioniștilor din sectorul medical - POCU/9.4/8/109601 - beneficiar Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad. Organismul de finanțare nu a influențat conținutul ghidului sau evaluarea acestuia.

El prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii cu specialitatea pneumologie și radiologie, dar și medici de alte specialități, cum ar fi medicina primară de familie, medicină internă, chirurgie toracică sau anatomie patologică.

Deși ghidul reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, el nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului, precum și resursele, caracterelor specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic/de urmărire sau al efectuării unei proceduri clinice particulare, să utilizeze propriul raționament medical independent, în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientului, în funcție de particularitățile acestuia, opțiunile diagnostice și curative disponibile. Persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă.

Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor și evaluatorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale medicilor angajați ai Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad, ale tuturor membrilor Societății Române de Pneumologie sau ale altor instituții reprezentative ale statului.

Ghidurile clinice, spre deosebire de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientului, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Abaterile semnificative de la ghiduri clinice naționale sau regionale trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, este corectă. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs. Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile altor foruri superioare naționale sau internaționale. Prezentul ghid va fi supus unui proces de revizuire și actualizare continuă în funcție de dovezile noi apărute după publicarea sa.

Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.scjarad.ro.

Prin acest ghid ne propunem o adresabilitate nu numai la nivelul profesioniștilor din sectorul medical ci și al pacientului și publicului larg care, răsfoind aceste pagini, va putea înțelege cu ușurință că este mult mai important să previi decât să tratezi. De asemenea, ne

propunem să cuprindem în paginile prezentei lucrări, nu doar metodele de prevenție ci și avantajele screening-ului cancerului bronho-pulmonar pentru a putea depista această afecțiune în faze incipiente.

Scopul "Ghidului de organizare și implementare a screening-ului cancerului bronho-pulmonar" este, în primul rând, acela de a oferi informații precise și rapide în ceea ce privește accesul la tratamentul corect al cancerului bronho-pulmonar. Neoplasmul bronho-pulmonar poate afecta țesutul pulmonar sau bronhiile cât și ambele și este cel mai frecvent și necruțător tip de neoplazie la nivel mondial și național, tinzând să devină la fel și la nivel local.

Computer Tomograful și Bronhoscopul sunt dotările esențiale necesare investigațiilor corecte, exacte și eficiente în ceea ce privește cancerul bronho-pulmonar. Din păcate, pentru multe spitale din țara noastră această aparatură, uzuală în alte țări, reprezintă un lux. Implementarea și organizarea corectă a screening-ului acestui tip de cancer presupune existența unor centre speciale pentru investigații, dotate cu aceste aparate.

Organizațiile de sănătate, printre care și Organizația Mondială a Sănătății, pun un accent sporit pe tot ceea ce înseamnă prevenție. Adoptarea unui stil de viață sănătos – cu o dietă corespunzătoare și exerciții fizice regulate, este punctul de plecare pentru o viață armonioasă.

În cazul cancerului bronho-pulmonar, oprirea fumatului – dacă este cazul – reprezintă cea mai eficientă metodă de prevenție. De asemenea, este indicată și evitarea fumatului pasiv, deoarece chiar și fumul provenit de la țigările fumate de alții este nociv pentru căile respiratorii. Totodată, trebuie evitate expunerile la substanțe chimice precum azbestul sau radonul (un gaz radioactiv care apare în momentul dezintegrării uraniului). Expunerea la radiații poate crește riscul dezvoltării de cancer pulmonar și tocmai din această cauză, radiografiile trebuie evitate, dacă nu sunt absolut necesare.

Împreună cu adoptarea unui stil de viață sănătos, evitarea expunerii la poluare, vizita la medic este la fel de importantă. Realizarea investigațiilor periodice sunt deosebit de importante pentru a putea preveni, până la urmă, orice tip de afecțiune.

1.2. Metodologie de elaborare

Preocupările pentru găsirea unei metode eficiente de screening pentru persoanele cu risc de dezvoltare a cancerului bronho-pulmonar care să aibă sensibilitate și specificitate crescută, dar care să aibă și un raport cost-eficiență cât mai scăzut, sunt prezente de multa vreme în politicile de sănătate publică, atât în America de Nord cât și în Europa.

Pentru elaborarea acestui ghid de practică medicală s-a ținut cont de metodologia generală de elaborare a ghidurilor recomandată de societățile științifice medicale¹.

Ghidurile sumarizează și evaluează dovezile disponibile la momentul redactării lor, cu scopul de a ajuta la alegerea celor mai bune strategii de management al pacienților, ținând cont de impactul acestora asupra evoluției pacientului, dar și de raportul cost-beneficiu al recomandărilor de diagnostic sau tratament.

Au fost evaluate dovezile pe baza cărora s-au făcut recomandările¹¹ și dovezile nou apărute de la ghidurile publicate anterior. Ierarhizarea dovezilor s-a făcut conform recomandărilor: nivel înalt de evidențe pentru metaanalize, revizii sistematice și mai multe studii clinice randomizate, nivel moderat de evidențe pentru un studiu clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate și nivel redus de evidențe pentru consensul experților, studii clinice mici, observaționale sau registre. Datele din studiile clinice și opinia experților au fost obținute prin căutare online a bazelor de date (pubmed, EMBASE, Cochrane, etc), cu analiza ulterioară a studiilor publicate integral. Au fost incluse doar studiile publicate în limba engleză, au fost folosite cuvinte de căutare specifice în funcție de problema clinică analizată.

Comisia de lucru s-a întâlnit periodic pentru prezentarea și analiza datelor obținute, pentru stabilirea structurii ghidului, a modului de editare, a modului de prezentare a recomandărilor și pentru stabilirea datelor necesare de analizat la întâlnirea următoare. În urma analizei datelor și a discuțiilor echipei s-au efectuat recomandări după ce s-a ajuns la un consens privitor la modul de formulare, clasa de recomandare și nivelul de evidență. S-a insistat pe aspectele cu aplicabilitate practică, pe datele noi apărute de la publicarea ghidurilor anterioare, pe aspectele de diagnostic, tratament și urmărire ce sunt posibile în sistemul medical din România.

O evaluare critică a diagnosticului și procedurilor fost efectuată, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Estimări ale prognosticului de sănătate pentru populații mai mari au

fost incluse, în cazul în care au existat deja date. Nivelul de dovezi și puterea de recomandare a unui management particular au fost cântărite și clasificate în funcție de scale predefinite, așa cum se arată în tabelele 1 și 2. Puterea și limitele recomandărilor au fost determinate de gradul dovezilor existente pentru fiecare dintre ele. De asemenea, a fost analizat raportul beneficiu-cost al investigațiilor și posibilităților terapeutice, ținându-se cont de acesta la formularea recomandărilor.

Tabel 1 Clase de recomandări

Clase de recomandări	Definiție	Terminologie sugerată
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefic, util, eficient	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Dovezi conflictuale și/sau divergență de opinii privitor la utilitatea/eficacitatea unui tratament sau proceduri	
<i>Clasa IIa</i>	<i>Majoritatea dovezilor/opiniilor sunt în favoarea utilității/eficacității</i>	Ar trebui luat în considerare
<i>Clasa IIb</i>	<i>Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin bine stabilite de către dovezile/opinii</i>	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este util/eficient, iar în anumite cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Tabel 2 Nivele de evidență

Nivel de evidență A	Date provenind din trialuri randomizate multiple sau metaanalize
---------------------	--

Nivel de evidență B	Date provenind dintr-un singur trial clinic randomizat sau studii mari nerandomizate
Nivel de evidență C	Consensul opiniei experților și/sau studii mici, retrospective, registre

Au fost analizate și discutate posibilele bariere în implementarea ghidului, bariere legate de expertiza profesională a medicilor cărora li se adresează, de accesibilitatea la metodele de investigații recomandate, de accesibilitatea la metodele terapeutice recomandate ulterior.

Actualizarea ghidului este programată pentru 2023 sau mai repede dacă apar informații medicale importante ce pot schimba managementul pacienților.

1.3. Echipa de elaborare și evaluare a ghidului

Grupul de coordonare al elaborării ghidului

Prof. univ. dr. Totolici Bogdan – Coordonator echipe de redactare a ghidurilor clinice, medic primar chirurgie, Universitatea de Vest “Vasile Goldiș”, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Asist. univ. dr. Onel Mircea – manager proiect, medic specialist hematologie, Universitatea de Vest “Vasile Goldiș”, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Comisia de elaborare a ghidului

Dr. Burlea Amelia – președinte comisie, medic primar anatomie patologică, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Dr. Fruja Ioana – membru comisie, medic primar radiologie-imagistică medicală, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Dr. Simon-Repolski Erika – membru comisie, medic primar pneumologie, competența endoscopie bronșică, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Simina Roz – secretar comisie, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Membrii consultanți ai comisiei de elaborare a ghidului

Șef lucrări dr. Olar Dana – medic primar pneumologie, Universitatea de Vest “Vasile Goldiș”, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Dr. Ilie Cristiana – medic primar oncologie medicală, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Asist. univ. dr. Zurbău-Anghel Nicoleta – medic specialist anatomie patologică, Universitatea de Vest “Vasile Goldiș”, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Șef lucrări dr. Avram Cecilia – medic primar laborator clinic, Universitatea de Vest “Vasile Goldiș”, Spital Clinic Județean de Urgență Arad.

Membrii grupului de evaluare a ghidului – membri ai comisiilor din proiect

1. Șef Lucrări dr. Amza Oana Lucia, medic primar radiologie și imagistică medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
2. Conf.univ.dr. Furău Gheorghe Oto, medic primar obstetrică-ginecologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad,
3. Dr. Dărbăntiu Dan, medic primar cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad,
4. Șef lucrări dr. Mariș Mariana, medic primar psihiatrie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad,
5. Conf.univ.dr. Neamțu Carmen, medic primar chirurgie generală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad,
6. Șef lucrări dr. Pop Moldovan Adina, medic primar cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad,
7. Asist.univ.dr. Mercea Simona, medic specialist cardiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
8. Dr. Putin Ramona Cristina, medic primar radiologie și imagistică medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
9. Șef lucrări dr. Furău Cristian George, medic primar obstetrică-ginecologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
10. Asist.univ.dr. Onel Cristina, medic specialist obstetrică-ginecologie Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad

11. Șef lucrări dr. Piroș Elisaveta Ligia, medic specialist psihiatrie Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
12. Șef lucrări dr. Hreniuc Cătălin, medic primar neurologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
13. Șef lucrări dr. Pribac George Ciprian, medic primar anatomie-patologică, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
14. Șef lucrări dr. Șandor Mircea, medic primar chirurgie generală, Spitalul CFR Oradea
15. Dr. Puf Ovidiu, medic rezident, Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad

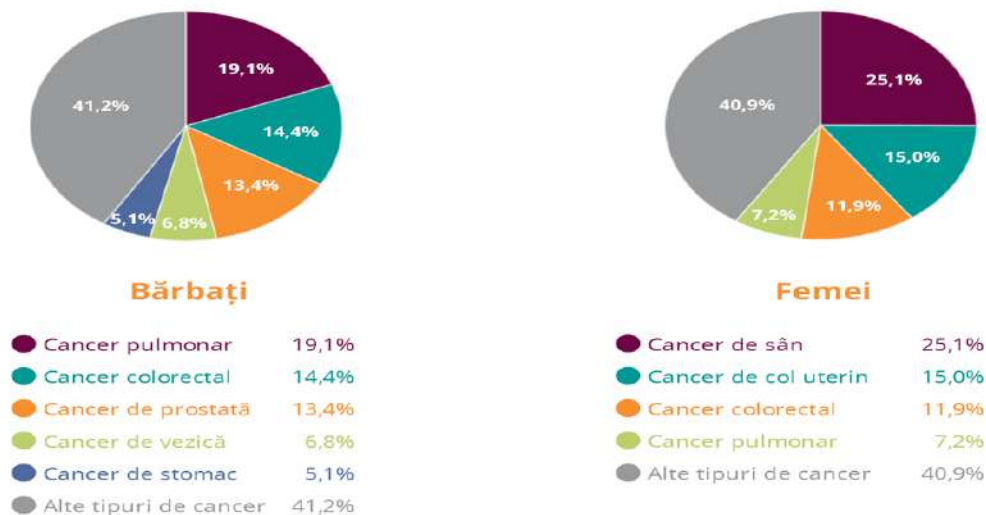
2. INTRODUCERE – DATE GENERALE

Cancerul bronho-pulmonar (CBP) reprezintă principala cauză a mortalității induse de boală neoplazică, fiind tot mai des întâlnit printre malignitățile din întreaga lume.² Frecvent, viața pacientului nu mai poate fi salvată din cauza diagnosticului tardiv.

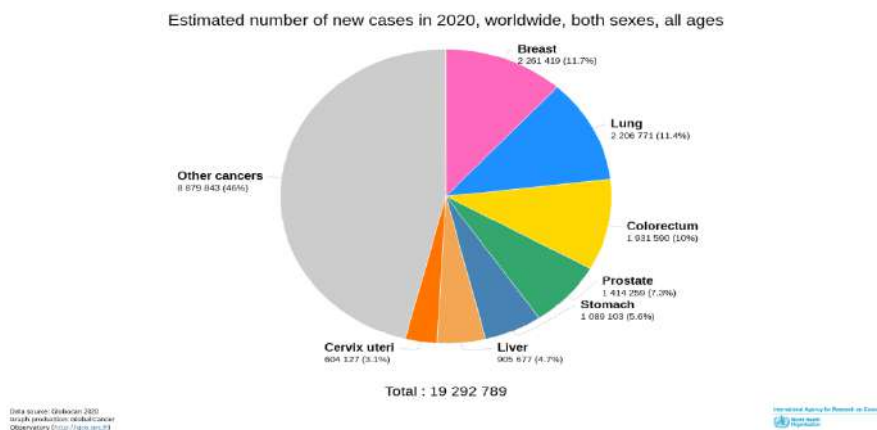
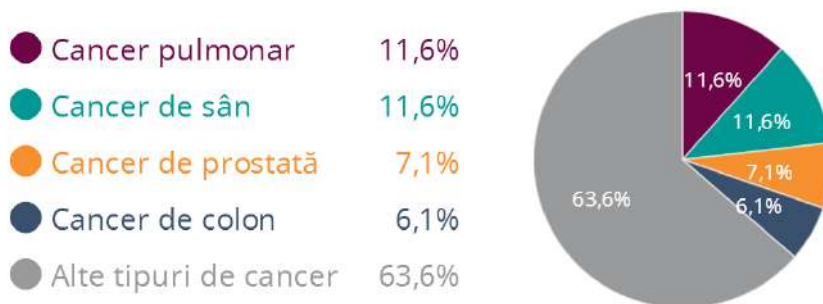
Dintre toate tipurile de cancer, în 2018³, cancerul pulmonar a înregistrat cea mai mare incidență (11,6%), alături de cancerul de sân (11,6%), cancerul de prostată (7,1%) și cel colo-rectal (6,1%). Cancerul pulmonar este responsabil, de asemenea, pentru cel mai mare număr de decese, atât la bărbați, cât și la femei, în 2018 fiind înregistrate 1,8 milioane decese (18,4%) din cauza diagnosticării în stadii avansate.^{4,5} La nivelul anului 2020, în evaluarea Agenției Internaționale pentru Cercetare în Cancer GLOBOCAN (IARC)⁶ cancerul pulmonar rămâne cauza principală de deces prin neoplazii, cu o estimare de 1,8 milioane decese (18%), urmat de cel colo-rectal (9,4%), hepatic (8,3%), gastric (7,7%) și de sân la femei (6,9%). Cu 2,2 milioane de cazuri noi estimate, cancerul pulmonar la nivel global reprezintă al doilea tip de neoplazie diagnosticat cel mai frecvent, adică aproximativ unul din 10 cancere (11,4%) dintre cazurile nou diagnosticate și unul din 5 (18%) dintre cauzele de deces. Acesta a devenit principala cauză de morbiditate și mortalitate la bărbați, în timp ce pentru femei se situează pe locul trei la incidență, după cancerul de sân și cel colo-rectal și pe locul doi la mortalitate, după cancerul de sân.

Și în România, cancerul pulmonar se situează pe primul loc, atât în ceea ce privește numărul de cazuri, cât și ca număr de decese în rândul bărbaților. În cazul femeilor, cancerul pulmonar ocupă locul IV, după cancerul de sân, de col uterin și colo-rectal, fiind responsabil de aproximativ 20% dintre decesele cauzate de cancer în România, fiind urmat de cancerul de sân și cancerul colorectal.¹

Cele mai frecvente tipuri de cancer în România (2018)¹



Incidența tipurilor de cancer pentru ambele sexe, la nivel global (2018)¹ și 2020

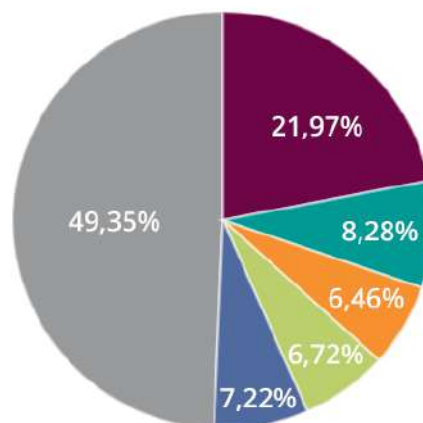


Cancerul bronho-pulmonar reprezintă o tumoră malignă deosebit de gravă unde simptomele apar destul de târziu, mai mult de două treimi din cazuri având o evoluție asimptomatică și mai puțin de o treime fiind diagnosticați într-o etapă terapeutică utilă. Cât despre șansa de viață a pacienților la cinci ani, diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar, aceasta este de 48%, coborând dramatic la 18 % pentru cei cu boală avansată loco-regional și fiind practic nulă pentru cei cu boală metastatică.⁷

Comparativ cu anii '60 de exemplu, rata de supraviețuire a crescut cu 7 procente (de la 8% la 15%), printre factorii principali ai acestei evoluții numărându-se prevenția și tratamentul.

Rata de mortalitate prin cancer, pentru ambele sexe, în România (2018)

● Cancer pulmonar	21,97%
● Cancer de colon	8,28%
● Cancer de sân	7,22%
● Cancer de ficat	6,72%
● Cancer de stomac	6,46%
● Alte tipuri de cancer	49,35%



Pentru a crește șansa la viață a unei persoane diagnosticate cu cancer bronho-pulmonar esențială este prevenția, iar imediat după aceea de mare ajutor devine diagnosticarea precoce a neoplaziei care va permite medicului să înceapă, de urgență, tratamentul adecvat.

În țările occidentale unde accentul s-a pus, în mod deosebit, pe implementarea unui program de management al bolii, începând de la prevenție, continuând cu screening-ul și diagnosticarea precoce și până la un tratament inovator, s-a constatat o creștere semnificativă, față de acum 25 de ani, a ratei de supraviețuire la cinci ani a bolnavilor diagnosticați cu cancer pulmonar.^{8,9}

2.1. Profilul pacientului cu cancer pulmonar în România este:

- 85% sunt fumători cronici;
- mai frecvent la sexul masculin, dar cu creșterea fumatului la sexul feminin acest raport se egalizează;
- grupul de vârstă 45-75 ani;
- cultură medicală deficitară ce determină pacienții să solicite consultul medical în stadii avansate ale bolii;
- descoperirea bolii la un control de rutină;
- în momentul diagnosticului numai 20-25% sunt operabili;
- fără tratament, majoritatea pacienților decedează în primul an de la diagnostic.

Cea mai rapidă și utilă metodă de diagnostic este bronhoscopia care stabilește, cu precizie, inclusiv stadiul neoplasmului bronho-pulmonar. O problemă în țara noastră o reprezintă, însă numărul mic atât al cabinetelor de bronhoscopie cât și al medicilor pneumologi, cu competențe în endoscopia bronșică.

Conform "Ghidului pentru managementul clinic al cancerului pulmonar", la nivelul anului 2012 – din cei aproximativ 900 de pneumologi români doar 25% au competență în bronhologie/bronhoscopie și, mai mult decât atât, dintre aceștia, doar jumătate au posibilitatea de a lucra în cabinete de bronhologie.³

Dacă ne referim strict la județul Arad, la o populație de peste 400.000 de locuitori, în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad funcționează un singur Cabinet de Endoscopie Bronșică cu un singur medic pneumolog angajat cu competențe în acest domeniu de investigație clinică. Potrivit documentelor cabinetului, nu există săptămână în care cel puțin un arădean să nu fie diagnosticat cu o neoplazie bronho-pulmonară și, din păcate, majoritatea cazurilor depistate este reprezentată de pacienți cu neoplazii în faze avansate.

Conform statisticilor deținute de către Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, în evidența Ambulatoriului Secției Clinice Oncologie, figurează un număr de pacienți diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar astfel:

Anul	Cazuri Noi		Total	Decese		Total	Rămași în evidență		Total
	F	B		F	B		F	B	
2018	13	16	29	6	14	20	94	255	349
2019	3	13	16	10	22	32	90	241	331
2020	5	18	23	8	15	23	89	254	343

În ceea ce privește factorii de risc care determină apariția cancerului pulmonar, pe primul loc se situează fumatul, deoarece peste 85% dintre persoanele care suferă de această boală sunt sau au fost fumători. Cu impact sporit în ceea ce privește cancerul pulmonar sunt fumatul pasiv, expunerea la un fond chimic unde sunt prezente substanțe precum azbestul sau radonul, expunerea la radiațiile ionizante, poluarea sau existența unor afecțiuni pulmonare precum cicatricile granulomatoase sau sclerodermia.¹⁰

Studii recente sugerează că, aproximativ o treime din cazurile de cancer nou descoperite ar putea fi evitate prin eliminarea sau reducerea expunerii la factorii carcinogeni¹¹ cunoscuți. Deși au fost implementate o serie de intervenții asupra stilului de viață, care s-au dovedit eficiente, atenția se îndreaptă în primul rând asupra prevenției primare.

2.2. FACTORII DE RISC AI CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

FUMATUL ACTIV. Se află pe primul loc, 85% din cancerele bronho-pulmonare provin din populația fumătoare. Fumul de țigară conține mai mult de 7000 de componente nocive din care mai mult de 50 sunt demonstrate a fi carcinogene. Riscul de a face cancer pulmonar crește de 20 de ori la fumători versus nefumători. Renunțarea la fumat scade riscul de boală, dar procentul de cancer bronho-pulmonar tot rămâne mai crescut față de cei care nu au fumat niciodată. Populația de 55-75 de ani care a fumat mai mult de 30 pachete pe an ($1 \text{ PA} = \text{nr. de pachete de țigări fumate per zi} \times \text{nr. de ani de fumat}$, unde 1 pachet de țigări = 20 țigări) face parte din grupul de risc înalt pentru a face cancer pulmonar.

FUMATUL PASIV. Cu impact sporit în ceea ce privește cancerul pulmonar este și fumatul pasiv, deși numeroase studii clinice efectuate nu au reușit să demonstreze o cauzalitate statistic semnificativă în creșterea frecvenței cancerului bronho-pulmonar față de populația generală. În acest context, fumătorii pasivi nu sunt candidați pentru programele de screening al cancerului pulmonar.

EXPUNEREA OCUPAȚIONALĂ. Conform IARC/2002, aproximativ 150 de agenți sunt clasificați ca și carginogeni pentru populația umană⁴⁰⁻⁴¹. Dintre aceștia unii au tropism mai ales pulmonar cum ar fi: azbestul, arsenicul, cromul, cadmiul, beryllium-ul, siliciul, etc. Conform statisticilor americane, expunerea la carcinogeni ocupaționali crește riscul de cancer pulmonar de 1,5 ori, acest procent crescând exponențial în cazul asocierii cu fumatul.

Studii recente sugerează că, aproximativ o treime din cazurile de cancer nou descoperite ar putea fi evitate prin eliminarea sau reducerea expunerii la factorii carcinogeni⁷ cunoscuți. Deși au fost implementate o serie de intervenții asupra stilului de viață care s-au dovedit eficiente, atenția se îndreaptă în primul rând asupra prevenției primare.

Expunerea la radon a lucrătorilor din mineritul de uraniu este demonstrat prin numeroase studii clinice ca factor de risc major în apariția cancerului pulmonar. Acest risc este potențat de fumatul activ.

ISTORICUL PERSONAL DE BOALĂ NEOPLAZICĂ ȘI FAMILIAL DE CANCER PULMONAR. Numeroase studii⁴²⁻⁴³ au sugerat creșterea riscului de a dezvolta cancer pulmonar la rudele de gradul întâi ale persoanelor cu cancer pulmonar. Riscul crește și mai mult la cei care au mai mulți membri de familie afectați, diagnosticați la o vârstă tânără.

Totodată crește riscul de a dezvolta un cancer pulmonar primar la cei cu antecedente de boală neoplazică, în special la cei cu cancere care au legătură cu fumatul cum ar fi: cancerul de vezică urinară, cancerele din zona gâtului. Tratamentul cu agenți alkilanți și iradierea zonei toracice pentru cancerul de sân sau limfoame sunt factori de risc pentru dezvoltarea neoplasmului pulmonar primar.

BOLI PULMONARE CRONICE IN ISTORIC. BPOC-ul, o boală strâns legată de istoricul de fumat și expunerea la noxe respiratorii crește riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar. Acest risc este crește odată cu istoricul de fumat⁴⁴, deși unele date statistice arată că legătura între BPOC și neoplasmul pulmonar nu este cauzată doar de fumat⁴⁵⁻⁴⁷. De exemplu istoricul familial de emfizem pulmonar și bronșită cronică crește riscul de cancer pulmonar. BPOC- ul este considerat ca risc independent la cei nefumători⁴⁸.

FIBROZA PULMONARĂ, o boală interstițială difuză idiopatică sau secundară face parte și ea dintre bolile care cresc riscul de neoplasm pulmonar. O mențiune specială merită fibroza post-expunere la azbest. Dintre cei cu expunere profesională la această substanță cei ce dezvoltă fibroză pulmonară au risc crescut de a face cancer pulmonar⁴⁹.

1.3. SELECȚIA POPULAȚIEI PENTRU SCREENINGUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR ȘI RECOMANDĂRI

De la publicarea primelor date ale NLST (National Lung Screening Trial)¹², care au arătat o reducere cu 20% a mortalității prin cancer pulmonar la pacienții evaluați prin LDCT, această metodă de testare a fost adoptată în Statele Unite și s-a discutat intens despre posibilitățile adoptării sale în Europa. Noi rezultate ale studiului NELSON (The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial), confirmă eficacitatea screening-ului pentru cancerul pulmonar folosind LDCT (Low-Dose Computed Tomography), care ar putea reduce semnificativ rata mortalității. Aceste rezultate au fost publicate în New England Journal of Medicine¹³ și arată că numărul total de decese cauzate de cancerul pulmonar a scăzut cu aproximativ 33% la femei și 24% la bărbați, comparativ cu pacienții care nu au fost supuși screening-ului.

Un program de screening are succes dacă se identifică corect populația care beneficiază de el. S-au identificat grupe cu factor înalt, moderat și scăzut de risc pentru a dezvolta cancer pulmonar; în funcție de aceste grupe se implementează programul de screening.

Este importantă evaluarea status-ului clinic și funcțional al pacientului înainte de a fi inclus în programul de screening, deoarece indivizii al căror status clinic/funcțional nu permite tratamentul curativ al cancerului pulmonar nu beneficiază de screening.

Populația cu factor înalt de risc:

- indivizi cu vârstă cuprinsă între 55-75 de ani, cu istoric de fumat mai mult de 30 pachete/an, fumători curenți sau cei care au renunțat la fumat de mai puțin de 15 ani,
- indivizi cu vârsta peste 50 de ani, cu istoric de fumat mai mult de 20 pachete/an, fumători activi sau foști fumători, dar cu factori de risc cumulat cum ar fi, istoric familial, expunere la radon sau alte substanțe carcinogene (siliciu, cadmiu, azbest, beriliu, crom, nichel, etc.).

Populația cu **factor moderat de risc:**

- indivizi de 50 ani sau peste, cu istoric de fumat 20 pachete/an, dar fără alte riscuri cumulate

Populația cu **factor scăzut de risc:**

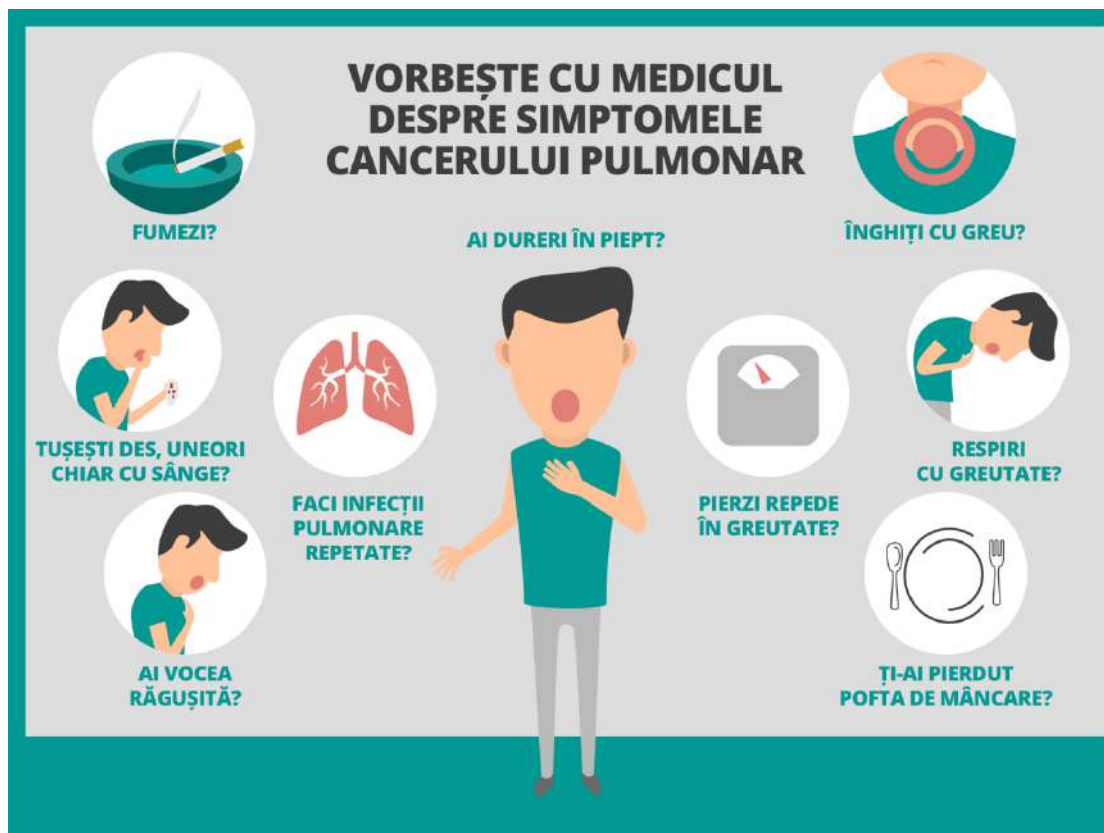
- indivizi sub 50 de ani cu istoric de fumat mai puțin de 20 de pachete/an

Conform ghidului NCCN din 2018 are recomandare nivel A de screening populația care face parte din grupul cu factor înalt și moderat de risc. Screeningul se efectuează prin CT Low-Dose¹⁴ radiografia toracică simplă nu este recomandată.

3. PREZENTAREA LA MEDIC ȘI DIAGNOSTICUL ÎN FAZĂ INCIPIENTĂ

Debutul și chiar primele faze de evoluție ale cancerului bronho-pulmonar sunt, de cele mai multe ori, asimptomatice și asta datorită faptului că în plămâni există foarte puțini receptori ai durerii. De aceea, în cele mai multe dintre cazuri, simptomele apar când cancerul este în stadiu avansat. Cu toate acestea, atunci când simptomele apar, ele diferă în funcție de localizarea bolii, dimensiunea tumorii și tipul de cancer de care suferă pacientul.¹⁵

Următoarea imagine sumarizează pe înțelesul pacienților când este cazul să se prezinte la medic pentru a fi evaluați.



Dacă prezinți oricare dintre aceste simptome, mai ales dacă ai peste 50 de ani și fumezi sau te-ai lăsat de fumat cu mai puțin de 15 ani în urmă, adresează-te medicului de familie. Acesta îți poate recomanda un control la plămâni.¹⁶

De obicei, pacientul cu asemenea simptome se prezintă fie la medicul de familie, la serviciul de urgență sau în ambulatoriul de specialitate.

Accesul rapid la diagnostic și tratamentul multidisciplinar îmbunătățește prognosticul cancerului pulmonar.

Indicațiile pentru investigație imagistică cum ar fi radiografia toracică sau computer tomografia toracică, în special cea helicoidală, sunt următoarele simptome:

- Debut neexplicat al tusei sau alterarea caracterului ori a severității tusei cronice;
- Hemoptizie;
- Răgușeală;
- Durere toracică neexplicată sau dispnee;

- Pierdere în greutate neexplicată /cașexie;
- Dureri osoase neexplicate/simptome neurologice.

Semnele care pot sugera un cancer pulmonar sunt:

- Semne în aria toracică (în funcție de mărimea tumorii, localizarea acesteia și eventualele manifestări secundare): atelectazie, pneumonie, reacție pleurală, invazie parietală;
- Hipocratism digital – falange în formă de „măciucă”;
- Adenopatii superficiale;
- Semne în aria extra-pulmonară: sindrom de venă cavă superioară, pericardită, paralizia nervului laringeu recurent;
- Hepatomegalie.

Dacă suspiciunea clinică și imagistică de neoplazie pulmonară este ridicată, accesul la medicul specialist pneumolog trebuie să fie cât mai rapid cu putință. Evaluarea multidisciplinară a pacientului ar trebui să concluzioneze decizia terapeutică în cel mult patru săptămâni de la prima evaluare.

4. TABLOUL CLINIC

Manifestările clinice ale cancerului bronho-pulmonar¹⁷ sunt foarte variate în raport cu forma anatomo-clinică, tipul histologic și stadiul de boală. Sunt pacienți care prezintă o leziune asimptomatică care este descoperită în mod accidental la efectuarea unei radiografii toracice însă cele mai multe cancere sunt depistate în urma dezvoltării unui simptom nou sau a agravării unui simptom deja existent însă neluat în calcul.

Niciun simptom sau semn nu este patognomonic pentru cancerul bronho-pulmonar, însă acestea pot fi clasificate în patru categorii:

1. Manifestări datorate creșterii tumorale locale și diseminării intratoracice
2. Manifestări datorate metastazelor la distanță
3. Simptome generale nespecifice
4. Sindroame paraneoplazice.

Manifestările clinice ale cancerului bronho-pulmonar determinate de creșterea tumorală locală și diseminarea intratoracică sunt multiple, unele fiind mai frecvente în anumite tipuri histologice precum: tuse, dispnee, durere toracică, hemoptizie, pneumonie, sindrom de venă cavă superioară, pleurezie.

Referitor la manifestările de extensie extratoracică, se consideră că aproximativ 60-70% dintre bolnavii diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar au metastaze la prezentare și că o treime dintre aceștia au simptome determinate de metastaze.

Cele mai frecvente metastaze determinate de cancerul bronho-pulmonar sunt cele ale sistemului nervos central, os, ficat și glande suprarenale.

Sindroamele paraneoplazice asociate cancerului bronho-pulmonar sunt numeroase și totodată foarte variate. Apar la aproximativ 20% dintre pacienți și se prezintă ca o serie de tulburări nespecifice ce interesează diverse organe și sisteme, produse în stadii relativ incipiente ale bolii.

Evoluția acestora este strâns legată de cea a tumorii – pot precede manifestările respiratorii ale cancerului, dispar după rezecția tumorală și reapar în caz de redicivă sau metastazare.

Diagnosticul paraclinic în cancerul bronho-pulmonar are următoarele obiective:

- Confirmarea diagnosticului
- Stabilirea tipului histopatologic
- Realizarea unui bilanț de extensie.

Există patru metode de diagnostic care furnizează simplu informații în ceea ce privește evaluarea cancerului bronho-pulmonar, și anume: examenul radiologic, tomografia computerizată, bronhoscopia și citologia sputei.

Celelalte metode sunt indicate în funcție de datele clinice și de cele ale explorărilor necesare stadializării cancerului bronho-pulmonar și a stabilirii indicațiilor chirurgicale/terapeutice.

De obicei, prima investigație medicală și cea mai ieftină în ceea ce privește suspiciunea de neoplasm pulmonar, este radiografia pulmonară.

Radiografia pulmonară poate sugera de cele mai multe ori diagnosticul, însă există și cazuri când radiografia este normală. Atunci, examenul tomografic poate clarifica diagnosticul și este necesar pentru determinarea stadiului de boală. De asemenea,

bronhoscopia este necesară pentru diagnosticul de certitudine al neoplasmului bronho-pulmonar. În funcție de localizarea tumorii, se prelevează țesut bronșic și/sau se aspiră lichide de lavaj bronhoscopic al zonelor ce prezintă modificări radiologice.⁹

Odată diagnosticat și stabilit stadiul de evoluție al neoplaziei, pacientul poate urma tratament chirurgical și/sau oncologic.

Pentru stabilirea diagnosticului și a tratamentului corect în ceea ce privește cancerul bronho-pulmonar trebuie urmărite mai multe aspecte:

- starea medicală generală,
- stadiul clinic al bolii
- explorarea funcțională respiratorie,
- evaluarea echilibrului acido-bazic,
- evaluarea cardiovasculară,
- diagnosticul histopatologic.

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

Evaluarea stării medicale generale presupune stabilirea comorbidităților și pierderea în greutate – dacă este cazul. Pacientul trebuie să treacă prin evaluare amănunțită prin sistemul de gradare ECOG sau prin indexul Karnovsky.

Tabelul 1. Scala ECOG de evaluare a statusului de performanță

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

În ceea ce privește comorbiditățile unui pacient, este bine de știut că expunerea la fumat – activ sau pasiv – este un factor favorizant al neoplasmului bronho-pulmonar. Majoritatea comorbidităților au o strânsă legătură cu acest obicei. Condițiile care pot contraindica tratamentele oncologice specifice includ: cașexia, boala ischemică coronariană severă, angina instabilă sau insuficiența cardiacă necontrolată terapeutic, BPOC-ul sever precum și comorbiditățile severe, fără legătură cu fumatul, care asociază un risc crescut pentru intervenția chirurgicală/chimioterapie/radioterapie curativă sau care au implicații profunde asupra calității vieții.

5. BRONHOSCOPIA

Bronhoscopia trebuie efectuată la toți pacienții cu suspiciune de cancer bronho-pulmonar. Aceasta investigație permite diagnosticul anatomopatologic și oferă, de asemenea, informații pentru stadializarea cancerului bronho-pulmonar. Permite:

- 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 confirmă 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 ghidat fluoroscopic, LBA, endoscopia ultrafină); în cazul celor din urmă se recomandă folosirea EBUS.

Bronhoscopia⁵⁰ este metoda cea mai frecvent utilizată în obținerea materialului histopatologic din tumorile bronho-pulmonare. Aceasta se face prin următoarele metode:

1. Biopsia cu pensă:

- vizualizare directă

- leziune centrală, vizibilă la bronhoscopie;
- sensibilitate: 50-92% pentru leziunile centrale și doar 55% pentru leziunile submucoase.

2. Lavajul bronșic (aspiratul bronșic):

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

3. Broșajul bronșic (periaj):

- probe pentru examenul citologic;
- leziune centrală, vizibilă la bronhoscopie;
- acuratețe: 23-92%, în mod special pentru leziunile difuze.

4. Lavajul bronhiolo-alveolar (LBA):

- afecțiuni pulmonare periferice;
- metodă minim invazivă de prelevare a unor eșantioane ce conțin celule libere și material acelular de la suprafața epiteliului 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%¹⁸.

5. Puncția Aspirativă Transbronșică (Transbronchial Needle Aspiration – TBNA).

6. Puncția-Biopsie Pulmonară Transbronșică.

5.1. Tehnici moderne de diagnostic endoscopic pentru leziunile bronșice preneoplazice și cancerul in situ

Bronhoscopia cu autofluorescență

Acest tip de bronhoscopie folosește lumina albastră pentru a induce autofluorescența țesuturilor. Carcinomul in situ și displazia pot avea un aspect normal în bronhoscopia convențională cu lumină albă.

La examinarea prin intermediul luminii albastre epiteliul bronșic preneoplazic și cel malign prezintă o fluorescență redusă față de țesutul normal¹⁹. Astfel, țesuturile normale și cele patologice apar colorate diferit atunci când sunt examinate cu un bronhoscop care folosește lumină albastră.

Sensibilitatea acestei metode pentru depistarea displaziilor severe și a carcinomului in situ este deosebit de folositoare variind între 86 și 91 de procente dacă facem comparație cu bronhoscopia standard, care prezintă valori între 35 și 41 de procente. Bronhoscopia cu autofluorescență are, de cealaltă parte, o specificitate mai mică iar aspectele endoscopice reliefate în lumina albastră ale unor leziuni inflamatorii sau granulomatoase ale epiteliului bronșic pot fi similare cu displaziile sau carcinoamele in situ²⁰. Drept urmare, pot apărea rezultate fals pozitive în cazul așa numitelor artefacte post-traumatice – teritoriul bronșic în care au fost prelevate anterior bronhoscopiei cu autofluorescență, alte biopsii bronșice. Această metodă este însă specifică și de mare ajutor pentru delimitarea și localizarea contururilor leziunilor pre-neoplazice sau neoplazice, fiind extrem de utilă pentru evaluările endoscopice prechirurgicale.

Bronhoscopia cu filtru îngust

Această metodă de bronhoscopie detectează anomalii incipiente ale mucoasei și submucoasei epiteliului respirator, evidențiind modificările incipiente ale rețelei microvasculare^{54,55}. Tehnica endoscopică folosește un filtru de bandă îngustă al spectrului vizual: unul pentru lumina albastră de 415nm și altul pentru a genera lumina verde de 540 nm. Filtrul îngust pentru lumina albastră permite evidențierea rețelei capilare superficiale în timp ce al doilea filtru, care generează lumina verde, permite punerea în evidență a rețelei vasculare subepiteliale.

Tehnologia de față realizează imagini endoscopice cu un contrast foarte înalt, care permite detectarea leziunilor preneoplazice.

Endomicroscopia confocală

Endomicroscopia confocală permite vizualizarea, prin autofluorescență, a imaginii microscopice ale țesuturilor vii, utilizând o sondă cu fibră optică de 1 mm diametru. Sonda cu fibră optică este introdusă prin canalul de lucru al bronhoscopului specializat. În consecință, microscopia cu autofluorescență analizează structura mucoasei bronșice normale și patologice, fiind astfel posibilă și examinarea structurilor alveolare²¹.

Tomografia optică coerentă

Este vorba despre o metodă imagistică endoscopică prin care este posibilă vizualizarea epitelului bronșic la rezoluție micronică. Pentru evaluare se realizează o scanare radială a căilor aeriene prin intermediul unor sonde milimetrice care sunt introduse prin canalul de lucru al unui bronhoscop, permițând examinarea țesutului endobronșic prin intermediul luminii infraroșii. Practic, prin intermediul acestei endoscopii se realizează o tomografie computerizată la scală de micron a epitelului bronșic.

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

Ultrasonografia transbronșică (EBUS) și transesofagiană

EBUS reprezintă metoda de elecție²² în diagnosticarea mediastinului antero-superior. Stațiile ganglionare investigate prin EBUS sunt stațiile 1, 2, 3, 4, 7, 10, 11.

Avantajele folosirii EBUS în diagnosticarea și stadializarea cancerului bronho-pulmonar 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 rapidă.

6. CLASIFICAREA TUMORILOR PULMONARE

6.1. Clasificarea anatomopatologică

Din cauza multitudinii de forme histologice și a necesității corelării unui anumit tip histopatologic cu un anumit tratament și prognostic, Organizația Mondială a Sănătății, în 2015, a revizuit din nou clasificarea histopatologică a tumorilor pulmonare, alături de cele pleurale, timice și cardiace, clasificare făcută pentru prima dată în anul 1967, cu readaptări în anii 1981, 1999 și 2004. Cele mai importante modificări ale ediției din 2015 față de cea din 2004 interesează²³:

1. Utilizarea imunohistochimiei la nivel extensiv pentru realizarea clasificării,
2. Accentuarea studiilor genetice ale proliferărilor tumorale, în particular integrarea testării moleculare pentru a susține strategiile de tratament personalizat în cazul pacienților cu cancer pulmonar avansat,
3. O nouă clasificare pentru biopsiile mici și citologii, similară cu cea propusă în 2011 de către Asociația pentru studiul cancerului pulmonar/Societatea americană de chirurgie toracică/Societatea europeană pentru boli respiratorii,
4. O abordare complet diferită în cazul adenocarcinoamelor pulmonare, după cum a fost propusă tot în 2011,
5. Restricționarea diagnosticului de carcinom cu celule mari doar pentru tumorile rezecate la care lipsește orice diferențiere morfologică sau imunohistochimică, cu reclasificarea subtipurilor acestora în alte categorii,
6. Reclasificarea carcinoamelor cu celule scuamoase în subtipurile: cheratinizante, necheratinizante și bazaloide, cu varianta necheratinizantă necesitând dovada imunohistochimică de diferențiere scuamoasă,
7. Gruparea tumorilor neuroendocrine într-o singură categorie,
8. Adăugarea categoriei de carcinom NUT (cu rearanjamente cromozomiale la nivelul genei NUT),
9. Modificarea termenului de hemangiom sclerozant în pneumocitom sclerozant,
10. Modificarea denumirii de hamartom în "hamartom pulmonar",
11. Crearea grupului de tumori PEComatoase, care include: limfangioleiomiomatoza, PECom-ul benign și PECom-ul malign,

12. Introducerea unei noi entități, de sarcom mixoid pulmonar cu translocăție EWSR1-CREB1,
13. Adăugarea entităților de mioepiteliom și carcinom mioepitelial, care pot evidenția rearanjări ale genei EWSR1,
14. Recunoașterea utilității fuziunii genice WWTR1-CAMTA1 în diagnosticul hemangioendoteliomului epitelioid,
15. Adăugarea bolii Erdheim-Chester în cadrul tumorilor limfoproliferative și
16. Crearea unui grup de tumori cu origine ectopică, pentru a include tumorile cu celule germinale, timomul intrapulmonar, melanomul și meningiomul.

Clasificarea WHO actuală (2015) se face astfel:

Tipuri și subtipuri histologice	Cod ICDO	Tipuri și subtipuri histologice (continuare)	Cod ICDO
Tumori epiteliale		Papiloame	
Adenocarcinom:	8140/3	Papilom scuamocelular	8052/0
• Lepidic	8250/3	- Exofitic	8052/0
• Acinar	8551/3	- Inversat	8053/0
• Papilar	8260/3	Papilom glandular	8260/0
• Micropapilar	8265/3	Papilom mixt scuamos și glandular	8560/0
• Solid	8230/3	Adenoame	
• Invaziv mucinos	8253/3	- Pneumocitom sclerozant	8832/0
- Mixt invaziv mucinos și nonmucinos	8254/3	- Adeom alveolar	8251/0
• Coloid	8480/3	- Adenom papilar	8260/0
• Fetal	8333/3	- Chistadenom mucinos	8470/0
• Enteric	8144/3	- Adenom de glande mucoase	8480/0
• Minim invaziv		Tumori mezenchimale	
- Nonmucinos	8256/3	Hamartom pulmonar	8992/0
- Mucinos	8257/3	Condrom	9220/0
• Leziuni preinvazive		Tumori PEComatoase	
- Hiperplazie adenomatoasă atipică	8250/0	- Limfangioleiomiomatoza	9174/1
		- PECom benign	8714/0

- Adenocarcinom in situ		- Tumora cu celule clare	8005/0
- Nonmucinos	8250/2	- PECOmalig	8714/3
- Mucinos	8253/2	Tumora miofibroblastică peribronșică congenitală	8827/1
Carcinom scuamocelular	8070/3	Limfangiomatoză difuză pulmonară	
► Cheratinizant	8071/3	Tumora miofibroblastică inflamatorie	8825/1
► Necheratinizant	8072/3	Hemangioendoteliom epitelioid	9133/3
► Bazaloid	8083/3	Blastom pleuropulmonar	8973/3
► Leziuni preinvazive		Sarcom sinovial	9040/3
- Carcinom scuamocelular in situ	8070/2		
Tumori neuroendocrine		Sarcom al intimei arterei pulmonare	9137/3
♦ Carcinom cu celule mici	8041/3	Sarcom mixoid pulmonar cu translocatie EWSR1-CREB1	8842/3
- Carcinom cu celule mici combinat	8045/3	Tumori mioepiteliale	
♦ Carcinom neuroendocrin cu celule mari	8013/3	- Mioepiteliom	8982/0
- Carcinom neuroendocrin cu celule mari combinat	8013/3	- Carcinom mioepitelial	8982/3
♦ Tumori carcinoide			
- Tipice	8240/3	Tumori limfocitice	
		Limfom de zonă marginală extranodal, asociat țesutului limfoid al mucoasei (Limfom MALT)	9699/3
- Atipice	8249/3	Limfom difuz cu celulă mare	9680/3
♦ Leziuni preinvazive		Granulomatoză limfoidă	9766/1
- Hiperplazie difuză idiopatică, pulmonară, a celulelor neuroendocrine	8040/0		

Carcinom cu celule mari	8012/3	Limfom intravascular cu	9712/3
		celulă mare B	
Carcinom adenoscuamos	8560/3	Histiocitoză pulmonară cu	9751/1
		celulă Langerhans	
Carcinoame sarcomatoide		Boală Erdheim-Chester	9750/1
- Pleomorfic	8022/3	Tumori cu origine etopică	
- Cu celule fuziforme	8032/3	Tumori cu celule germinale	
- Cu celule gigante	8031/3	- Teratom matur	9080/0
- Carcinosarcom	8980/3	- Teratom imatur	9080/1
- Blastom pulmonar	8972/3	Timom intrapulmonar	8580/3
Alte/și neclasificate carcinoame		Melanom	8270/3
- Carcinom limfoepitelioma-like	8082/3	Meningiom, fără altă	9530/0
- Carcinom NUT	8023/3	specificație	
Tumori tip glandă salivară		Tumori metastatice	
- Carcinom mucoepidermoid	8430/3	Observații:	
- Carcinom adenoid-chistic	8200/3	■ comportamentul este codificat ca:	
- Carcinom epitelial-mioepitelial	8562/3	- /0 pentru tumori benigne	
- Adenom pleomorfic	8940/0	- /1 pentru tumori cu comportament nespecificat, borderline sau incert	
		- /2 pentru carcinoame in situ și neoplazii intraepiteliale de grad III	
		- /3 pentru tumori maligne	
		■ Tabel reproduș după Clasificarea WHO/2015	
		– Travis et al.	

În ultimii 20 de ani, în Statele Unite ale Americii, Europa Occidentală și Japonia, cel mai des întâlnit tip histologic de cancer bronho-pulmonar este adenocarcinomul (40%), urmat de carcinomul scuamocelular (25%), carcinomul cu celule mici (20%) și carcinomul cu pattern celular mare (10-15%). Celelalte tipuri reprezintă în jur de 5%.

Dintre adenocarcinoamele diagnosticate la tineri (< 40 ani), 45% apar la sexul feminin și, de asemenea, un procent important (27%) la femeile nefumătoare (ceea ce sugerează intervenția unor factori de risc diferiți față de fumatul activ, pentru această categorie).

Carcinoamele scuamocelulare și cele cu celule mici sunt semnificativ mai rar întâlnite la femeile din grupele de vârstă < 46 ani.

La noi în țară, pe primul loc se situează, la ora actuală, carcinomul scuamocelular (45%), urmat de adenocarcinom (25%), și carcinoamele cu celule mici (20%).

Având în vedere că, adenocarcinomul reprezintă cel mai frecvent tip de cancer non-small cell, ghidurile apărute până la ora actuală în unele țări cu sisteme medicale dezvoltate urmăresc și se referă, în principal, la detecția acestui tip de tumoră malignă. De asemenea, alte tipuri de cancere pot metastaza la nivel pulmonar, ca de exemplu – cancerul de sân, ovarian, renal. Și alte cancere pulmonare sau ale cutiei toracice, mai puțin obișnuite, ca de exemplu – mezoteliomul malign pleural sau carcinomul timic – pot interesa parenchimul pulmonar.

Screening-ul pulmonar poate detecta și afecțiuni necanceroase ale toracelui (anevrisme de aortă, calcificări arteriale coronariene), tumori maligne/benigne extratoracice (adenoame suprarenaliene, carcinoame renale) sau procese inflamatorii pulmonare (tuberculoză, sarcoidoză).

6.2. FORME PARTICULARE DE CANCER PULMONAR

1. Nodulul pulmonar solitar

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

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

Atitudinea diagnostică în cazul NPS este următoarea:

- ☐ 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 baze clinice sau cantitativ pe baza unor teste.

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 cu ac (preferată atunci când este 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;
- ☐ nodul hipermetabolic;

☐ când pacientul alege această variantă.

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

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

- ☐ este recomandat examenul histopatologic;
- ☐ dacă neoplazia se confirmă, recomandarea este ca pacientul să urmeze radioterapie sau radiochirurgie stereotactică/ablație prin radiofrecvență.

Nodulii infracentimetrici fără factori de risc pentru neoplazie:

- < 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 este nemodificat.

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

- < 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 iradiază la baza gâtului și în partea ulnară a brațului;
- ☐ atrofii ai mușchilor mâinii și brațului;

- ☐ scăderea forței musculare, scăderea sensibilității membrului de partea respectivă;
- ☐ sindrom Horner: mioză, semianhidroză, enoftalmie (prin invazia lanțului simpatic paravertebral);
- ☐ compresia vaselor de sânge și edem.

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, corpilor vertebrali, structurilor nervoase sau ganglionare; stadializarea inițială este de obicei avansată, ca tumoră T3 sau T4.

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 vertebral.

Nu reprezintă contraindicații operatorii:

- ☐ invazia vaselor subclaviculare;
- ☐ invazia corpilor vertebrali;
- ☐ invazia foramen intervertebrale fără invazia canalului spinal.

Factorii de prognostic nefavorabil:

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

6.3. DIAGNOSTICUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR ÎN SPECIMENE BIOPTICE MICI ȘI SPECIMENE CITOLOGICE

În 2015, au fost propuse totodată și noi criterii și terminologii standardizate de diagnostic a cancerului pulmonar, bazate pe prelevarea de specimene de mici dimensiuni (biopsii bronhoscopice, tru-cut) și pe frotiurile citologice efectuate, față de cele stabilite pentru piesele mari rezecate (stabilite începând cu 1967 și terminând cu 2004). Aceste ghiduri sunt importante pentru că 2/3 dintre pacienții cu cancer pulmonar se prezintă în stadii avansate de boală, iar diagnosticarea lor este stabilită, de obicei, pe baza unor fragmente tumorale mici sau cu ajutorul materialului lichidian prelevat.

Mai mult, în cazul screening-ului pentru cancerul pulmonar, în stadii incipiente de boală detectată CTLD, pacienții pot beneficia de un diagnostic bazat pe fragmente tumorale mici, care să permită atât o clasificare patologică cât mai exactă cât și testarea moleculară ulterioară.

Pe scurt, tumorile care prezintă pattern-uri morfologice clare de adenocarcinom (acinar, papilar, micropapilar, lepidic) sau de carcinom scuamocelular (cheratinizare neechivocă și punți clasice bine formate), pot fi diagnosticate ca și adenocarcinome sau carcinoame scuamocelulare fără necesar de investigații imunohistochimice suplimentare (cu excepția cazurilor de diagnostic diferențial al unui adenocarcinom primitiv versus metastatic).

Investigații imunohistochimice:

Markeri generali acceptați pentru identificarea diferențierii către o tumoră de tip adenocarcinom sunt: TTF-1 și Napsin-A, ambii cu aproximativ 80 % sensibilitate. În ceea ce privește diferențierea scuamoasă, P40 a fost raportat²⁴ ca și cel mai specific și sensibil marker scuamos. Alți anticorpi recomandați includ: P63 și Citocheratina 5/6. Atunci când etapa imunohistochimică este necesară, ca recomandare rezonabilă de prim pas se poate utiliza cel puțin câte un anticorp pentru fiecare posibilitate de diferențiere glandulară/scuamoasă, dar nu mai mult de doi pentru fiecare caz; dacă aceste colorații sunt negative, se procedează la evaluare suplimentară pentru confirmarea unui diagnostic de carcinom/excluderea unei posibile metastaze.

6.4. Gradarea histopatologică a cancerelor pulmonare:

Pentru majoritatea cancerelor pulmonare nu există un sistem fix de gradare histopatologică. Unele tumori, ca de exemplu cele neuroendocrine se gradează inerent, așa cum sunt și clasificate; alte tipuri de tumori sunt considerate întotdeauna de grad înalt. În cazul adenocarcinoamelor, la nivelul pieselor de rezecție, au fost propuse sisteme de gradare utilizând aprecieri ale aspectului arhitectural versus cel nuclear, sau combinații ale ambelor.

La ora actuală, o abordare simplă și suficientă pare a fi gradarea luând în considerare pattern-ul unic predominant (majoritatea studiilor arată, de exemplu, că adenocarcinoamele de tip lepidic sunt de grad scăzut, tumorile de tip papilar și acinar sunt de grad intermediar, iar cele micropapilare și solide sunt de grad înalt; alte studii denotă că ar fi utilă stratificarea adenocarcinomelor de grad intermediar – acinare și papilare – în funcție de gradul nuclear și de numărul de mitoze; pentru tipul scuamocelular, diametrul nuclear pare să fie un factor predictiv independent de prognostic prost).

Ca și definiție, **Gradul Histologic (G)** de diferențiere, se exprimă și se aplică astfel²⁵:

G	Definiție
GX	Gradul de diferențiere nu poate fi apreciat
G1	Bine diferențiat
G2	Moderat diferențiat
G3	Slab diferențiat
G4	Nediferențiat

6.5. Detectarea leziunilor bronșice preneoplazice

Odată cu progresul înregistrat în ceea ce privește tehnologia endoscopică s-a constatat o îmbunătățire majoră a ratei de detecție a leziunilor bronșice incipiente asociate cu apariția carcinomului scuamos la indivizii cu risc înalt.

La nivel mondial există numeroase controverse și dezbateri referitoare la controlul și tratamentul leziunilor bronșice intraepiteliale, iar acestea se datorează faptului că rata de regresie a tuturor leziunilor bronșice preneoplazice este de 54%.

Progresia către carcinomul in situ sau către carcinomul scuamocelular este semnificativ mai mare pentru displazia severă față de leziunile preneoplazice cu un grad mai

mic de displazie, precum metaplazia scuamoasă și displazia ușoară sau moderată. Foarte important este faptul că rata de progresie către carcinomul in situ sau carcinomul scuamocelular variază de la caz la caz, între 19-46% pentru pacienții cu displazie severă.

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

Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății, respectiv IASLC, conferă criterii mai precise de clasificare a displaziilor în displazii: **ușoare, moderate și severe**. În afara categoriilor de displazie scuamoasă și carcinom in situ, la grupul leziunilor preinvazive au fost adăugate încă două leziuni și anume, hiperplazia adenomatoasă atipică și hiperplazia difuză idiopatică a celulelor neuroendocrine.

Numai 26-39% din totalul displaziilor evoluează către carcinom in situ, restul având posibilitatea de evoluție naturală către regresie. Dar, până la 46% din pacienții cu displazie severă, vor dezvolta carcinom scuamocelular ulterior și 20 până la 67% dintre carcinoamele in situ vor progresa către o formă invazivă, astfel că, la momentul actual se optează pentru tratamentul imediat al leziunilor bronșice preneoplazice²⁶.

6.6. DIAGNOSTICUL CITOPATOLOGIC ÎN CANCERUL BRONHO-PULMONAR

Diagnosticul citopatologic la nivel pulmonar/bronșic se poate realiza din următoarele produse: spută (spontană/provocată), lavaj/aspirat bronșic, post-broșaj bronșic, aspirate transbronșice transparietale sau lichid pleural.

Citopatologia sputei

Poate oferi doar o imagine de ansamblu al căilor aeriene, cu sensibilitate mai mare pentru leziunile centrale. Ieftină, nu este limitată de starea generală a pacientului și poate fi repetată până la obținerea unui diagnostic. În cazul unei citologii negative, dacă se menține suspiciunea imagistică a unui cancer bronho-pulmonar, diagnosticul nu poate fi eliminat. Limitele diagnostice ale sputei sunt date de procesele infiltrative situate în profunzimea peretelui bronșic, cu mucoasă supraiacentă intactă sau de obstrucția completă a bronșiei de drenaj printr-un dop muco-purulent, când celulele tumorale exfoliate sunt absente/minime. În plus, limitarea diagnostică poate fi dată de absența unui citopatolog experimentat. Nu se recomandă screening-ul prin examene citopatologice ale unor spute seriate.

Rezultatele trialurilor sugerează că examenul sputei nu îndeplinește primul criteriu necesar unui test de screening pentru a fi eficient, și anume, nu crește speranța de viață a pacienților diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar.

Citopatologia lichidului pleural

În cazul prezenței unui lichid pleural, puncția aspirativă poate fi esențială în diferențierea unei pleurezii maligne de una benignă; de asemenea, diagnosticul diferențial între un carcinom cu celulă mică versus unul cu celulă mare, prin citologie, este acceptabil. Prezența unui revărsat malign are impact direct asupra prognosticului și management-ului terapeutic al pacientului. Citologia ca metodă diagnostică a unei etiologii maligne a unui lichid pleural are o sensibilitate de aproximativ 62%.

Citopatologia lavajului bronhoalveolar/post-broșaj/aspirat transbronșic

Lavajul bronhoalveolar poate fi implicat ca metodă de screening în cazul cancerului bronho-pulmonar. Această metodă poate fi suplimentată cu utilizarea unor markeri imunohistochimici. Este utilizată cu succes mai ales în cazul tumorilor cu localizare centrală, comparativ cu cele localizate în zonele pulmonare periferice. Dimensiunile tumorale influențează de asemenea posibilitatea de exfoliere a celulelor modificate; din păcate, un număr prea mic de modificări celulare putând fi detectate în cazul stadiilor Ia – principalul grup vizat de un diagnostic precoce post-screening.

Markerii tumorali – NSE, Cyfra21-1, ACE

Nu constituie metode de screening/diagnostic în cancerul bronho-pulmonar, pot fi utilizați doar pentru monitorizarea terapeutică a bolnavilor cu cancer pulmonar.

6.7. STADIALIZAREA CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

Cancerul pulmonar se clasifică conform sistemului TNM, care codifică extensia anatomică a bolii și reprezintă cel mai important predictor de prognostic la ora actuală.

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

Clasificarea clinică (cTNM) se bazează pe evaluarea extensiei anatomice a bolii și utilizează o combinație de date obținute în urma istoricului bolii și examenului clinic

(simptomatologie, semne fizice), a investigațiilor imagistice (radiografia toracică, tomografia computerizată, tomografia cu emisie de pozitroni), endoscopice (bronhoscopia, esofagoscopia, ecoendoscopia), a altor investigații (mediastinoscopia, toracocenteza, toracoscopia și toracotomia exploratorie) și a testelor de laborator, care permit un diagnostic și o stadializare corectă.

În 2017, Asociația Internațională de Studiu a Cancerului Pulmonar (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC) a revizuit stadializarea cancerului pulmonar; s-au analizat extensiv baze de date, din punctul de vedere al prognosticului acestei afecțiuni, în urma căreia s-a elaborat o nouă clasificare TNM – ediția a 8-a.²⁷:

Definiții:

T – Tumora primară

Tx		Tumora primară nu poate fi evaluată sau prezența tumorii este dovedită prin prezența celulelor maligne în spută sau lavaj bronho-alveolar, dar nu este vizualizată imagistic sau bronhoscopic
T0		Fără evidență de tumoră primară
Tis		Carcinom in situ Carcinom scuamocelular in situ (SCIS) Adenocarcinom in situ (AIS): adenocarcinom cu pattern lepidic pur, ≤ 3 cm în cea mai mare dimensiune
T1		Tumoră ≤ 3 cm în cea mai mare dimensiune, înconjurată de plămân/pleură viscerală, fără evidență bronhoscopică de invazie a bronșiei principale
	T1a(mi)	Carcinom minim invaziv [*]
	T1a	Tumoră cu extensie superficială în cale respiratorie centrală (T1a ss) ^a
	T1a	≤ 1 cm
	T1b	> 1 dar ≤ 2 cm
	T1c	> 2 dar ≤ 3 cm
T2		> 3 dar ≤ 5 cm sau interesarea bronșiei principale fără carină ^b , indiferent de distanța de la carină sau invazia pleurei viscerale sau

		atelectazie sau pneumonită post-obstructivă extinsă la hil ^b
	T2a	> 3 dar $\leq$ 4 cm
	T2b	> 4 dar $\leq$ 5 cm
T3		> 5 dar $\leq$ 7 cm în cea mai mare dimensiune sau Tumora de orice dimensiune care interesează peretele toracic, pericardul, nervul frenic sau noduli sateliți în același lob
T4		> 7 cm în cea mai mare dimensiune sau orice tumora cu invazia mediastinului, diafragmei, cordului, vaselor mari, nervului laringeu recurent, carinei, traheei, esofagului, coloanei vertebrale sau nodul(i) tumoral(i) separați în lobi diferiți ai plămânului ipsilateral

N – Limfonoduli regionali

Nx		Limfonodulii regionali nu pot fi evaluați
N0		Fără metastaze în limfonodulii regionali
N1		Metastaze în limfonodulii peribronșici și/sau hilari ipsilaterali și noduli intrapulmonari, incluzând interesarea prin extensie directă
N2		Metastaze în limfonodulii mediastinali și/sau subcarinari ipsilaterali
N3		Metastaze în limfonodulii mediastinali contralaterali, hilari contralaterali, scaleni ipsi- sau contralaterali sau supraclaviculari

M – Metastaze la distanță

M0		Fără metastaze la distanță
M1		Metastaze la distanță
	M1a	Nodul(i) tumoral(i) separați în lobul contralateral; Tumora cu noduli pleurali sau pericardici sau revărsat malign pleural sau pericardic ^c
	M1b	Metastază singulară extratoracică într-un singur organ
	M1c	Metastaze multiple extratoracice în unul sau mai multe organe

- Un adenocarcinom minim invaziv are o componentă invazivă de ≤ 5 mm și o componentă (noninvazivă) lepidică de ≤ 3 cm (aceste diagnostice pot fi stabilite doar în piesele de rezecție tumorală).

a Tumoră cu extensie superficială de orice dimensiune, dar limitată la peretele traheal sau bronșic.

b Astfel de tumori se clasifică ca și T2a dacă $> 3 \leq 4$ cm, T2b dacă $> 4 \leq 5$ cm.

c Se exclud revărsatele pleurale care sunt citologic negative, non-sanguinolente, transudative și cele încadrate clinic ca nefiind datorate bolii canceroase.

Clasificarea patologică (pTNM) este definită prin examenul histopatologic post-rezecție tumorală.

Clasificarea T se realizează utilizând CT-ul, clasificările N și M utilizând CT și PET-CT. Sistemul TNM se poate folosi ca și clasificare pre-operatorie imagistică sau clinică (iTNM/cTNM), dar este aplicabil și stadializării definitive patologice (pTNM), restadializării post-terapie (yTNM) sau stadializării recurențelor (rTNM).

În cazul ediției a 8-a a TNM, noutățile includ scăderea dimensiunilor unor categorii T și introducerea unor noi categorii bazate pe tipul patologic. De asemenea, au fost introduse și noi categorii M, cu privire la boala metastatică extratoracică. În plus, dimensiunea unei leziuni solide (T) este definită ca și diametrul maxim în oricare dintre cele trei planuri ortogonale ale ferestrei pulmonare, iar în cazul unei leziuni subsolide, este definită de către diametrul componentei solide și nu de diametrul complet incluzând și modificările de tip groundglass adiacente.

Stadializarea cancerului bronho-pulmonar (TNM, ed. a 8-a):

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Clasificarea stadiilor nu reprezintă un ghid pentru tratament, această nomenclatură privind extensia anatomică a tumorilor este utilizată simplu, ca un instrument de comunicare între diversele trial-uri clinice și ghidurile clinice, un limbaj consistent, comun, oferind abilitatea de comunicare despre un pacient specific și despre cohorte de pacienți incluși în studiile clinice, în final ghidurile clinice fiind cele folosite pentru recomandările de terapie.

7. PREVENȚIA

Organizațiile de sănătate printre care și Organizația Mondială a Sănătății pun un accent sporit pe tot ceea ce înseamnă prevenție. Adoptarea unui stil de viață sănătos – cu o dietă corespunzătoare și exerciții fizice regulate, este punctul de plecare pentru o viață armonioasă.

În cazul cancerului bronho-pulmonar, oprirea fumatului – dacă este cazul – reprezintă cea mai eficientă metodă de prevenție.

Toți medicii trebuie să recomande renunțarea la produsele pe bază de tutun tuturor consumatorilor de tutun. Dovezile științifice indică faptul că sfaturile venite din partea unui medic sporesc semnificativ tentativele de renunțare și ratele de abținere la fumat (nivel de dovadă A)¹⁴. Eficacitatea sfatului minimal (3-5 minute) venite din partea unui medic sau alt specialist în sănătate, conduce la o rata crescută de abținere la fumat pe termen lung (nivel de dovadă A).²⁸

Articolul 14 din Convenția-Cadru pentru Controlul Tutunului prevede faptul că fiecare țară trebuie să asigure asistență în vederea renunțării la fumat, iar implementarea acestei abordări este analizată în prezent în multe țări²⁹.

De asemenea, este indicată și evitarea fumatului pasiv deoarece chiar și fumul provenit de la țigările fumate de alții poate fi nociv pentru căile respiratorii. Totodată, trebuie evitate expunerile la substanțe chimice precum azbestul sau radonul – un gaz radioactiv care apare în momentul dezintegrării uraniului. Expunerea la radiații poate crește riscul dezvoltării de cancer pulmonar și tocmai din această cauză, radiografiile trebuie evitate, dacă nu sunt absolut necesare.

Împreună cu adoptarea unui stil de viață sănătos, evitarea expunerii la poluare, vizita la medic este la fel de importantă. Realizarea investigațiilor periodice sunt deosebit de importante pentru a putea preveni, până la urmă, orice tip de afecțiune.

Cu cât stadiul la momentul diagnosticului este mai precoce, cu atât evoluția bolii va fi mai bună. În stadii incipiente tratamentul chirurgical este prima opțiune, urmat de cel oncologic. Cu cât stadiul este mai avansat și starea generală a pacientului este mai degradată, cu atât scad șansele unui tratament chirurgical și intră în discuție doar tratamentul oncologic și/sau paleativ.

În stadiile avansate ale bolii, prognosticul rămâne rezervat, însă progresele recente înregistrate în detecția mutațiilor genetice și apariția unor molecule noi care țintesc aceste mutații, sunt încurajatoare pentru pacienți.

8. DIAGNOSTICUL ÎN FAZĂ INCIPIENTĂ

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 de peste 30 de ani, în special fumători sau exfumători au la bază simptome precum:

- hemoptizie,
- debut al tusei neexplicat sau alterarea caracterului sau al severității cronică,
- durere toracică neexplicată sau dispnee
- pierdere în greutate neexplicată
- dureri osoase neexplicate/simptome neurologice

De asemenea sunt și unele semne care îl determină pe medic să îl îndrume pe pacient spre realizarea unei radiografii pulmonare:

- hipocratism digital – falange în formă de ”măciucă”
- adenopatii superficiale,
- semne în zona toracică – în funcție de mărimea tumorii, localizarea acesteia și eventualele manifestări secundare – atelectazie, pneumonie, reacție pleurală, invazie parietală,
- semne în zona extra-toracică – sindrom de venă cavă superioară, pericardită, paralizia nervului laringeu recurent
- hepatomegalie.

Radiografia pulmonară (RxCP) reprezintă cea mai la îndemână și cea mai ieftină investigație - disponibilă și obligatorie când pacienții au o suspiciune clinică ridicată de neoplasm pulmonar, cu mențiunea că nu este indicat și nu înlocuiește CT-ul toracic cu

doză mică de radiații, în ceea ce privește detectarea leziunilor pulmonare din cadrul screening-ului cancerului bronho-pulmonar.

Dacă suspiciunea clinică și imagistică de neoplazie pulmonară este ridicată, accesul la medicul specialist pneumolog trebuie să fie cât mai rapid cu putință. Evaluarea multidisciplinară a pacientului ar trebui să concluzioneze decizia terapeutică în cel mult patru săptămâni de la prima evaluare.

9. INVESTIGAȚIA IMAGISTICĂ TOMOGRAFICĂ (CT) - generalități

Examenul CT oferă medicului informații importante și relevante pentru stadializarea tumorii maligne, pentru descrierea detaliată a leziunii primare și a leziunilor satelite - pentru metastaze, inclusiv pentru cele ganglionare.

Format de descriere a rezultatului CT în cancerul bronho-pulmonar:

Leziunea primară:

- dimensiuni;
- localizare plămân - lob, segment;
- implicarea pleurei viscerale și a scizurilor;
- invazia mediastinului, peretelui toracic, diafragmului;
- afectarea endobronșică și a carinei;
- atelectazia.

Leziunile satelite:

- în cadrul aceluiași lob;
- în cadrul aceluiași plămân;
- contralateral pulmonar.

Leziunile ganglionare:

- stația ganglionară implicată
- dimensiunea ganglionilor implicați (<1 cm – frecvent reactivi; >2cm – frecvent cu infiltrare patologică).

Metastazele:

- hepatice;
- suprarenaliene;
- pulmonare contralaterale;
- osoase
- tegumentare, etc.

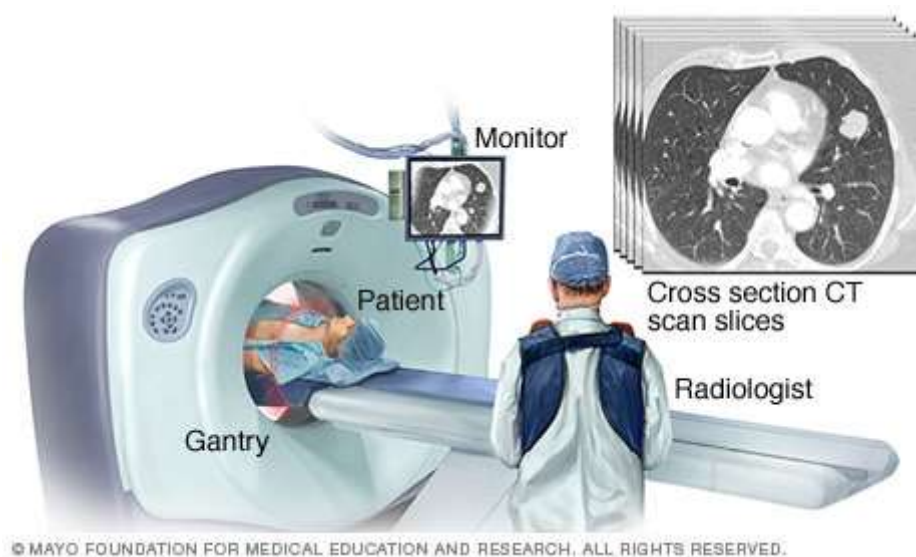
10. SCREENINGUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR

Diagnosticarea în fază incipientă a cancerului bronho-pulmonar se referă la depistarea acestuia în stadiile IS, I și II cu diagnosticarea leziunilor preneoplazice și a carcinomului in situ pentru toate tipurile histologice.

Efectuarea unui test de screening în general, este deosebit de importantă deoarece:

- Conferă beneficii persoanelor care au această boală în special prin creșterea speranței de viață precum și a calității vieții;
- Nu prezintă riscuri
- Nu este costisitoare
- Este ușor de efectuat
- Nu prezintă un număr crescut de rezultate fals-pozitive care cauzează anxietate sau care necesită teste ulterioare de natură invazivă.

În ultimii ani, eforturile au fost concentrate spre validarea unei metode de screening radioimagic 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 (LDCT) poate fi util în detecția precoce a CBP, cu scăderea mortalității.



Există o multitudine de studii care confirmă faptul că LDCT crește rata de detecție a leziunilor necalcificate și suspecte, și că leziunile diagnosticate cu LDCT prezintă în general dimensiuni mai mici, iar cancerul bronho-pulmonar este depistat în stadii mai incipiente comparativ cu radiografia pulmonară.³⁰

Screening-ul cancerului pulmonar folosind această metodă este complex și încă prezintă unele controverse, asociind o serie de riscuri dar și multiple beneficii.

Rezultatele unui studiu prospectiv, randomizat, au arătat faptul că screening-ul cancerului bronho-pulmonar se asociază cu scăderea cu 20 de procente a riscului relativ de deces prin acest tip de cancer la indivizi cu risc crescut. Pentru a preveni decesul unui singur pacient în cazul cancerului bronho-pulmonar este necesar screening-ul unui număr de 320 de persoane cu risc crescut, iar raportul eficiență-cost și beneficiu-risc încă sunt în evaluare.¹¹

Este recomandat ca instituțiile care efectuează screeningul să folosească o abordare multidisciplinară, ce include specialiști în radiologia toracică, pneumologi și chirurghi toracici. Screeningul în cancerul pulmonar este adecvat de luat în considerare la pacienții cu risc crescut care sunt candidații potențiali pentru tratamentul definitiv. Radiografia pulmonară nu este recomandată pentru screeningul cancerului pulmonar.

Screening-ul cancerului bronho-pulmonar se adresează în special pacienților care îndeplinesc criteriile prevăzute de National Lung Screening Trial.

Categoriile de risc³¹

- pacienții fumători sau foști fumători.
- persoanele cu expunere documentată la radon.
- expunerea profesională la agenții carcinogeni: silicoze, cadmiu, azbest, arsenic, beriliu, crom, gaze diesel, nichel, fum de cărbune, funingine.
- pacienții cu neoplasm în antecedente – riscul crescut de a dezvolta cancer pulmonar primar după limfom, neoplasme cerebrale, cervicale sau cancere ce au legătură cu fumatul.
- istoric familial de cancer pulmonar la rudele de gradul I
- istoric de boli pulmonare – ex fibroza pulmonară.
- expunere la fumatul pasiv
- absența semnelor și simptomelor sugestive de cancer pulmonar la persoanele cu risc
- supraviețuitorii unui cancer pulmonar

10.1. CATEGORII DE RISC:

RISC CRESCUT

GRUPA 1 – vârstă între 55-74 ani și peste 30 pachete de țigări pe an.

GRUPA 2 – vârstă peste 50 ani și peste 20 pachete țigări pe an și factori de risc adițional care crește riscul cu 1,3%.

La aceste categorii se efectuează screening CT low-dose 100-120 kV și 40-60 mAs.

RISC MODERAT

Vârstă peste 50 ani și peste 20 pachete țigări pe an sau istoric de fumat pasiv, fără alți factori de risc supraadăugați.

RISC SCĂZUT

Vârsta sub 50 ani și/sau sub 20 pachete de țigări pe an.

Conform ghidului NCCN versiunea 2 din 2019 populația din categoriile cu risc crescut și moderat au recomandare nivel A pentru screening.

10.2. CONSTATĂRILE SCREENINGULUI ^{32,33,34,35}

I. Noduli pulmonari

1. la screening-ul inițial:

- A. noduli solizi
- B. noduli cu componentă solidă.
- C. noduli fără componentă solidă.
- D. noduli multipli cu densități nesolide

2. la screening-ul anual:

- a. Noduli suspecti inflamați/infectați – se scanează CT Low Dose în 1-3 luni cu doze scăzute 100-120 kVp și 40-60 mAs sau mai puțin.
- noduli în rezorbție: repetă CT-ul în 3-6 luni până la rezorbție sau stabilitate.
- noduli rezorbiți – repetă CT-ul anual.

- noduli care persistă sau cresc în dimensiuni: fără prezență de calcificări sau grăsimi sugestive pentru hamartom sau alte etiologii inflamatorii - se efectuează CT Low Dose în 1-3 luni.

b. Noduli fără suspiciune de inflamație sau infecție - se efectuează CT Low Dose la 1-3 luni.

II. Fără noduli pulmonari detectați la CT Low Dose – se efectuează anual screening-ul pulmonar până când pacientul nu mai are nevoie de tratament definitiv

1. la screening-ul inițial.

A. Noduli solizi prezenți la screening-ul inițial:

- noduli mai mici sau egali cu 5 mm măsurați în fereastră parenchimotoasă pulmonară, pentru nodulii rotunzi este suficient un singur diametru - se efectuează screening-ul anual cu CT Low Dose până când pacientul nu mai are nevoie de tratament.

- noduli între 6-7 mm - se efectuează CT Low Dose la 6 luni.

- noduli între 8-14 mm - se efectuează CT Low Dose la 3 luni sau se consideră necesară evaluarea prin PET/CT (PET are o sensibilitate scăzută pentru nodulii cu mai puțin de 8 mm de componentă solidă și pentru nodulii mici apropiați de diafragm PET/CT este doar o considerație a mai multor criterii pentru a determina dacă un nodul are un risc ridicat de a fi cancer pulmonar. În zonele endemice pentru boli parazitare, ratele de fals pozitiv la PET/CT sunt crescute).

- noduli mai mari sau egali cu 15 mm - se efectuează CT pulmonar cu sau fără substanța de contrast și/sau PET/CT. Dacă există suspiciune mică de cancer pulmonar se va efectua în 3 luni CT Low Dose. Dacă suspiciunea pentru cancer pulmonar este mare se va efectua biopsie sau excizie chirurgicală. Dacă se confirmă leziunea canceroasă se va efectua anual screening cu CT Low Dose până când pacientul nu mai are nevoie de tratament definitiv.

- noduli solizi intrabronșici – se va efectua CT Low Dose într-un interval de până la o lună după un episod de acces de tuse. Dacă rezultatul este negativ, se va efectua bronhoscopie.

B. Noduli cu componentă solidă prezenți la screening-ul inițial

- noduli mai mici sau egal cu 5 mm - se va efectua screening anual cu CT Low Dose până când pacientul nu mai are nevoie de tratament.

- noduli între 5-6 mm cu componentă solidă - se va efectua CT Low Dose la 6 luni.
- noduli între 6-7 mm cu componentă solidă - se va efectua CT Low Dose în 3 luni sau PET/CT.
- noduli peste 8 mm cu componentă solidă - se va efectua CT pulmonar cu sau fără substanță de contrast iv și/sau PET/CT. Dacă există suspiciune scăzută de cancer pulmonar se va repeta CT Low Dose în 6 luni, iar dacă suspiciunea este crescută se va efectua biopsie sau excizie chirurgicală.

C. Noduli fără componentă solidă prezenți la screening-ul inițial.

- noduli cu dimensiuni mai mici sau egale de 19 mm - se va efectua screening anual până când pacientul nu mai are nevoie de tratament.
- noduli cu dimensiuni mai mari sau egal cu 20 mm - se va efectua CT Low Dose la 6 luni.

D. Noduli multipli fără componentă solidă prezenți la screening-ul inițial

- noduli fără nici o componentă solidă - se va măsura cel mai mare nodul vizualizat pe secțiuni subțiri (<1,5 mm) pentru a exclude orice componentă solidă.
- noduli micști - se va măsura diametrul mediu al nodulului în fereasta parenchimotoasă pulmonară (diametrul mediu este media celui mai lung diametru al nodulului și diametrul său perpendicular).

2. la screening-ul anual:

La examinările CT Low Dose anuale se urmăresc modificările nodulilor pulmonari:

A. Noduli solizi prezenți la screening-ul anual:

- noduli pulmonari nemodificați în dimensiuni:

- *noduli mai mici sau egal cu 7 mm - se efectuează anual CT Low Dose.
- *noduli între 8-14 mm - se efectuează CT Low Dose la 6 luni.
- *noduli mai mari sau egal cu 15 mm - se efectuează CT Low Dose la 6 luni sau PET/CT.

- noduli pulmonari noi apăruiți

- *noduli cu dimensiuni mai mici sau egal cu 3 mm - se va efectua anual CT Low Dose.
- *noduli cu dimensiuni între 4-5 mm - se va efectua CT Low Dose la 6 luni.

-*noduli cu dimensiuni între 6-7 mm - se va efectua CT Low Dose la 3 luni.

-*noduli cu dimensiuni mai mari sau egal cu 8 mm - se va efectua CT pulmonar cu sau fără substanța de contrast iv sau/și PET/CT. Dacă există suspiciune de cancer pulmonar scăzută, se va efectua CT Low Dose la 3 luni, iar dacă suspiciunea este crescută, se va efectua biopsie sau excizie chirurgicală. În urma rezultatului anatomopatologic se stabilește conduita următoare: la un rezultat negativ se va efectua anual CT Low Dose până când pacientul nu mai are nevoie de tratament.

- noduli pulmonari în creștere(> 1,5 mm):

-*noduli pulmonari mai mici sau egali cu 7 mm - se va efectua CT Low Dose peste 3 luni.

-*noduli pulmonari mai mari sau egali cu 8 mm - se va efectua CT pulmonar cu sau fără substanța de contrast iv sau/și PET/CT. Dacă există suspiciune de cancer pulmonar scăzută, se va efectua CT Low Dose la 3 luni, iar dacă suspiciunea este crescută, se va efectua biopsie sau excizie chirurgicală. În urma rezultatului anatomopatologic se stabilește conduita următoare: la un rezultat negativ se face anual CT Low Dose până când pacientul nu mai are nevoie de tratament.

B. Noduli parțial solizi prezenți la screening-ul anual:

- noduli pulmonari nemodificați în dimensiuni:

-*noduli mai mici sau egali cu 5 mm - se efectuează anual CT Low Dose

-*noduli cu componenta solidă între 6-7 mm - se efectuează CT Low Dose anual.

-*noduli mai mari sau egali cu 8 mm - se efectuează CT Low Dose la 6 luni sau PET/CT. Dacă nu sunt modificări se va efectua în continuare, anual, CT Low Dose.

- noduli pulmonari noi apăruiți

-*noduli cu dimensiuni mai mici sau egali cu 5 mm - se va efectua CT Low Dose la 6 luni.

- noduli pulmonari cu componentă solidă în creștere (>1,5 mm):

-*noduli pulmonari mai mare sau egali cu 6 mm și componentă solidă mai mică sau egal cu 3 mm - se va efectua CT Low Dose peste 3 luni

-*noduli pulmonari cu componentă solidă mai mare sau egală cu 4 mm - se va efectua CT pulmonar cu sau fără substanța de contrast iv sau/și PET/CT. Dacă există suspiciune de cancer pulmonar scăzută, se va efectua CT Low Dose la 3 luni, iar dacă suspiciunea este crescută, se va efectua biopsie sau excizie chirurgicală. În urma rezultatului anatomo-

patologic se stabilește conduita următoare: la un rezultat negativ se face efectua anual CT Low Dose până când pacientul nu mai are nevoie de tratament.

C. Noduli fără componentă solidă prezenți la screening-ul anual.

- dacă la scanarea anuală apar noduli pulmonari noi cu dimensiuni mai mici sau egali cu 19 mm - se va efectua CT Low Dose anual, iar dacă dimensiunea lor este mai mare sau egală cu 20 mm se va efectua CT Low Dose la 6 luni,

- noduli prezenți nemodificați:

-*cu dimensiuni mai mici sau egale cu 19mm - se va efectua screening anual.

-*cu dimensiuni mai mari sau egale cu 20 mm- se va efectua CT Low Dose la 6 luni, iar dacă se stabilizează, se va efectua CT Low Dose anual.

- noduli pulmonari în creștere (>1,5 mm):

-*noduli pulmonari mai mici sau egali cu 19 mm - se va efectua CT Low Dose la 6 luni.

-*noduli pulmonari mai mari sau egali cu 20 mm - se va efectua CT Low Dose și/sau se va efectua biopsie sau excizie chirurgicală. În urma rezultatului anatomopatologic se stabilește conduita următoare: la un rezultat negativ se face anual CT Low Dose până când pacientul nu mai are nevoie de tratament.

10.3. PARAMETRI

La raportarea și interpretarea rezultatelor se folosesc următorii parametri:³⁶

Achiziție	Indice corporal ≤ 30	Indice corporal > 30
Expunere totală la raze	≤ 3 mSv	≤ 5 mSv
kVp	100-120	120
mAs	≤ 40	≤ 60

- ▶ Viteza rotației gantry: ≤ 0.5 ;
- ▶ Colimarea detectorului: $\leq 1,5$ mm;
- ▶ Grosimea slice-ului: $\leq 2,5$ mm, de preferat 1 mm;
- ▶ Timpul de achiziție: sub 10s;
- ▶ Momentul respirator: în maximă inspirație;

- ▶ Contrast: fără contrast oral sau iv;
- ▶ Numărul de detectori al CT-ului: minim 16;
- ▶ Achiziție: toate imaginile inclusiv MIP și CAD;

Parametri nodulilor:³⁷

- dimensiuni: cel mai mare diametru mediu pe o singură imagine;
- densitate: solidă, groundglass, mixtă;
- calcificări: # absente
 - # prezente – poziție centrală, excentrică, inel concentric, popcorn, amorf
- grosime: de raportat dacă există;
- formă/contur: rotund/oval, triunghiulară/neted, lobulată, spiculiformă;
- localizarea: segmentară, subpleurală;
- compararea cu examinările anterioare:
 - dacă nu sunt modificări, se va menționa durata cea mai lungă de la ultima examinare văzută de radiolog,
 - dacă sunt modificări, se va raporta dimensiunea actuală și cea precedentă.

10.4. RISCURI/BENEFICII ALE SCREENING-ULUI PENTRU CANCERUL BRONHO-PULMONAR¹¹

Scopul unui screening îl reprezintă identificarea bolii într-un stadiu incipient, atunci când ea este încă tratabilă și curabilă. Potențialul beneficiu major al screening-ului pentru cancerul pulmonar include reducerea mortalității și îmbunătățirea calității vieții.

BENEFICII:

Un screening eficient pentru cancerul pulmonar poate preveni mai mult de 12.000 de decese premature prin acest tip de malignitate/an³⁸.

- ✓ **Scăderea mortalității prin cancer pulmonar²²**
- ✓ **Calitatea vieții:**
 - **Reducerea morbidității legată de boală**

Se poate spune, cu siguranță, că încărcătura simptomatologică legată de boală va fi mult redusă în cazul pacienților a căror cancer pulmonar sunt detectate precoce, prin screening, față de formele detectate tardiv, prin prezentare cu simptome clinice (tuse, dispnee, hemoptizie, durere, scădere ponderală/cașexie), în unități sanitare. Majoritatea pacienților cu cancer pulmonar descoperite precoce sunt asimptomatici, detecția acestora fiind incidentală³⁹ sau ca parte a unui program de screening.

- Reducerea morbidității legată de tratament

Pacienții detectați cu un stadiu incipient de cancer pulmonar pot fi tratați chirurgical, uneori cu terapie neoadjuvantă, pe când cei cu boală avansată necesită o combinație de terapie sistemică și iradiere, sau terapie sistemică unică definitivă. Pacienții cu stadiu incipient de boală care sunt tratați prin rezecție tumorală R0, au o supraviețuire mult mai îndelungată față de cei cu boală avansată, care beneficiază doar de chimio-radioterapie. De asemenea, pacienții cu stadiul I de boală, care necesită doar lobectomie/radioterapie stereotactică de ablație, au o morbititate legată de terapie mult scăzută față de un pacient în stadiul III, care necesită modalități terapeutice combinate. Screening-ul pentru cancer pulmonar poate reduce numărul pacienților care necesită pneumectomie ca terapie chirurgicală, reducând astfel morbiditatea și mortalitatea legate de terapia chirurgicală.

- Îmbunătățirea stilului de viață

Fumătorii, inclusiv cei care se află în categoriile supuse screening-ului pulmonar, trebuie întotdeauna încurajați să renunțe la fumat; în același timp, foștii fumători trebuie încurajați să rămână abstinenți. Screening-ul pulmonar nu reprezintă un substitut al renunțării la fumat⁴⁰. Programele care utilizează consilierea comportamentală combinată cu medicație care să ajute la renunțarea la fumat pot fi deosebit de utile ca suport.

- Reducerea încărcăturii psihosociale/anxietății

În două trial-uri mari (NELSON și NLST), au fost evaluate și aspectele legate de creșterea anxietății post-screening pentru cancer pulmonar sau posibila îmbunătățire a calității vieții. În cazul studiului NELSON⁴¹ unii subiecți cu rezultate nedeterminate post-screening au avut o creștere a stresului post-investigație, pe termen scurt, pe când cei cu examinări negative inițiale au demonstrat o stare de confort ulterioară; după 2 ani de urmărire a subiecților, datele studiului Nelson sugerează că screening-ul pentru cancer pulmonar nu afectează negativ calitatea vieții acestora. Nici în cadrul studiului NLST⁴², subiecții cu

rezultate fals-pozitive sau cu leziuni incidentale semnificative nu au dovedit creșteri ale anxietății sau diferențe în calitatea vieții, la 1-6 luni post-screening. Alt studiu randomizat, din Marea Britanie⁴³ din 2016 și un studiu pilot din 2020⁴⁴, referitoare la evoluția psihosocială post-screening LDCT a subiecților, pe termen lung, acestea evidențiază că screening-ul nu a fost asociat cu anxietate sau depresie îndelungată, semnificative clinic, la subiecții din grupele de risc crescut, chiar dacă pe termen scurt stresul psihologic a crescut.

- ✓ **Descoperirea altor riscuri de boală, oculte, semnificative** (noduli tiroidieni, boală coronariană tăcută simptomatologic dar severă/calcificări, cancer renal de pol superior, anevrism aortic, cancer de sân, BPOC).

RISCURI:

- **Detecția inutilă a unei boli indolente sau a unei tumori mici, agresive** (deja metastazate)
 - ❖ Experiența acumulată cu efectuarea unor programe de screening pulmonar a ridicat problema **supradiagnosticării**⁴⁵, prin detectarea unor tumori indolente care nu determină simptomatologie sau mortalitate prin cancer, astfel încât acești pacienți nu beneficiază de fapt de efectuarea screening-ului, de examinări subsecvente și terapii ulterioare. Un procentaj dintre acești pacienți, cu tumori indolente, vor fi expuși unor riscuri, unei morbidități și mortalități post-rezecție chirurgicală care, retrospectiv, va scădea pentru acest grup speranța de viață.

De exemplu, adenocarcinomul tip lepidic are o supraviețuire excelentă și trebuie obligatoriu diferențiat de celelalte forme de adenocarcinom, invazive, astfel că orice decizie privind o intervenție chirurgicală propusă pentru noduli pulmonari pur non-solizi trebuie luată într-o echipă multidisciplinară.

Supradiagnosticarea este dificil de măsurat; unele studii estimează un procent de 13%, în altele aceasta ajunge până la 25%. O analiză⁴⁶ a datelor raportate prin studiul NLST evidențiază că 18% dintre toate cancerele pulmonare detectate cu LDCT au fost tipuri indolente; pe de altă parte, studiul NSLT arată că LDCT scade mortalitatea generală prin cancer pulmonar.

- ❖ Detecția incipientă prin LDCT poate să nu fie un beneficiu în cazul unei tumori mici foarte agresive, care deja a metastazat, pierzându-se astfel oportunitatea unui tratament eficient. Deoarece cursul natural al cancerului pulmonar este heterogen și incomplet predictibil, detecția prin screening a unei tumori agresive deja incurabile rămâne inutilă.

➤ **Calitatea vieții**

- anxietate legată de rezultatul testării

Anxietatea individului care așteaptă rezultatul testării sau care trebuie să repete scanarea LDCT.

➤ **Complicații fizice datorate procedurii de testare**

➤ **Rezultate fals-pozitive**

Rezultate fals-pozitive pot fi datorate prezenței unor afecțiuni benigne limfonodale intrapulmonare sau a unor granuloame noncalcificate. Prin utilizarea unor analize volumetrice, rata rezultatelor fals-pozitive poate fi scăzută; utilizarea protocolului Lung-RADS scade, de asemenea, rata de rezultate fals-pozitive și crește detecția cazurilor de cancer pulmonar. Un rezultat fals-pozitiv sau nedeterminat necesită urmărire, care poate include supraveghere cu LDCT, biopsie percutană sau chirurgicală, fiecare dintre aceste proceduri având propriile sale riscuri și potențiale prejudicii. Aproximativ 7% din subiecții cu rezultat fals-pozitiv vor urma o procedură invazivă, de obicei bronhoscopie.⁴⁷ Limitarea screening-ului doar pentru indivizii cu factori de risc înalți poate ajuta la evitarea prejudiciilor inutile pentru cei cu risc scăzut de cancer pulmonar și la scăderea costurilor programului de screening.

➤ **Rezultate fals-negative**

Acestea pot fi ca urmare a erorilor de detecție sau a erorilor de interpretare.

- Erorile de detecție cuprind: leziuni subtile, cu aspecte de nodul nonsolid, și leziuni cu aspecte de suprapunere/ștergere sau cu aspecte similare unor structuri normale pulmonare (vase de sânge).
- Erorile de interpretare pot fi constatate în cazul unor subiecți cu boli pulmonare anterioare – fibroză pulmonară, emfizem sau tuberculoză.

Un rezultat fals-negativ poate conferi pacientului o stare de falsă siguranță, putând duce la ignorarea unor simptome care în condiții fără program de screening să conducă spre evaluare suplimentară.

➤ **Procedură/testare inutilă**

Orice program de screening duce inevitabil la testare suplimentară imagistică sau invazivă. În cazul studiilor randomizate, controlate și supervizate, rata de testări adiționale este mult mai mică față de cea subsecventă unui program de screening desfășurat în sistemul uzual medical, mai puțin controlat.

➤ **Expunere la radiații**

Utilizând tehnici low-dose, doza de radiație medie efectivă este de 1,5 mSV, comparativ cu o medie de 7 mSV ai unui CT convențional. Doza de radiație a unui LDCT este de 10 ori mai mare decât cea a unei radiografii pulmonare simple.

➤ **Costuri crescute care afectează resursele medicale**

➤ **Detectare de leziuni incidentale** cu necesar de testare adițională (limfonoduli intrapulmonari, granuloame noncalcificate, noduli tiroidieni, leziuni nodulare intraabdominale superioare).

10.5. Resursa umană implicată în programul de screening pulmonar

Medicina primară are un rol esențial în identificarea populației cu risc de a dezvolta cancer pulmonar. Medicul de familie este cel care cunoaște cel mai bine pacienții care se încadrează în grupele cu factori de risc.

Odată identificat pacientul cu risc, acesta trebuie îndrumat către medicul pneumolog pentru evaluare clinică și imagistică.

Rolul radiologului este esențial în efectuarea și interpretarea investigației imagistice, respectiv CT Low Dose.

Urmărirea în timp al pacientului se face de către medicul pneumolog.

10.6. CHESTIONAR/pacient cu risc

În vederea identificării profilului pacientului care beneficiază de screening, propunem următorul chestionar.

NUME, PRENUME

VÂRSTA

OCUPAȚIA

EXPUNERE OCUPAȚIONALĂ LA: DA NU

AZBEST

ARSENIC

CROM

SILICIU

ALTELE

ISTORIC FAMILIAL DE CANCER PULMONAR

ISTORIC DE BPOC, EMFIZEM PULMONAR SAU FIBROZĂ
PULMONARĂ

FUMĂTOR – (DACĂ SUNTEȚI NEFUMĂTORI NU
RĂSPUNDEȚI LA URMĂTOARELE ÎNTREBĂRI)

CÂȚI ANI AȚI FUMAT (CHIAR DACĂ AȚI RENUNȚAT)

CÂTE ȚIGĂRI PE ZI FUMAȚI

DACĂ AȚI RENUNȚAT LA FUMAT, DE CÂȚI ANI

10.7 ANALIZĂ COST-EFICIENȚĂ

La implementarea oricărui program de screening, un parametru important necesar a fi analizat este cel cost-eficiența. Tomografia computerizată cu doză mică de radiații este o analiză costisitoare, motiv pentru care indicarea screening-ului trebuie să fie foarte bine justificată. La ora actuală, în România, Casa de asigurări de sănătate decontează CT-ul de torace cu doză joasă de radiații la un preț de 200 Ron. Programul de screening se desfășoară pe parcursul a mai multor ani de urmărire a pacientului din categoriile de risc, în final cu necesar de resurse financiare crescute. Cost-eficiența se calculează atât din punct de vedere financiar, cât și luând în considerare impactul asupra stării de sănătate, prin ani de viață câștigați/individ, prin depistarea precoce a bolii. Raportul între costul incremental și anii de viață câștigați depinde de procentul de pacienți descoperiți prin screening în fază incipientă de boală. Cu cât procentul de indivizi descoperiți în faza de boală incipientă este mai mare, cu atât costul incremental este mai mic.

10.8. RECOMANDĂRI

Toate riscurile și beneficiile unui program de screening pulmonar trebuie discutate dinainte cu fiecare individ în parte. Fiecare subiect trebuie atenționat că LDCT poate să nu identifice orice cancer pulmonar și nu neapărat previne decesul prin cancer pulmonar. Un rezultat pozitiv nu înseamnă că acesta are obligatoriu cancer pulmonar, pentru că există și cazuri de rezultate fals-pozitive prin examinarea LDCT.

O decizie comună de efectuare a screening-ului, între pacient și medic este cea mai bună variantă de abordare a testării, mai ales în cazul subiecților vârstnici, cu comorbidități multiple asociate. O evaluare inițială a riscului înainte de efectuarea screening-ului trebuie să includă aprecierea status-ului funcțional, pentru a determina dacă pacientul poate tolera vreo variantă de terapie curativă în cazul în care se detectează un cancer pulmonar.

Pacientul trebuie să înțeleagă în totalitate toate riscurile și beneficiile referitoare la procedura de screening LDCT.

11. ANEXE

ANEXA 1

Instrumentul de evaluare AGREE II pentru evaluarea ghidurilor clinice actualizate în cadrul Proiectului POCU/91/4/8 Cod 109601

Nr crt	Domeniul	Scor						
	Domeniul 1. Scop și obiective	1	2	3	4	5	6	7
1	Obiectivul (obiectivele) general al ghidului este (sunt) specific descris.							
	<i>Criterii evaluare</i>	- <i>Intenția ghidului (prevenție, screening, diagnostic, tratament, etc)</i> - <i>Beneficiul/rezultatul așteptat</i> - <i>Populația țintă, Impact social</i>						
	<i>Comentarii</i>							
2	Întrebările (problemele) clinice acoperite de ghid sunt specific descrise.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- <i>Populația țintă</i> - <i>Intervenția/expunerea</i> - <i>Comparații (dacă este adecvat)</i> - <i>Rezultat</i> - <i>Tipul/contextul unității de îngrijire sanitară</i>						
	<i>Comentarii</i>							
3	Pacienții/Populația cărora urmează să li se aplice ghidul sunt descriși specific	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- <i>Populația țintă, vârstă, sex</i> - <i>Condiția clinică (dacă e relevantă)</i> - <i>Severitatea/stadiul bolii (dacă e relevant)</i> - <i>Comorbidități (dacă e relevant)</i> - <i>Populația exclusă (dacă e relevant)</i>						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 1	$(\text{Scor obținut}-3) / 18 \times 100=$						
	Domeniul 2. Implicarea factorilor de decizie	1	2	3	4	5	6	7
4	Grupul de dezvoltare al ghidului include indivizi din							

	toate grupurile profesionale relevante.							
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>Pentru fiecare membru al grupului de dezvoltare: nume, specialitate/expertiză, instituție, rol în grup</i>						
	<i>Comentarii</i>							
5	Opiniile și preferințele populației țintă (pacienți, public etc.) au fost căutate.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Declarație privind tipul de strategie folosit pentru captarea opiniilor/preferințelor pacienților (de ex participarea în grupul de dezvoltare a ghidului, date din literatură) - Metodele cu care preferințele și opiniile au fost căutate (date din literatură, sondaje etc) - Informații/rezultate obținute în legătură cu informațiile despre populația țintă - Descriere cum informațiile obținute au fost folosite în dezvoltarea ghidului/formularea recomandărilor						
	<i>Comentarii</i>							
6	Utilizatorii țintă ai ghidului sunt clar definiți.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Descriere clară a audienței ghidului (specialiști, medici de familie, pacienți, instituții clinice, etc) - Descriere cum ghidul poate fi utilizat de către audiența țintă (de ex pt decizii clinice, politici sanitare, standarde de îngrijire)						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 2	(Scor obținut-3)/18 x 100=						
	Domeniul 3. Rigoarea elaborării	1	2	3	4	5	6	7
7	Au fost folosite metode sistematice pentru a căuta dovezi							
	<i>Criterii evaluare</i>	- Numirea bazelor de date electronice unde a fost efectuată căutarea (EMBASE, MEDLINE, etc) - Intervalul de timp de căutare - Termenii de căutare utilizați - Strategia de căutare completă (ex. posibil explicată în apendix)						
	<i>Comentarii</i>							

8	Criteriile pentru selectarea dovezilor sunt clar descrise.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Descrierea criteriilor de includere: populația țintă, design studiu, comparații (daca sunt relevante), rezultate, limbă (dacă e relevant), context (dacă e relevant)</i> <i>- Descriere criterii de excludere</i>						
	<i>Comentarii</i>							
9	Puterea și limitările dovezilor sunt clar descrise	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Descrierea modului în care dovezile au fost evaluate pentru bias și cum a fost interpretată de membrii grupului de dezvoltare a ghidului</i> <i>- Aspecte legate de descrierea dovezilor folosite: design studiu/i, limitările metodologiei studiilor, relevanță rezultatelor primare și secundare considerate, consistența rezultatelor, magnitudinea beneficiilor vs riscurilor, aplicabilitatea în context</i>						
	<i>Comentarii</i>							
10	Metodele de formulare a recomandărilor sunt clar descrise.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Descrierea procesului de dezvoltare a recomandărilor</i> <i>- Rezultatele procesului de dezvoltare a recomandărilor</i> <i>- Descriere cum procesul a influențat recomandările</i>						
	<i>Comentarii</i>							
11	Beneficiile pentru sănătate, efectele secundare și riscurile au fost luate în considerare la formularea recomandărilor.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Datele ce susțin și raportarea beneficiilor</i> <i>- Datele ce susțin și raportarea efectelor adverse/negative/riscuri</i> <i>- Raportul beneficiu/risc/efecte adverse</i> <i>- Recomandările reflectă evaluarea atât a beneficiilor cât și a efectelor secundare/riscuri</i>						
	<i>Comentarii</i>							

12	Există o legătură explicită între recomandări și dovezile justificative.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Ghidul descrie modul în care grupul de dezvoltare a legat și inclus dovezile pentru formularea recomandărilor - Fiecare recomandare este legată de o dovadă cheie (descriere/paragraf) și/sau de lista de referințe - Recomandările sunt legate de rezumatele dovezilor, tabele cu dovezi în secțiunea de rezultate a ghidului						
	<i>Comentarii</i>							
13	Ghidul a fost revizuit extern/independent de experți înainte de publicare.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Scopul și intenția evaluării externei (de ex ameliorarea calității, feedback asupra draftului, evaluarea aplicabilității, diseminarea dovezilor) - Metodele pentru evaluarea externă (de ex scală rating, întrebări deschise) - Descrierea evaluatorilor externi (număr, tip, afiliere) - Rezultatele/informațiile obținute în urma evaluării externe (de ex rezumatul principalelor observații) - Descriere cum informația obținută e fost folosită în procesul de dezvoltare a ghidului și/sau de formulare a recomandărilor (de ex comisia ghidului a luat în considerare rezultatele evaluării în formularea recomandărilor finale)						
	<i>Comentarii</i>							
14	Este furnizată o procedură pentru actualizarea ghidului.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Declarație că ghidul va fi actualizat - Intervalul de timp sau criteriile de actualizare - Metodologia procedurii de actualizare este raportată						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 3	(Scor obținut-8)/48 x 100=						
	Domeniul 4. Claritatea prezentării	1	2	3	4	5	6	7
15	Recomandările sunt specifice și lipsite de ambiguități.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Declararea acțiunii recomandate - Identificarea intenției/scopului acțiunii recomandate (de						

		<i>ex ameliorarea calității vieții, reducerea efectelor secundare etc)</i> <i>- Identificarea populației relevante (de ex pacienți, public)</i> <i>- Pacienții sau condițiile pentru care recomandările nu se aplică (dacă este relevant)</i>						
	<i>Comentarii</i>							
16	Diferitele opțiuni pentru gestionarea unor probleme de sănătate sunt prezentate clar	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Descrierea opțiunilor</i> <i>- Descrierea populației sau condiției clinice cea mai adecvate pt fiecare opțiune</i>						
	<i>Comentarii</i>							
17	Recomandările cheie sunt ușor de identificat	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Descrierea recomandărilor într-o casuță rezumativă, bolduite, subliniate sau prezentate ca diagrame sau algoritmi</i> <i>- Recomandările specifice sunt grupate într-o secțiune</i>						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 4	(Scor obținut-3)/18 x 100=						
	Domeniul 5. Aplicabilitate	1	2	3	4	5	6	7
18	Ghidul descrie elemente de facilitare și bariere în aplicarea sa	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	<i>- Identificarea tipurilor de facilitatori și bariere a fost luată în considerare</i> <i>- Metodele de căutare a informațiilor despre facilitatori și bariere în implementarea recomandărilor (de ex feedback factori de decizie, teste pilot)</i> <i>- Descrierea tipurilor de facilitatori și bariere ce au apărut după căutare (de ex specialiștii au abilitățile să pună în aplicare recomandările, lipsa echipamentului suficient pentru a face mamografie la toate persoanele eligibile)</i> <i>- Descriere cum informația a influențat procesul de dezvoltare a ghidului/formulare a recomandărilor</i>						

	<i>Comentarii</i>							
19	Ghidul oferă sfaturi și/sau instrumente cu privire la modul în care recomandările pot fi puse în practică	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Există o secțiune de implementare a ghidului - Unelte și resurse pentru facilitarea aplicării : rezumat ghid, linkuri către algoritmi/checklisturi, linkuri către manual cum-să, soluții pentru analiza barierelor, unelte pentru capitalizarea facilitatorilor, rezultatele testului pilot și lecțiile învățate						
	<i>Comentarii</i>							
20	Implicațiile potențiale ale costurilor aplicării recomandărilor au fost luate în considerare	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Identificare tipului de costuri ce au fost luate în considerare (de ex evaluări economice, cost achiziție medicamente) - Metodele de căutare a informației despre cost (de ex un economist a făcut parte din comisie) - Informarea/descrierea informației despre cost ce a fost obținută în urma căutării (de ex cost achiziție medicament/ ciclu tratament) - Descrierea modului în care informațiile obținute au influențat dezvoltarea ghidului/formularea recomandărilor						
	<i>Comentarii</i>							
21	Ghidul prezintă criteriile de monitorizare și/sau de auditare	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Identificarea criteriilor de evaluare a implementării ghidului sau aderenței la recomandări - Criterii de evaluare a impactului implementării recomandărilor - Frecvența și intervalul de măsurare - Descrierea modului în care criteriile trebuie măsurate						
	<i>Comentarii</i>							

	Scor domeniul 5	(Scor obținut-4) / 24 x 100=						
	Domeniul 6. Independența editorială	1	2	3	4	5	6	7
22	Opiniile organismului de finanțare nu au influențat conținutul ghidului.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Numele organismului de finanțare - Declarație că organismul de finanțare nu a influențat conținutul ghidului						
	<i>Comentarii</i>							
23	Conflictele de interese ale membrilor elaborării ghidurilor au fost înregistrate și adresate.	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Criterii evaluare</i>	- Descrierea tipurilor de conflicte de interese - Metodele prin care conflictele de interese au fost căutate - Descrierea conflictelor de interese - Descriere cum conflictele de interese au influențat elaborarea ghidului și a recomandărilor						
	<i>Comentarii</i>							
	Scor domeniul 6	(Scor obținut-2) / 12 x 100=						
	Evaluare generală a ghidului	1	2	3	4	5	6	7
	<i>Răspuns</i>							
	Recomandarea pentru utilizarea ghidului	DA		DA, modificări	cu		NU	
	<i>Criterii evaluare</i>	Va include evaluarea globală a ghidului și recomandarea evaluatorului pentru aplicarea acestuia.						
	<i>Comentarii</i>							

Numele și prenumele evaluatorului

Semnătura

Data.....

Instrucțiuni de folosire a instrumentului AGREE

1. Recomandări înainte de utilizarea instrumentului AGREE

Înainte de a utiliza instrumentul AGREE se recomandă citirea cu atenție a întregului conținut scris al ghidului propus. Informații adiționale legate de dezvoltarea ghidului sunt recomandate a fi obținute de către evaluator.

2. Structura și conținutul AGREE

Domeniul 1: Domeniul de aplicare și scop se referă la evaluarea în ansamblu a ghidului, întrebările specifice la care își propune să răspundă și populația țintă (1-3).

Domeniul 2: Implicarea factorilor de decizie se referă la reprezentativitatea factorilor majori direct implicați și părerile utilizatorilor grupului țintă și extensia în care acestea au fost luate în considerare în redactarea ghidului (4-6).

Domeniul 3: Acuratețea elaborării se referă la procedeul folosit pentru obținerea și sinteza informațiilor, metodologia pentru formularea recomandărilor și actualizarea acestora (7-14).

Domeniul 4: Claritatea și modul de prezentare se referă la limbaj, structură și formatarea ghidului (15-17).

Domeniul 5: Aplicabilitate. Metode de implementare se referă la posibilele impedimente sau factori favorabili pentru implementare, strategii pentru îmbunătățirea utilizării, resurse implicate pentru aplicarea ghidului (18-21).

Domeniul 6: Independența editorială se referă la posibilitatea ca recomandările formulate să fie bias-ate de posibile conflicte de interese (22-23).

Evaluarea finală se referă la evaluarea per global a calității ghidului și la recomandarea evaluatorului referitoare la utilizarea sa în practică.

3. Scala de evaluare

Fiecare item AGREE se evaluează pe o scală de la 1 la 7, unde 1= dezacord profund și 7= acord puternic. Instrucțiuni mai detaliate se pot regăsi în manualul utilizatorului instrumentului AGREE.

Un scor de 1 ar trebui acordat când nici o informație nu este relevantă din punct de vedere AGREE, un scor de 7 când calitatea dovezilor este excelentă și toate criteriile și considerațiile din manual au fost îndeplinite.

Pentru scoruri între 2 și 6, acestea trebuie acordate crescător în funcție de cât de multe criterii sau considerații prevăzute în manualul de utilizare care sunt atinse.

Se vor utiliza criteriile expuse pentru fiecare item și, de asemenea, considerațiile adiționale.

Criteriile adiționale sunt:

- Este item-ul scris corect? Sunt descrierile clare și concise?
- Este item-ul ușor de identificat în conținutul ghidului?
- Sunt destule informații legate de întrebările la care se adresează elementul din ghid, astfel încât oricine să poată dezvolta un ghid pe temă sau să înțeleagă pacienții/populația și contextul descris în cadrul ghidului?
- Au fost implicate persoanele și experții adecvați pentru respectivul item al ghidului?
- Utilizarea unor descrieri fără bias, obiective, neutre? Au fost acestea complete?

4. Calcularea scorului

Se va utiliza următoarea formulă pentru fiecare domeniu pentru fiecare evaluator în parte și ulterior pentru toți evaluatorii:

$$(Scor\ obținut - Scor\ minim) / (Scor\ maxim - Scor\ minim) * 100 = \dots\dots\dots$$

5. Evaluare generală

Va include evaluarea globală a ghidului și recomandarea evaluatorului pentru aplicarea acestuia.

ANEXA 2

DECLARAȚIE

privind evitarea conflictului de interese

1. Subsemnatul(a)....., CNP....., posesor al actului de identitate seria.....nr, având funcția didactică de..... la Universitatea, și funcția de la în calitate de (membru proiect, evaluator, consultant, etc.) în cadrul proiectului POCU 91/4/8 cu titlul: **„Creșterea calității actului medical prin îmbunătățirea nivelului competențelor profesioniștilor din sectorul medical”**, organizată de Ministerul Fondurilor Europene, declar pe proprie răspundere, sub sancțiunea falsului în declarații, următoarele referitoare la activitatea comisiei 3 de actualizare a ghidurilor de practică medicală ”Ghid de organizare și implementare a screening-ului cancerului bronho-pulmonar”:

a) nu dețin părți sociale, părți de interes, acțiuni din capitalul subscris, ori al persoanelor care fac parte din consiliul de administrație/organul de conducere al Ministerului Fondurilor Europene;

b) nu am, direct ori indirect, un interes personal, financiar, economic sau de altă natură, ori mă aflu într-o altă situație de natură să afecteze independența și imparțialitatea autorității contractante pe parcursul procesului de evaluare;

c) nu am drept membri în cadrul consiliului de administrație/organ de conducere sau de supervizare și/sau nu am acționari ori asociați semnificativi persoane care sunt soț/soție, rudă sau afin până la gradul al doilea inclusiv, ori care se află în relații comerciale cu persoane cu funcții de decizie în cadrul Ministerului Fondurilor Europene;

d) nu am nominalizat printre principalele persoane desemnate pentru executarea contractului persoane care sunt soț/soție, rudă sau afin până la gradul al doilea inclusiv, ori care se află în relații comerciale cu persoane cu funcții de decizie în cadrul autorității contractante (conform anexei), despre care am luat la cunoștință din documentația de atribuire.

e) declar că nu mă aflu în vreuna dintre situațiile de incompatibilitate

2. Subsemnatul/a..... declar că voi informa imediat autoritatea contractantă dacă vor interveni modificări în prezenta declarație la orice punct pe parcursul derulării proiectului.

3. De asemenea, declar că informațiile furnizate sunt complete și corecte în fiecare detaliu și înțeleg că autoritatea contractantă are dreptul de a solicita, în scopul verificării și confirmării declarațiilor, situațiilor și documentelor orice informații suplimentare.

4. Subsemnatul/a autorizez prin prezenta orice instituție, societate comercială, bancă, alte persoane juridice să furnizeze informații reprezentanților autorizați ai Ministerului Fondurilor Europene, cu privire la orice aspect tehnic și financiar în legătură cu activitatea mea.

Data completării

Numele și prenumele,

Semnătura,

Avizat Manager de Proiect,

Onel Alexandru Fica Mircea

Semnătură:

Data:

12. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

- ¹ Shekelle, P. G., Woolf, S. H., Eccles, M., & Grimshaw, J. (1999). Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ (Clinical research ed.)*, 318(7183), 593–596. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593>.
- ² Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. (2015), Global Cancer Statistics, *CA Cancer J Clin*; 65:87-108.
- ³ Siegel RL, Miller KD, Jemal A, (2018), Cancer Statistics, 2018; *Cancer J Clin*: 68:7-30.
- ⁴ <https://pulmonar.invingemcancerul.ro/date-generale/>.
- ⁵ Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- ⁶ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2020. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- ⁷ Ulmeanu R., Deleanu O. C, et al., (2012), Ghid pentru managementul cancerului pulmonar, Partea I – Diagnostic și stadializare, Media Med Publicis.
- ⁸ National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results, <https://seer.cancer.gov/statistics/>.
- ⁹ Jemal A, Brey F, Center MM, et al, (2011), Global Center Statistics, *CA Cancer J Clin*; 61:69-90.
- ¹⁰ Institutul Oncologic “Prof. Dr. Ioan Chiricuță”, http://www.iocn.ro/Document_Files/Ghiduri-%C5%9FiBro%C5%9Furi/00000772/0opmf_Cancerul%20Pulmonar.pdf.
- ¹¹ <https://marius-nasta.ro/ghidul-pacientului/cancerul-pulmonar/>.
- ¹² The National Lung Screening Trial Research Team, (2019), Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 14, Issue 10, 1732 – 1742, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.044>.

¹³ de Koning H. J., van der Aalst C. M., de Jong P. M., Scholten E. T., Nackaerts K., Heuvelmans M. A., Lammers JW. J., Weenink C., Yousaf-Khan U., Horeweg N., Suvan't Westeinde, Mathias Prokop, et al., (2020), Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial, N Engl J Med; 382:503-513, DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.

¹⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Lung Cancer Screening, Version 2.2019 – Aug. 27, 2018, NCCN.org.

¹⁵ <https://lungcanceralliance.org/what-is-lung-cancer/symptoms/>.

¹⁶ American Cancer Society. Small Cell Lung Cancer Risk Factors. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/small-cell-lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.

¹⁷ <https://marius-nasta.ro/ghidul-pacientului/cancerul-pulmonar/neoplasmul-bronhopulmonar/>

¹⁸ Vancea D. Lavajul bronho-alveolar. În: Actualități în endoscopia toracică, diagnostică și terapeutică. Sub redacția: Ulmeanu R, Mihălțan F. D., Cordoș I, Ulmeanu D. I. (editori)., (2009), Ed. Universitară “Carol Davila” București, ISBN 978-973-708-405-7.

¹⁹ Thiberville L., et al., (2007), In Vivo Imaging of the Bronchial Wall Microstructure Using Fibered Confocal Fluorescence Microscopy. Am J Respir Crit Care Med; 175(1): 22-31.

²⁰ Hung J., Lam S., LeRiche J., Palcic B., (1991), Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. Laser Surg Med; 11(2): 99-105.

²¹ Plekker D., et al., (2010), Different technique of in bronchoscopy. In: Interventional Pulmonology. Strausz J., Bolliger C. T. (eds). European Respiratory Society Monograph; 48: 1-17.

²² Larsen S. S., 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.

²³ Travis W. D., Brambilla E., Nicholson A. G., Yatabe Y., Austin J. H. M., Beasley M. B., Chirieac L. R., Dacic S., Duhig E., Flieder D. B., Geisinger K., Hirsch F. R., Ishikawa Y., Kerr K. M., Noguchi M., Pelosi G., Powell C. A., Tsao M. S., Wistuba I., The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification, Journal of Thoracic Oncology, Vol. 10,

Issue 9, 2015, pag. 1243-1260, ISSN 1556-0864,
<https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>.

²⁴ Affandi, K. A., Tizen, N., Mustangin, M., & Zin, R. (2018). p40 Immunohistochemistry Is an Excellent Marker in Primary Lung Squamous Cell Carcinoma. *Journal of pathology and translational medicine*, 52(5), 283–289. <https://doi.org/10.4132/jptm.2018.08.14>.

²⁵ Amin M.B., Edge S., Greene F., Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., Gershenwald J.E., Compton C.C., Hess K.R., Sullivan D.C., Jessup J.M., Brierley J.D., Gaspar L.E., Schilsky R.L., Balch C.M., Winchester D.P., Asare E.A., Madera M., Gress, D.M., Meyer L.R., (Eds.), (2017), AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed., p. 449.

²⁶ Bhutani M. S., Hofstetter W., (2007), Transesophageal EUS and EUS-FNA for lung cancer. Where do we go from there?, J. Clin. Gastroenterol. 41(7), 644-646.

²⁷ Detterbeck, F., Boffa, D., Kim, A., & Tanoue, L. (2017). The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*, 151, 193–203.

²⁸ <http://ensp.network/ending-tobacco-beating-cancer/>

²⁹ Doll R, Peto R, Boeham J, Sutherland I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*;328(7455):1519.

³⁰ The Health Consequence of Smoking: A Report of the Surgeon General Atlanta – ed. 2010-07-30.

³¹ Thun MJ, Hanley SJ, Burns D, et al, (2006), Lung Cancer Death Rates in Life Long Non Smokers. *J NATL Cancer Inst.*; 98:691-699.

³² National Lung Screening Trial Research T, Aberle Dr, Berg CD, et al., (2011), The National Lung Screening Trial: overview and study the sign. *Radiology*; 258:243-253.

³³ Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. (2011), Lung Cancer Screening with Low Dose Helical CT: result from the National Lung Screening Trial (NLST). *J Med Screen*; 18:109-111.

³⁴ Midthun DE, (2011), Screening for Lung Cancer, *Clean Chest Med*; 32:659-668.

³⁵ Wood DE, (2012), Lung Cancer Screening: the last 10 years, *J Natl Compr Canc Newt*; 10:1323-1325.

³⁶ Pinsky PF, Gierada DS, Black W, (2015), Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment, *An intern med*; 162:485-491.

- ³⁷ McWilliams A., Tammemagi M. C., Mayo J. R., et al, (2013), Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening, CT. *N. Engl J Med*, 369:910–919.
- ³⁸ Ma, J., Ward, E. M., Smith, R., & Jemal, A. (2013). Annual number of lung cancer deaths potentially avertable by screening in the United States. *Cancer*, 119(7), 1381–1385. <https://doi.org/10.1002/cncr.27813>.
- ³⁹ MacMahon, H., Naidich, D. P., Goo, J. M., Lee, K. S., Leung, A., Mayo, J. R., Mehta, A. C., Ohno, Y., Powell, C. A., Prokop, M., Rubin, G. D., Schaefer-Prokop, C. M., Travis, W. D., Van Schil, P. E., & Bankier, A. A. (2017). Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 284(1), 228–243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>.
- ⁴⁰ Leone, F. T., Evers-Casey, S., Toll, B. A., & Vachani, A. (2013). Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e61S–e77S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2349>.
- ⁴¹ van den Bergh, K. A., Essink-Bot, M. L., Borsboom, G. J., Th Scholten, E., Prokop, M., de Koning, H. J., & van Klaveren, R. J. (2010). Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *British journal of cancer*, 102(1), 27–34. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605459>.
- ⁴² Gareen, I. F., Duan, F., Greco, E. M., Snyder, B. S., Boisselle, P. M., Park, E. R., Fryback, D., & Gatsonis, C. (2014). Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer*, 120(21), 3401–3409. <https://doi.org/10.1002/cncr.28833>.
- ⁴³ Brain K, Lifford KJ, Carter B, et al, (2016), Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial, *Thorax*;71:996-1005.
- ⁴⁴ Kummer S, Waller J, Ruparel M, et al, (2020), Psychological outcomes of low-dose CT lung cancer screening in a multisite demonstration screening pilot: the Lung Screen Uptake Trial (LSUT), *Thorax*;75:1065-1073.
- ⁴⁵ Jett, J. R., & Midthun, D. E. (2008). Commentary: CT screening for lung cancer-caveat emptor. *The Oncologist*, 13(4), 439–444. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0027>.

- ⁴⁶ Patz, E. F., Jr, Pinsky, P., Gatsonis, C., Sicks, J. D., Kramer, B. S., Tammemägi, M. C., Chiles, C., Black, W. C., Aberle, D. R., & NLST Overdiagnosis Manuscript Writing Team (2014). Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA internal medicine*, 174(2), 269–274. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12738>.
- ⁴⁷ Croswell, J. M., Baker, S. G., Marcus, P. M., Clapp, J. D., & Kramer, B. S. (2010). Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 152(8), 505–W180. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007>.
48. Driscoll T., Nelson D. I., Steenland K., et al., (2005), The global burden of disease due to occupational carcinogens. *AmJ in Med*; 48 419-431, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.
49. Loomis D., Guha N., Hall Al., Straif K., (2018), Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup environ Med*; 75:593-603. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29769352.
50. Wynder E. L., Graham E. A., (1950), Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; study of 684 proven cases. *J AM Med Assoc* ;143:329-336.
51. Jonsson S., Thorsteinsdottir U., Gudbjartsson D. F., et al., (2004), Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *Jama*; 292: 2977-2983. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613665.
52. Yang I. A., Holloway J. W., Fong K. M., (2013), Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities., *J. Thorac. Dis.* ;5 Suppl 5: S454-462. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163739.
53. Young R. P., Hopkins R. J. Hoe, (2011), The genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology*; 16:1047-1055. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749550.
54. Koshiol J., Rotunno M., Consonni D., et al., (2009), Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population – based case control study. *PloS One*; 4:e7380. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812684.
55. El-Zein RA, Young RP, Hopkins RJ, Etzel CJ., (2012), Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease and/or lung cancer: important considerations when evaluating risk, *Cancer Prev Resp*; 5:522-527. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491518.

-
56. Young P, Sun Z, Krowka MJ, et al., (2008), Alpha 1- antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. Arch Intern Med; 168:1097-1103. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504338.
57. Hughes JM, Weill H., (1991), Asbestoses as a precursor of asbestos related lung cancer: result of a prospective mortality study. Br J Ind Med; 48:229-233. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025587.