

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

***Cancerul pulmonar
-particularități epidemiologice, de diagnostic, tratament și
prognostic-***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MIRON ALEXANDRU BOGDAN

Student-doctorand:

BIANCA MARIA PARASCHIV

2019

Cuprins

Introducere

I. Partea generală:

• Epidemiologie	1
• Factori de risc	1
• Screening	1
• Clasificare	2
• Stadializare	5
• Tablou clinic	9
• Evaluare	9
• Tratament	11
• Monitorizare	12
• Prognostic	13

II. Contribuții personale:

• Ipoteza de lucru și obiectivele generale	14
• Metodologia generală a cercetării	14
• Rezultate	15
• Discuții	23
• Concluzii	28

Bibliografie	29
---------------------------	-----------

Anexe

Lista cu lucrări științifice

Lucrări publicate:

- **Bianca Paraschiv**, Camelia C. Diaconu, Claudia L. Toma, Miron A. Bogdan. Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer. *Pneumologia*, 2015; 64(2): 14-19. www.pneumologia.eu
- **Paraschiv B**, Ionescu C, Diaconu C. Asymptomatic gigantic lung tumor: Case report: *Medicine in Evolution*, 2016; XXII (1):33-36. <http://medicineinevolution.umft.ro>
- **Bianca Paraschiv**, Camelia C Diaconu, Stefan Dumitrache-Rujinski, Ionela N Belaconi, Tudor Constantinescu, Carmen C Stroescu, Elena Dantes, Ariadna P Fildan, Miron A Bogdan, Claudia L Toma. Treatment options in stage III non-small cell lung cancer – short review. *Pneumologia*, 2016; 65 (2): 67-70. www.pneumologia.eu
- **Bianca Paraschiv**, Giorgia Dediu, Adela Iancu, Ovidiu Bratu, Camelia Diaconu. Superior vena cava syndrome. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2017; 52 (1): 39-43. <https://umbalk.org>
- Camelia Diaconu, Mihaela Adela Iancu, Giorgia Dediu, Alice Balaceanu, **Bianca Paraschiv**, Ovidiu Gabriel Bratu, Valentin Enache. Strange relationship between cancer and hemophilia. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2017; 52 (2): 201-205. <https://umbalk.org>
- **Bianca Paraschiv**, Camelia C Diaconu, Alina Cucu, iron A Bogdan, Clauda L Toma. The trend of epidemiological data in patients with lung cancer addressed to a romanina tertiary pneumology service. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2019; 54 (2): 281-287. <https://umbalk.org>

Lucrări prezentate la conferințe:

- "Screening for lung cancer". **B. Paraschiv**, C. Diaconu, C. Toma, M. Bogdan. A 35-a Săptămână medicală balcanică", Atena, Grecia, 25-27 Septembrie 2018.
- "Particularități ale cancerului pulmonar". **B. Paraschiv**. A VI-a conferință a medicilor rezidenți pneumologi, Sibiu, România, 9-10 Decembrie 2016.
- "Options thérapeutiques dans le stade avancée du cancer du poumon non à petites cellules". **Bianca Paraschiv**, Camelia Diaconu, Claudia Toma, Miron Bogdan. XX-ème session des journées médicales balkaniques. La deuxième séance scientifique commune avec l'Académie nationale de médecine de France. Paris, Franța. Septembrie 2015.
- "L'imagerie initiale appropriée dans le cancer bronchique non à petites cellules". **Bianca Paraschiv**, Camelia Diaconu, Claudia Toma, Miron Bogdan. XX-ème session des journées médicales balkaniques. La deuxième séance scientifique commune avec l'Académie nationale de médecine de France. Paris, Franța. Septembrie 2015.

Premii

- Premiul III oferit în Cadrul Conferinței Medicilor Rezidenți Pneumologi, 9-10 decembrie 2016, Sibiu.
- Revista "Pneumologia" acordă premiul "Tânărul autor" pentru articolul "Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer", autori **Bianca Paraschiv**, Camelia Diaconu, Claudia Toma, Miron Bogdan, publicat în vol 64, nr 2, 2015.

Lista cu abrevieri și simboluri

AATS	Asociația americană a chirurgiei toracice (American Association for Thoracic Surgery)
ACTH	Hormon adenocorticotropic
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ALI	Afectare pulmonară acută (Acute lung injury)
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ARDS	Sindromul de detresă respiratorie acută (acute respiratory distress syndrome)
ARN	Acid ribonucleic
ATS	Asociația americană a patologiei toracice (American Thoracic Society)
BN/GRP	Peptid liberator de gastrină
BPOC	Bronhopneumopatie cronic obstructivă
CA15-3, CA125	Antigene carbohidrat
CEA	Antigenul carcinoembrionar
CO ₂	Dioxid de carbon
CT	Computer tomograf
CYFRA21-1	Fragment de citokeratina 19
EBUS	Ecobronhoscopia (endobronchial ultrasound)
ECOG	Grupul oncologic estic (Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	Receptorul factorului de creștere epidermic (epidermal growth factor receptor)
ERS	Societatea europeană respiratorie (European Respiratory Society)
EUS-FNA	Endoscopia ultrasonografică cu puncția ganglionară transesofagiană fin aspirativă (endoscopic ultrasound-fine needle aspiration)
EBUS-TBNA	Ecobronhoscopia asociată cu puncția ganglionară transbronșică fin aspirativă (endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration)
FISH	Hibridizarea fluorescentă in situ
¹⁸ F-FDG	¹⁸ fluoro-dezoxi-glucoză
GM-CSF	Colonii stimulatoare de factor granulocitar-macrofag
IL3, IL5	Interleukine
IHC	Imunohistochimia
L	Stânga (left)
LLP	Proiectul pulmonar Liverpool (Liverpool Lung Project)
LDCT	CT cu doză mică de iradiere (low dose computer tomography)
HRCT	CT cu rezoluție înaltă (high resolution CT)

MALT	Tumori limfoide asociate mucoasei
mMRC	Scala de dispnee Modified Medical Research Council
NCCN	Lung Cancer Screening Panel of the National Comprehensive Cancer Network
NELSON	Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek : Dutch-Belgian Randomised Lung Cancer Screening Trial
NGS	Next generation sequencing
NLST	National Lung Cancer Screening Trial
NSCLC	Cancer fără celula mică (non-small cell lung cancer)
NSE	Enolaza neuron specifică
PET	Tomografia cu emisie de pozitroni (positive emission tomography)
PS	Statusul pacientului
R	Dreapta (right)
Rgf	Radiografie de torace
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
RT-PCR	Real time polimerase chaine reaction
SaO ₂	Saturația în oxigen
SCC-Ag	Antigenul carcinomului scuamos
SCLC	Cancer cu celula mică (small cell lung cancer)
SIADH	Secreția inadecvată de hormon antidiuretic
SUVmax	Valoarea standard
TEMLA	Limfadenectomia mediastinală transcervicală extinsă (transcervical extended medistinal lymphadenectomy)
TLCO	Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbom
TNM	Tumoră (T)-ganglion (N)-metastază (M)
UKLS	UK Lung Cancer Screening
VATS	Toracotomie video-asistată (video-assisted thoracoscopic surgery)
VAMLA	Limfadenectomia mediastinală video-asistată (video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy)
VEMS	Volumul expirator maxim pe secundă
VO ₂ max	Consumul de oxigen la efort
WHO	Organizația Mondială a Sănătății (World Health Organisation)

INTRODUCERE

Cancerul pulmonar rămâne o neoplazie cu incidență crescută și mortalitate ridicată, în ciuda progreselor constante în tehnicile de diagnostic imagistic și a tratamentelor medicale și chirurgicale. De aceea de-a lungul timpului, s-a încercat identificarea unor parametri ce ar putea anticipa o evoluție nefavorabilă. Factorii de prognostic sunt definiți ca variabile clinice, biologice sau terapeutice asociate cu o influență semnificativă statistic asupra supraviețuirii în absența semnelor de boală sau asupra supraviețuirii generale. În literatură s-au analizat peste 150 de potențiali factori de prognostic. Deși rezultatele privind rolul acestor variabile în supraviețuire variază între studii, gradul de performanță și stadiul TNM și-au confirmat în repetate rânduri rolul prognostic.

Obiectivul studiului. Ne-am propus identificarea factorilor asociați cu un prognostic rezervat specifici pacienților din clinica noastră cu scopul optimizării managementului acestora în viitor.

Material și metodă. Lucrarea a fost structurată în două părți. Partea generală este alcătuită din zece subcapitole ce realizează o sinteză a stadiului cunoștințelor actuale. A doua parte, partea specială, este subîmpărțită în cinci subcapitole. Pentru o mai bună integrare în context a rezultatelor, s-au comparat caracteristicile epidemiologice ale pacienților internați în perioada 2001-2004 și 2009-2010 în secția IV de Pneumoftiziologie Institutul de Pneumologie « Marius Nasta », București (IPMN) cu un lot de pacienți diagnosticați tot în perioada 2009-2013 în Centre Hospitalier de Cornouaille Quimper, Franța (CHIC). Ambele unități medicale sunt centre terțiare.

Studiul a fost observațional, retrospectiv, nerandomizat. Informațiile au fost prelucrate din dosarele pacienților care la externare au prezentat diagnosticul de tumoră pulmonară primară malignă și au fost codificați conform CIM cu C34. Analiza descriptivă a lotului s-a realizat sub forma $\text{Medie} \pm \text{Deviație Standard (D.S.)}$ și minim și maxim pentru variabilele continue, și sub forma frecvențelor absolute (număr) și frecvențelor relative (procent) pentru variabilele de categorie. Analiza de supraviețuire s-a realizat prin analiză de tip Kaplan-Meier și regresie Cox. În prezența datelor incomplete s-au efectuat și două teste de tip Fleming-Harrington: primul a

fost echivalentul testului log-rank pentru supraviețuiri exacte și cenzurate la dreapta (analiză bazată pe rank-uri = trend test), și al doilea bazat pe teoria permutărilor (estimat cu ajutorul unei simulări Monte Carlo = test permutări). Pentru analiza diferențelor de hazard s-a folosit o metodologie care diagnostichează ce model de tip Turnbull semiparametric este mai robust (hazarde proporționale sau odds proporționale) – analiza fiind practic o extensie a regresiei Cox, parametrii fiind estimați prin bootstrap.

Rezultate. Lotul 1 este constituit din 300 de pacienți diagnosticați cu neoplasm pulmonar și tratați în CHIC în perioada 2009-2013. Datele preluate s-au raportat la 04.2015. Analiza acestui lot a evidențiat: 73% decese cu o mediană de 24 luni, o vârstă mai mare pare a fi asociată cu un prognostic mai prost, prezența simptomelor la diagnostic și modificările endobronșice de tipul stenoză/obstrucție se asociază cu o supraviețuire mai mică, fără diferențe cu semnificație statistică, în ceea ce privește raportul pe sexe/tipul histo-patologic/stadiul TNM/AHC neoplazice.

Lotul 2 este alcătuit din 400 de pacienți diagnosticați și tratați în Secția IV –IPMN în perioada 2009-2010. Pentru a afla supraviețuirea s-au contactat aparținătorii la numerele de telefon aflate în foaia de observație clinică. În cazul numerelor de telefon realocate sau nealocate s-a apelat la sistemul SIUI. Analiza acestui lot a evidențiat un procent de 91% decese cu o mediană de 10 luni, iar un prognostic rezervat s-a asociat cu tipul histopatologic SCLC, stadiile 3 sau 4 și lipsa tratamentului chirurgical sau oncologic.

Caracteristicile epidemiologice ale pacienților din secția IV-IPMN 2001-2004 și 2009-2010 au fost similare, fără diferențe semnificative statistice.

Concluzii. Cancerul pulmonar se asociază cu o mortalitate crescută. Majoritatea pacienților prezintă o vârstă medie înaintată la diagnostic. Se observă o pondere crescută a sexului masculin și a fumătorilor. Diagnosticarea s-a efectuat frecvent în stadii tardive. Tipul histopatologic predominant a fost carcinomul scuamos. Majoritatea pacienților nu au beneficiat de terapie cu viză curativă. Factorii de prognostic confirmați au fost: prezența simptomelor la diagnostic, obstrucția și stenoza endobronșică, stadiul TNM avansat, tratamentul chirurgical.

PARTEA GENERALĂ

I.1.Epidemiologie. Neoplasmul pulmonar reprezintă cea mai importantă cauză de deces secundară cancerului la nivel global. S-au raportat la nivel mondial aproximativ 1,4 milioane de decese anual, din cauza cancerului pulmonar[1,2]. În Europa, cancerul pulmonar este principala cauză de deces prin neoplasm la bărbați și a doua la femei, după cancerul de sân [3,4].

I.2.Factori de risc. Cel mai important factor de risc în dezvoltarea cancerului pulmonar este fumul de țigară, însă un rol activ este jucat și de vârstă, rasă, sex, expunerea profesională, poluarea atmosferică, boli pulmonare pre-existente [4]. Nu toți pacienții cu acești factori de risc vor dezvolta neoplasm pulmonar. La pacienții la care nu s-a putut identifica unul dintre acești factori, s-a ridicat suspiciunea de susceptibilitate genetică [5]. Pacienții nefumători care dezvoltă cancer pulmonar sunt frecvent femei, iar cea mai întâlnită formă histopatologică este adenocarcinomul [6]. Cea mai bună metodă de prevenție a cancerului pulmonar rămâne sevrajul tabagic sau statusul de nefumător [7,8].

Având în vedere incidența și mortalitatea crescute ale cancerului pulmonar, de-a lungul timpului s-a încercat identificarea unor modele de calcul care să prezică riscul unui pacient de a dezvolta neoplasm pulmonar : Liverpool Lung Project – LLP și QLung [9,10]. Scopul metodelor este de a conferi un model pe baza căruia să se poată estima riscul absolut, având rol în prevenția primară și secundară.

I.3.Screening. Având în vedere că supraviețuirea în cancerul pulmonar scade dramatic cu progresia bolii [11], diagnosticarea neoplasmului într-un stadiu precoce rămâne esențială. Plecând de la factorii de risc cunoscuți s-a încercat crearea unui algoritm de identificare a potențialului de a dezvolta cancer pulmonar, astfel încât persoanele la risc să poată beneficia de programe de screening și secundar de un diagnostic rapid [12,13].

Cea mai studiată metodă de identificare în stadiile inițiale a leziunilor maligne pulmonare a fost tomografia computerizată cu doză mică de iradiere (LDCT) introdusă în practica medicală prin anii 1990. Comparativ cu Rgf, prezintă o mai mare sensibilitate, putând detecta noduli pulmonari sub 2 mm în diametru [15]. Algoritmul de monitorizare prin LDCT este redat în tabelul I.1 [16,17,18].

Tabelul I.1 : Monitorizare noduli pulmonari

Nodul	Monitorizare	Evoluție		
< 6 mm	LDCT anual pentru 2 ani	Apoi LDCT anual până când pacientul nu mai este eligibil pentru tratament curativ		
6 - 8mm	LDCT la 6-12 luni	Fără modificări → repetă LDC la 18-24luni, apoi LDCT anual până când pacientul nu mai este eligibil pentru tratament curativ		
		Creștere dimensională → rezecție chirurgicală	Benign → LDCT anual pentru 2 ani, apoi LDCT anual până când pacientul nu mai este eligibil pentru tratament curativ	
			Malign → tratament cf ghiduri	
> 8mm	LDCT la 3 luni sau PET - CT	Suspiciune de benign → LDCT la 3 luni	Fără modificări → repetă LDC la 6luni	
			Creștere dimensională → rezecție chirurgicală	Benign → LDCT anual pentru 2 ani, apoi LDCT anual până când pacientul nu mai este eligibil pentru tratament curativ
				Malign → tratament cf ghiduri
		Suspiciune de malign → biopsie/rezecție chirurgicală	Benign → LDCT anual pentru 2 ani, apoi LDCT anual până când pacientul nu mai este eligibil pentru tratament curativ	
			Malign → tratament cf ghiduri.	
Nodul endobronsic	LDCT la 1 lună	Bronhoscopie		

Analizarea aerului expirat este o metodă non-invazivă de colectare a mediatorilor respiratori (adenozină, amoniac, leucotriene, oxid azotic, peptide, citokine) [19]. Influența neoplasmului pulmonar asupra acestor biomarkeri nu a fost încă evidențiată [20].

I.4.Clasificare. Clasificarea histologică a cancerului pulmonar a suferit modificări importante de-a lungul timpului o dată cu creșterea incidenței și evoluția metodelor de diagnostic [21,22]. În 2015 WHO publică o nouă clasificare a tumorilor pulmonare (tabelul I.2) [23].

Tabelul I.2: Clasificarea WHO 2015 a tumorilor pulmonare

Tipul histologic	Subtipul histologic	
Tumori epiteliale	Adenocarcinom	Adenocarcinom lipidic
		Adenocarcinom acinar
		Adenocarcinom papilar
		Adenocarcinom micropapilar
		Adenocarcinom solid
		Adenocarcinom invaziv mucinos
		Adenocarcinom invaziv mucinos și non-mucinos
		Adenocarcinom coloid
		Adenocarcinom fetal
		Adenocarcinom enteric
		Adenocarcinom minim invaziv mucinos și non-mucinos
		Leziuni pre-invazive:
		Hiperplazie adenomatoasă
		Adenocarcinom in situ: mucinos și non-mucinos
	Carcinom scuamos	Carcinoma scuamos keratinizat
		Carcinoma scuamos nekeratinizat
		Carcinoma scuamos bazaloid
		Leziuni pre-invazive:
	Tumori neuroendocrine	Carcinom scuamos in situ
		Carcinom cu celule mici
		Carcinom cu celule mici combinat
		Carcinom cu celule mari
		Carcinom cu celule mari combinat
		Tumori carcinoide: atipice și tipice
		Leziuni pre-invazive
		Hiperplazie difuză idiopatică neuroendocrină
		Carcinom adeno-scuamos
		Carcinom sarcomatoid
		Carcinom pleiomorfic
		Carcinom cu celule fusiforme
		Carcinom cu celule gigant
		Blastom pulmonar
		Altele
		Carcinom limfoepiteliom-like
		Carcinom NUT
		Carcinom de glandă salivară
		Carcinom mucoepidermoid
		Carcinom adenoid chistic
		Carcinom epitelial-mioepitelial
		Adenom pleiomorf
	Papilom	Papilom scuamos: inversat și exofitic
		Papilom glandular
		Papilom mixt: glandular și scuamos
	Adenom	Pneumocitom sclerozant
		Adenom alveolar
		Adenom papilar
		Adenom chistic mucinar
		Adenom mucos

Tumori mezenchimale	Hamartom pulmonar	
	Condrom	
	Tumori PEComatous	Limfangioleiomiom
		Benigne
		Maligne
	Tumori miofibroblastice congenitale	
	Limfangiolemiomatoza difuză pulmonară	
	Tumori miofibroblastice inflamatorii	
	Hemangioendoteliom epitelioid	
	Blastom pleuro-pulmonar	
	Sarcom sinovial	
	Sarcom intimal arterial	
	Sarcom pulmonary mixoid cu translocatie EWSRI-CREBI	
	Tumori mioepiteliale	Mioepiteliom
Carcinoma mioepitelial		
Tumori limfohistiocistic	Limfom MALT (limfom marginal extranodal asociat cu mucoasa)	
	Limfom cu celulă mare difuză	
	Limfogranulomatoza limfomatoidă	
	Limfom cu celula mare B	
	Histiocitoza pulmonara Langerhans	
	Boala Erdheim-Chester	
Tumori ectopice	Tumori cu celule germinative: teratom matur sau imatur	
	Timom intrapulmonar	
	Melanom	
	Meningiom	
Determinări secundare pulmonare		

I.5.Stadializare. Clasificarea TNM (tumoră-ganglion-metastază) a fost descrisă prima dată în Franța între 1942-1952, iar în 1958 s-au publicat primele recomandări de stadializare a tumorilor maligne funcție de TNM [24]. Stadializarea corectă a tumorilor pulmonare este esențială în planificarea tratamentului, încadrarea în grupe de risc, urmărirea evoluției și stabilirea prognosticului [24]. Clasificarea tumorilor se poate face funcție de localizarea anatomică și de extindere, funcție de tipul histologic și gradul de diferențiere, cât și funcție de caracteristicile clinice cum ar fi tipul și durata simptomelor. Stadializarea TNM realizează o clasificare funcție de localizarea anatomică și de extindere ale cărei detalii sunt redate în tabelele I.3 și I.4 [24]. Comparativ cu stadializările anterioare, ediția a opta (tabelul I.5) include și neoplasmul de timus și de esofag, cât și mezoteliomul pleural [25]. Stadializarea TNM se aplică neoplasmului pulmonar SCLC sau NSCLC, inclusiv tumorilor carcinoide, însă nu și tumorilor rare cum ar fi sarcomul.

Tabelul I.3: Stațiile ganglionare

Stația	Ganglionii
1	Cervical inferior, Supraclavicular, Sternal
2	Paratraheal superior drept și stâng (2R, 2L)
3	Prevascular și Retrotraheal
4	Paratraheal inferior drept și stâng (4R, 4L)
5	Fereastra aorto-pulmonară
6	Para-aortic (aorta ascendentă și nervul frenic)
7	Subcarinari
8	Paraesofagieni, inferior de carină
9	La nivelul ligamentului pulmonar
10	Hilari
11	Interlobari
12	Lobari (adiacenți bronhiei lobare)
13	Segmentari (adiacenți bronhiei segmentare)
14	Subsegmentari (adiacenți bronhiei subsegmentare)

Tabelul I.4: Semnificația parametrilor din stadializare

Parametru	Semnificație	Subdiviziune		Observații
T	Extinderea tumorii primare	Tx	Nu poate fi evaluată sau celule tumorale în spută. Lavaj fără evidență imagistică.	În prezența mai multor tumori primare se clasifică funcție de cel mai mare grad.
		T0	Nu se poate evidenția.	
		Tis	Carcinom in situ.	
		T1	Tumoră sub 3 cm fără invazie bronhoscopică peste bronșia lobară. T1mi = adenocarcinom minim invaziv. T1a < 1cm T1b între 1-2cm. T1c > 2 cm.	
		T2	Tumoră între 3-5cm sau cu afectarea: bronhie principală/pleură viscerală/atelectazie. T2a între 2-4cm. T2b între 4-5cm.	
		T3	Tumoră între 5-7cm sau cu afectarea: pleură parietală/perete toracic/ nerv frenic/pericard / nodul în același lob.	
		T4	Tumora > 7cm sau cu afectarea: diafragm/ mediastin/inimă/vase mari/trahee/esofag /nerv laringeu recurent/ vertebre/carina/noduli pulmonari în lobi separați.	
N	Extinderea în rețeaua limfatică	Nx	Nu poate fi evaluată.	Ganglionul santinelă = primul ganglion ce primește drenajul limfatic adiacent tumorii. Examinarea histological trebuie să includă minim 6 ganglioni dintre care 3 din categoria N1 și 3 mediastinali.
		N0	Fără metastaze.	
		N1	Ganglioni ipsilaterali peribronsici/hilari/ intrapulmonari.	
		N2	Ganglioni ipsilaterali mediastinali/ subcarinari.	
		N3	Ganglion contralaterali mediastinali hilari. Ganglioni ipsilaterali sau contralaterali scalene/ supraclaviculari.	

M	Prezența metastazelor	M0	Fără metastaze la distanță.	
		M1a	Nodul în lob contralateral/noduli pericardici sau pleurali/pleurezie malignă.	
		M1b	Metastază unică extratoracică.	
		M1c	Multiple metastaze extratoracice.	
cTNM	Stadializare clinică			Bazată pe examen clinic, imagistică, bronhoscopie, chirurgie exploratorie.
pTNM	Stadializare histopatologică			Bazată pe confirmarea anatomopatologică pe piesa biptică.
G	Gradul de diferențiere	Gx	Nu poate fi evaluată.	
		G1	Bine diferențiat.	
		G2	Moderat diferențiat.	
		G3	Slab diferențiat.	
		G4	Nediferențiat.	
T(m)	Prezența tumorilor multiple primare.			
rT	Tumori recurente după un interval de vindecare.			
aT	Clasificare făcută prima dată la autopsie.			
RT	Tumoră reziduală	RX	Nu poate fi evaluată.	Evaluarea efectuată post tratament.
		R0	Fără tumoră reziduală.	
		R1	Tumoră reziduală microscopică	
		R2	Tumoră reziduală macroscopică	
V	Invazia venoasă	Vx	Nu poate fi evaluată	
		V0	Fără invazie	
		V1	Invazie microscopică	
		V2	Invazie macroscopică	
Pn	Invazie perineurală	PnX	Nu poate fi evaluată	
		Pn0	Fără invazie	
		Pn1	Invazie prezentă	

Tabelul I.5: Stadializarea TNM 8

Supraclaviculari	Scaleni (homo/control)	Mediastinali controlat	Mediastinali controlat	Subcarinali	Hilari controlat	Hilari homolat	Peribronhic homolat	N	STADIALIZAREA TNM 8										
+	+	+			+			N ₃	III B					III C					M ₀
			+	+				N ₂	III A					III B					
						+	+	N ₁	II B					III A					
								N ₀	IA1	IA2	IA3	IB	IIA	IIIB					
Stad 0 / TisN0M0									T ₁			T ₂		T ₃		T ₄		T	
									a	b	c	a	b						
									a+b+c			a/b/c/d		a/c/b/d		a+c/b/d		Criterii	
									≤ 1 cm	1 < T ≤ 2 cm	2 < T ≤ 3 cm	3 < T ≤ 4 cm	4 < T ≤ 5 cm	5 < T ≤ 7 cm		T > 7 cm		a. Mărime	
									Nu există/vete distal de bronh lobară			Bronhie primară indiferent de distanța de examinare (fără interesarea ei)				Carina Trachee		b. Local endobronhic	
M ₀ = fără metastaze M ₁ = metastaze M _{1a} – noduli pleurali / pericard/pleurezie / pericardită / noduli tumorali într-un lob controlateral; M _{1b} – meta sigură extratoracică; M _{1c} – meta multiple în unul/mai multe organe			-			Pleură viscerală		Parota toracic (pleură parietală și T alveol superior) / N femine/ Pericard parietal		Diaphragm/ Mediastin / Nerv laringeu recurent/ Cord/ Vase mari/ Esofag/ Corp vertebrali		c. Invazie locală							
			Atelectazie/ Pneumonie obstructivă parțială a unui plămân		Nodul/ Noduli în același lob		Nodul/ Noduli tumorali sateliti în alt lob ipsilateral		d. Altele										

I.6.Tabloul clinic. Manifestările clinice în cancerul bronhopulmonar sunt influențate de tipul histologic și de stadiul bolii. Majoritatea pacienților în momentul diagnosticului se află într-un stadiu avansat. Aproximativ 3/4 dintre pacienți prezintă simptome la momentul diagnosticului [26]. Nu există semne sau simptome patognomonice. Manifestările clinice pot fi: generale nespecifice, secundare invaziei locale, secundare metastazelor sau sindroame paraneoplazice. Tabloul clinic prezentat de acești pacienți este descris în detaliu în tabelul I.6.

I.7. Evaluarea. Evaluarea clinică inițială are rolul de a stabili statusul de performanță al pacientului. Aceasta presupune stabilirea gradului de performanță prin diverși indici, cum ar fi indicele ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sau Karnovsky [27]. Examenul clinic poate decela prezența unor complicații, cum ar fi disfonia, sindromul de venă cavă superioară, sindromul Claude-Bernard-Horner, noduli cutanați. Prezența sindroamelor paraneoplazice nu contraindică intervenția chirurgicală [28]. De asemenea, evaluarea inițială presupune și identificarea comorbidităților (statusul ponderal, pulmonare, cardio-vasculare, hepatice, renale, neurologice) ce ar putea influența decizia terapeutică independent de stadiul TNM [29].

Evaluarea paraclinică în neoplasmul pulmonar are rolul de a confirma caracterul malign al leziunii, de a identifica tipul de celule implicate, de a stabili stadiul bolii, cât și statusul funcțional al pacientului [30,31]. Investigațiile utilizate cuprind: test de laborator uzuale, markeri tumorali, teste genetice, test de mers 6 minute, spirometrie, citologia sputei, bronhoscopie cu biopsie sau aspirat / lavaj bronșic [32], ecobronhoscopia (EBUS) [33], puncție / biopsie pleurală, radiografie torace, computer tomograf, PECT-CT [34], scintigrafie, mediastinoscopie [35], toracotomie video-asistată.

Tabelul I.6.: Manifestări clinice în neoplasmul bronho-pulmonar

Clasificare	Manifestări clinice	
Generale	Anorexie	
	Scădere ponderală	
	Astenie	
	Febră	
Invazie locală	Efecte directe	Tuse
		Dispnee
		Wheezing
		Stridor
		Durere toracică
		Hemoptizie
		Paralizia corzii vocale
		Pleurezie
		Pneumonie
	Invazie mediastin	Nervi (paralizie diafragm, sdr Horner, sdr Pancoast-Tobias, disfonie)
		Sindrom de vena cavă superiară
		Miocard (aritmii, insuficiență cardiacă)
		Pericard (pericardită, tamponadă)
		Esofag (disfagie, fistula bronhoesofagiană)
		Ganglioni (pleurezie)
Sindroame paraneoplazice	Endocrine	hipercalcemia
		SIADH
		sindromul Cushing
	Cutanate	dermatomiozită
		osteoartropatie hipertrofică
		vasculită leucocitoclastică
		neuromiotonie
	Neurologice	sistem nervos central (encefalită limbică, degenerare cerebeloasă)
		Joncțiunea neuro-musculară (sindromul Lambert-Eaton, miastenia)
		sistem nervos periferic (neuropatie senzitivă)
	Hematologice	anemie
		leucocitoză
		trombocitoză
		eozinofilie
		tulburări de coagulare
Invazie la distanță	Efecte directe funcție de organele afectate	

I.8.Tratament. Alegerea terapeutică se bazează pe tipul histologic, caracteristicile moleculare, vârsta pacientului, statusul funcțional, comorbiditățile și preferința pacientului.

✓ *Sevrăjul tabagic.* Indiferent de abordarea terapeutică, sevrăjul tabagic rămâne o parte integrantă în gestionarea pacienților cu neoplasm pulmonar. Se pot adăuga terapii de substituție nicotinică, iar tratamentul cu viză curativă nu trebuie amânat până la obținerea sevrăjului [36].

✓ *Tratamentul chirurgical.* Reprezintă o metodă terapeutică radicală, curativă ce se aplică pacienților considerați rezecabili. Rezecabilitatea presupune excizia completă a tumorii primare cu margini de siguranță și rezecția a minim 6 stații ganglionare, dintre care 3 mediastinale, inclusiv stația sub-carinală [37,38]. Gradul de operabilitate se cuantifică cu maxim 4 săptămâni anterior intervenției prin determinarea afectării ganglionilor mediastinali, stabilirea statusului funcțional și prin identificarea comorbidităților. Tehnicile utilizate includ: rezecția bronhoscopică, rezecția sublobară (segmentară sau wedge), lobectomia, pneumonectomia, chirurgie pentru reducerea volumului pulmonar, chirurgia paleativă [31,39,40,41].

✓ *Chimioterapie.* Alegerea schemei de citostatice se bazează pe caracteristicile moleculare (prezența mutațiilor), aspectul histologic (pemetrexed și bevacizumab sunt mai eficiente în non-scuamos) și statusul funcțional al pacientului (la pacienții vârstnici sau cu PS2 se preferă administrarea unui singur agent-vinorelbine sau docetaxel) [42,43,44]. Față de tratamentul chirurgical, administrarea de citostatice nu este limitată de valorile VEMS-ului [37]. Chimioterapia poate fi neoadjuvantă, adjuvantă și de întreținere.

✓ *Radioterapia.* Se aplică în toate stadiile NSCLC, cât și în SCLC. Din punct de vedere al tehnicilor de administrare poate fi externă sau brahiterapie. Tipurile de terapii utilizate cuprind radioterapia convențională (câmpuri de iradiere largi cu doză constantă), radioterapia conformațională (câmpuri de iradiere țintite și se poate crește doza cu intenție curativă), stereotactică (în cazul tumorilor periferice T1-T2, cu scop curativ) [45,46]. Modul de administrare preferat este cel continuu, fracționat [47]. Asocierea radioterapiei cu săruri de platină, taxani, vinorelbine, gemcitabine crește riscul de afectare pulmonară. Contraindicațiile radioterapiei sunt esofagită acută și toxicitatea pulmonară. Rolul radioterapiei este curativ, paleativ, profilactic sau ca tratament neoadjuvant [44,45].

✓ *Tratamentul paleativ.* Pacienții care la diagnostic prezintă un stadiu avansat, comorbidități importante, refuză tratamentul curativ sau progresează sub tratament primesc tratament paleativ cu scopul de a le ameliora calitatea vieții. Acestea includ suport psihologic, oxigenoterapie în caz de insuficiență respiratorie, bronhodilatatoare, corticoterapie inhalatorie și orală, analgezice (antiinflamatoare, opioide-codeină, morfină), anxiolitice, antidepresive, dexametazonă sau manitol în caz de metastaze cerebrale simptomatice, bifosfonați în prezența metastazelor osoase, tratamentul endobronșic în hemoptizia masivă, chirurgia minim invazivă și radioterapie paleativă [36].

I.9. Monitorizare. Pacienții cu neoplasm pulmonar vor fi monitorizați pentru posibilele complicații asociate tratamentului, recădere sau apariția unor tumori sincron. S-a observat că majoritatea recidivelor apar în primii 2 ani [48]. Carcinomul scuamos metastazează preferențial locoregional, comparativ cu adenocarcinomul și carcinomul cu celulă mare care prezintă recidive sistemice, cu precădere cerebrale [49, 50]. De asemenea, tumorile T4N0 au o tendință mai redusă de a dezvolta metastaze la distanță comparative cu T1N3.

În cazul tumorilor cu expresie endobronșică cu tip histopatologic de carcinom scuamos tratate cu viză curativă se recomandă efectuarea bronhoscopiilor seriate la 1, 2, 3 luni post intervenție, apoi la interval de 3 luni în primul an și la 6 luni, apoi până la un total de 5 ani de supraveghere [51]. La pacienții cu carcinoid nu se recomandă monitorizarea prin somatostatin, scintigrafie sau PET-CT. Urmărirea se face prin bronhoscopie post electrocauterizare la 6 săptămâni, apoi la fiecare 6 luni în primii 2 ani și anual până la 5 ani [51]. Nu se recomandă utilizarea markerilor tumorali în supravegherea pacienților tratați cu viză curativă [51]. În NSCLC stadiul III, monitorizarea abdominală prin computer tomograf se face în paralel cu cea toracică, PET-CT nu se efectuează de rutină [50]. În stadiul IV având în vedere prognosticul rezervat, evaluarea pacienților se face la fiecare 6 săptămâni. În prezența metastazelor cerebrale post excizie sau radioterapie stereotaxică se efectuează RMN cerebral la 3 luni. În SCLC la pacienții fără determinări secundare care au primit tratament cu potențial curativ se recomandă LDCT la 6 luni timp de 2 ani. La pacienții cu neoplasm avansat se poate efectua LDCT la 2-3 luni în vederea stabilirii beneficiului unui tratament nou [49].

Un rol esențial al monitorizării pacienților cu neoplasm pulmonar constă în evaluarea răspunsului la terapia urmată. În 2009 au fost publicate criteriile RECIS. Leziunilor incluse în urmărire, denumite leziuni țintă, au diametrul cel mai lung de minim 10mm la LDCT sau 20 mm la radiografie de torace și sunt în număr de maxim 5, dintre care 2 localizate în același organ. Ganglionii urmăriti sunt cei care au minim 15mm în axul scurt. Anumite modificări, pleurezia, pericardită, limfangită, se consideră a fi nemăsurabile și nu sunt incluse în monitorizarea răspunsului. Dimensiunile tuturor leziunilor țintă (maxim 5 tumori și toți ganglionii peste 15mm) sunt adunate într-un total la care vor fi raportate rezultatele Evaluare leziunilor se face cu cel mult 4 săptămâni anterior inițierii tratamentului. Urmărirea prin măsurare unidimensională continuă să fie de preferat celei volumetrice sau funcționale prin PET-CT. Răspunsul complet constă în dispariția leziunilor țintă cu obținerea unui ax scurt ganglionar sub 10mm. Răspunsul parțial este dat de scăderea cu minim 30% a sumei diametrelor leziunilor țintă. Progresia bolii este catalogată ca o creștere de minim 20% și 5mm a sumei diametrelor, cât și apariția a minim unei leziuni noi. Stabilitatea este definită ca o micșorare sau creștere insuficientă pentru a fi încadrată într-una dintre categoriile anterioare. Periodicitatea urmăririi clinice și radiologice presupune un interval de 6-8 săptămâni pe parcursul tratamentului [52, 53].

I.10.Prognostic. Neoplasul pulmonar este alcătuit dintr-un grup de entități heterogene ce prezintă diferențe moleculare, clinice și implicit de prognostic. De-a lungul timpului s-au publicat numeroase studii ce și-au propus identificarea factorilor de prognostic cu scopul de a îmbunătăți managementul cancerului pulmonar. Potențialii factori de prognostic analizați în literatură includ: vârsta, sexul, rasa, statusul funcțional, stadiul TNM, tabloul clinic, probe de laborator (hemoglobina, fosfataza alcalină, lactat dehidrogenaza), tipul histopatologic, caracteristicile moleculare, tipul de intervenție chirurgicală, tratamentul chimioterapic ales. Majoritatea acestor parametri studiați au avut rezultate contradictorii. Statusul clinic al pacientului și stadializarea TNM rămân factorii de prognostic ce și-au dovedit mereu rolul în supraviețuirea bolnavilor cu neoplasm pulmonar [53,54,55,56].

CONTRIBUȚII PERSONALE

II.1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale. Cancerul pulmonar este printre cele mai frecvente patologii diagnosticate în serviciile de pneumologie. Având în vedere prevalența în creștere a neoplasmului pulmonar, cât și mortalitatea ridicată, de-a lungul timpului s-au publicat numeroase studii despre factorii de prognostic asociați cancerului pulmonar. Plecând de la aceasta ipoteză, ne-am fixat ca obiective compararea particularităților pacienților cu cancer pulmonar între centre medicale cu posibilități și organizare diferite, cât și în cadrul aceluiași centru în perioade diferite:

II.2. Metodologia generală a cercetării. În vederea realizării obiectivelor propuse s-a efectuat un studiu retrospectiv, observațional, nerandomizat pe 700 de pacienți.

- Sursa informativă a fost constituită din foaia de observație a pacienților care la externare au prezentat diagnosticul de tumoră pulmonară malignă și au fost codificați conform CIM (clasificarea internațională a maladiilor) cu C34.
- Lotul 1 este constituit din 300 de pacienți diagnosticați și tratați în Centre Hospitalier de Cornouaille Quimper, Franța (CHIC) în perioada 2009 – 2013. CHIC este un centru terțiar ce deservește regiunea Finistere situat în vestul Bretoniei, fiind spitalul multidisciplinar de referință din Groupement Hospitalier de Territoire. Datele au fost preluate din dosarul electronic al pacientului în 04.2015, supraviețuirea s-a raportat la 2015.
- Lotul 2 este constituit din 400 de pacienți diagnosticați în Institutul de Pneumoftiziologie “Marius Nasta”, București, România, secția IV în perioada 2009 – 2010. Datele au fost preluate din dosarul pacientului aflat în arhiva spitalului. Pentru a afla supraviețuirea pacienților, s-au contactat aparținătorii la numerele de telefon aflate în foaia de observație. În cazul numerelor de telefon realocate sau nealocate s-a apelat la sistemul SIUI (sistem informatic unic integrat al asigurărilor de sănătate). Datele obținute se raportează la ianuarie 2019.
- Lotul 3 este alcătuit din 260 de pacienți diagnosticați în Institutul de Pneumoftiziologie “Marius Nasta”, secția IV, București, România, în perioada 2001 – 2004. Caracteristicile acestui lot au fost preluate dintr-o statistică prezentată în Excel. Data întocmirii acestui document a fost 2006. Din această statistică, pentru studiul nostru s-au utilizat doar datele cu caracter general.

- Analiza descriptivă a lotului s-a realizat sub forma $\text{Medie} \pm \text{Deviație Standard (D.S)}$ și minim și maxim pentru variabilele continue, și sub forma frecvențelor absolute (număr) și sub forma frecvențelor relative (procent) pentru variabilele de categorie.
- Analiza de supraviețuire s-a realizat printr-o analiză de tip Kaplan-Meier urmată apoi de o regresie Cox, în vreme ce pentru investigarea influenței variabilelor continue s-a folosit o regresie Cox.
- Pe lotul 2 s-a realizat o analiză de supraviețuire mai amănunțită, deoarece pentru acești pacienți datele complete legate de prognostic nu au fost disponibile, neexistând un dosar electronic. Pacienții care au fost pierduți din monitorizare sau care sunt supraviețuitori la momentul secțiunii transversale din ianuarie 2019 au fost cenzurați la dreapta. Pacienții despre care se cunoaște că au decedat, dar nu se știe momentul exact al decesului au fost cenzurați pe interval (intervalul cenzurat fiind după momentul diagnosticului și până la momentul 01. 2019). De asemenea s-au fost folosite două teste de tip Fleming-Harrington: primul a fost echivalentul testului log-rank pentru supraviețuiri exacte și cenzurate la dreapta (analiză bazată pe rank-uri = trend test), iar al doilea bazat pe teoria permutărilor (estimat cu ajutorul unei simulări Monte Carlo = test permutări). Pentru analiza diferențelor de hazard s-a folosit o metodologie care diagnostichează ce model de tip Turnbull semiparametric este mai robust (hazarde proporționale sau odds proporționale). Testul este practic o extensie a analizei Cox, parametrii fiind estimați prin bootstrap. Cele două modele raportează rezultate diferite: modelul de hazarde proporționale raportează rata de hazard (HR), iar modelul de odds proporționale pe cea de odds de supraviețuire (OS).

II.3. Rezultate. Rezultatele analizei de supraviețuire vor fi prezentate separat pentru fiecare lot de pacienți în parte. Analiza statistică este redată pentru fiecare parametru în parte.

Descrierea loturilor

Tabel II.1. Date generale

Variabila	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Vârsta – Medie $\pm$ D.S	63.83 $\pm$ 10.20	63.97 $\pm$ 10.27	61.20 $\pm$ 11.14
Sex M – Nr (%) F – Nr (%)	224 (74.67) 76 (25.33)	317 (79.05) 84 (20.95)	209 (80.08) 52 (19.92)
Tipul HistoPatologic			
ADK – Nr (%)	95 (31.67)	123 (47.13)	109 (44.13)
Epidermoid – Nr (%)	137 (45.67)	98 (37.55)	91 (36.84)
SCLC – Nr (%)	18 (6.00)	6 (2.30)	18 (7.29)
Altele – Nr (%)	45 (15.00)	34 (13.03)	29 (11.74)
Nedeterminat – Nr (%)	5 (1.67)		
Stadiul TNM 1 2 3 4	13 (4.80) 37 (13.65) 64 (42.07) 157 (57.93)	19 (5.29) 22 (6.13) 124 (34.54) 194 (54.04)	10 (4.03) 14 (5.64) 94 (37.90) 129 (52.01)

Tabel II.2. Date generale

Variabila	Lot 1	Lot 2
Fumători Da – Nr (%) Nu – Nr (%)	181 (94.27) 11 (5.73)	338 (84.29) 63 (15.71)
Pachete An- Medie $\pm$ DS (Min la Max)	37.22 $\pm$ 17.98	37.22 $\pm$ 17.98
Noxe Profesionale Da – Nr (%) Nu – Nr (%)	16 (5.33) 284 (94.67)	85 (21.30) 314 (78.70)
Intârziere Diagnostic – Medie $\pm$ D.S (Min la Max)	3.46 $\pm$ 2.59 (1 la 12)	3.38 $\pm$ 4.45 (0 – 36)

Rezultate Lot 1

Supraviețuirea medie a pacienților din lotul 1 a fost raportată ca fiind de 24 de luni (tabel II.3). Nu se evidențiază diferențe semnificative statistic între curbele de supraviețuire în ceea ce privește influența următorilor parametri : sex, vârsta, stadiul TNM, întârzierea diagnosticului (tabel II.4), antecedentelor hereocolaterale de neoplasm, hemoptizia.

Tabel II.3. Analiza Kaplan-Meier Lot 1: Supraviețuirea generală

Variabila	Decese (%)	Media restrictivă	Mediana	IC95% Mediana
Lotul	73.00	30.16	24.00	18.00 la 24.00

Tabel II.4. Regresie Cox Lot 1- rolul întârzierii diagnosticului în prognostic

Variabila	Coeficient	Valoare p	HR [IC95%]
Întârziere diagnostic	0.04	0.403	1.04 [0.93 la 1.17]

Variabilitatea prognosticului secundară tipului histopatologic a decelat o supraviețuire mai bună pentru pacienții cu tipul HP altele (tabel II.5), având un hazard de deces de 4 ori mai mic ($p < 0.01$).

Tabel II.5. Regresie Cox Lot 1- rolul tipului HP în prognostic

Tip HP	Coeficient	Valoare p	HR [IC95%]
ADK	REFERINȚĂ	-	-
Epidermoid	0.15	0.3072	1.16 [0.86 la 1.57]
SCLC	0.08	0.6547	1.09 [0.73 la 1.61]
Altele	-1.31	0.0019	0.26 [0.11 la 0.61]

Pacienții asimptomatici, la momentul diagnosticului, au o supraviețuire medie mai mare cu 23 de luni față de cei care au avut manifestări clinice, efectul fiind semnificativ statistic ($p < 0.01$)- tabel II.6. La lotul analizat, pacienții simptomatici la momentul diagnosticului au un hazard de deces, de aproape 4 ori mai mare față de cei asimptomatici, efectul fiind de asemenea cu semnificație statistică ($p < 0.01$).

Tabel II.6. Regresie Cox Lot 1- rolul simptomelor în prognostic

Asimptomatic	Coeficient	Valoare p	HR [IC95%]
Da	REFERINȚĂ	-	-
Nu	1.31	0.0091	3.73 [1.38 la 10.04]

Analiza aspectului endobronșic în prognostic a decelat: comparativ cu pacienții cu aspect bronșitic la bronhoscopie, cei cu obstrucție au un hazard de deces de aproximativ 1,5 ori mai mare, dovezile fiind însă inconcludente ($p = 0.089$)- tabel II.7, iar pacienții cu stenoză au un hazard de deces de 2 ori mai mare, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$).

Tabel II.7. Regresie Cox Lot 1- rolul aspectului bronhoscopic în prognostic

Bronhoscopie	Coeficient	Valoare p	HR [IC95%]
Bronșitic	REFERINȚĂ	-	-
Obstrucție	0.40	0.0890	1.49 [0.94 la 2.36]
Stenoză	0.73	0.0009	2.09 [1.35 la 3.24]

Rezultate Lot 2

Supraviețuirea medie a pacienților din lotul 2 a fost raportată ca având o mediană de 10 luni (tabelul II.8). Nu se evidențiază diferențe semnificative statistic între curbele de supraviețuire în ceea ce privește influența următorilor parametri : sex, vârsta, fumatul activ, antecedentelor hereocolaterale de neoplasm, disfonia, tipul histologic, prezența simptomelor, sindromul inflamator, întârzierea diagnosticului, lavajul bronșioalo-alveolar.

Tabel II.8. Analiza Kaplan-Meier Lot 2- supraviețuirea generală

Variabila	Decese (%)	Media restrictivă	Mediana	IC95% Mediana
Lotul	91.00	23.69	10.00	9.00 la 11.00

Din punct de vedere al stadializării TNM s-a observat că cel mai bun prognostic l-au prezentat pacienții din stadiile 1 și 2 (medie de 35.30), pentru pacienții în stadiul 3 supraviețuirea medie a fost de 28 de luni, iar cei aflați în stadiul 4 au avut cea mai mică supraviețuire (medie 15.40) - tabel II.9. Din analiza fiecărui parametru în parte s-au observat următoarele. Supraviețuirea pacienților aflați în stadiile T1 și T2 a fost cea mai bună (33.80 luni), urmată de cea de la pacienții aflați în stadiul T3 (26.90 luni) și T4 (15.90 luni) - tabel II.10. Testele nu relevă o diferență cu semnificație statistică a curbelor de supraviețuire între stadiile N ($p > 0.05$) - tabel II.11. Supraviețuirea a fost de aproape două ori mai mare la pacienții fără metastaze în raport cu pacienții cu metastaze (medie 30.40 luni vs 16.80 luni), efectul fiind cu semnificație statistică la ambele teste ($p < 0.01$)- tabel II.12.

Tabelul II.9. Analiza Kaplan-Meier Lot 2- rolul stadiului TNM în prognostic

Stadiul T	Decese (%)	Media restrictivă	Mediana	IC95% Mediana
Stadiul 1-2	82.92	35.30	14.00	12.00 la 32.00
Stadiul 3	87.09	28.00	11.00	9.00 la 14.00
Stadiul 4	97.42	35.60	8.00	6.00 la 10.00

Tabelul II.10: Analiza Kaplan-Meier Lot 2- rolul stadiului T în prognostic

Stadiul T	Decese (%)	Media restrictivă	Mediana	IC95% Mediana
T1-2	84.46	33.80	14.00	12.00 la 24.00
T3	89.47	26.90	6.00	6.00 la 6.00
T4	97.08	15.90	9.00	8.00 la 10.00

Tabel II.11. Testul de permutări Lot 2- rolul stadiului N în prognostic

Strata-Stadiul N	Decese observate – Decese estimate	Statistica	Valoare p
Stadiul N0-1	-8.36	2.40	0.314
Stadiul N2	0.01	-	-
Stadiul N3	8.35	-	-

Tabelul II.12. Analiza Kaplan-Meier Lot 2- rolul stadiului M în prognostic

Stadiul M	Decese (%)	Media restrictivă	Mediana	IC95% Mediana
M0	84.61	30.40	12.00	10.00 la 14.00
M1	97.05	16.80	9.00	7.00 la 10.00

Supraviețuirea cea mai bună este la pacienții care la bronhoscopie au avut aspect de bronșită; de asemenea pacienții cu stenoză au o evoluție ușor mai bună față de cei cu obstrucție (probabilitatea de supraviețuire este de 2,5 ori mai mică la pacienții cu obstrucție față de cei cu aspect endobronșic bronșitic - $p < 0.05$) - tabel II.13.

Tabel II.79. Modelul PO Lot 2-rolul aspectului endobronșic în prognostic

Strata- Aspect bronhoscopie	Coeficient	Valoare p	OS [IC95%]
Bronșitic	REFERINȚĂ	-	-
Stenoză	-0.14	0.7142	0.86 [0.40 la 1.84]
Obstrucție	-0.90	0.0394	0.40 [0.17 la 0.95]

Observăm că supraviețuirea medie a fost cu 6 luni mai mare la pacienții non-operabili care au urmat cure chimioterapice, deși efectul este la limita semnificației statistice ($p = 0.05$) - figura II.1.

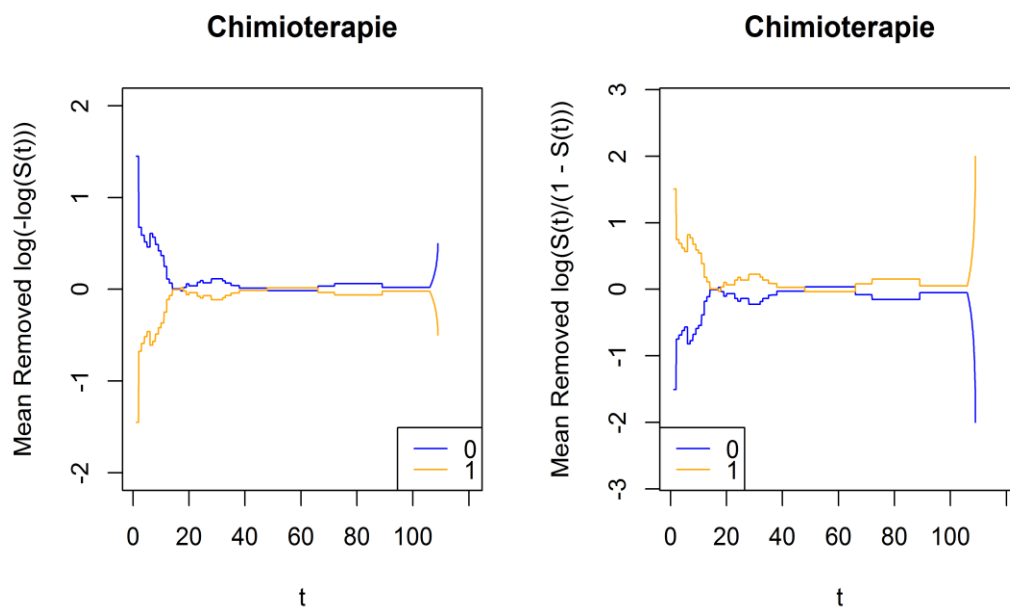


Figura II.1: Ratele de PH/ PO Lot 2- rolul chimioterapiei în prognostic

Evoluția a fost favorabilă la pacienții la care s-a putut efectua chirurgia radicală. Supraviețuirea medie a fost de 50 de luni la acest grup de bolnavi vs o supraviețuire medie de aproximativ 17 luni pentru pacienții la care nu a fost posibilă chirurgia radicală ($p < 0.01$) - figura II.2.

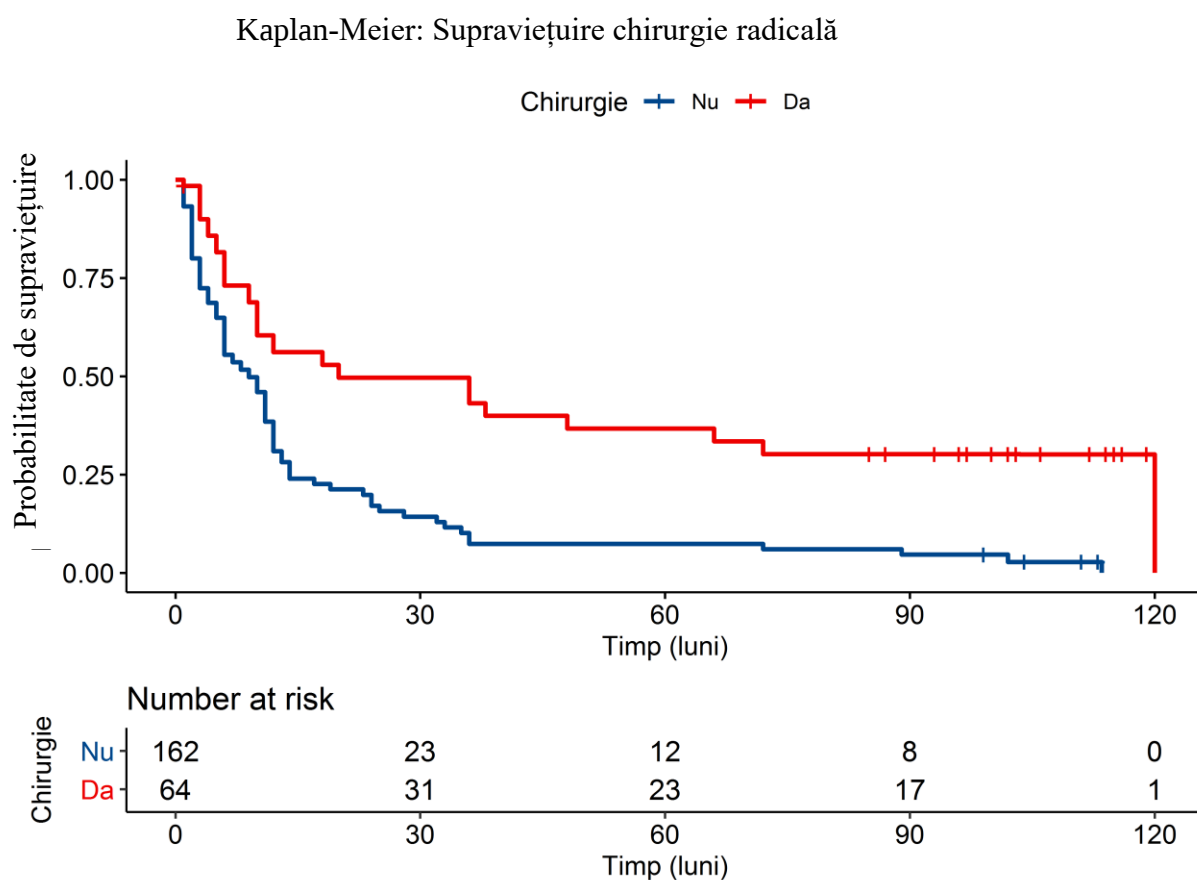


Figura II.2: Curba Kaplan-Meier Lot 2- rolul chirurgiei radicale în prognostic

II.4. Discuții. Cancerul la nivel mondial prezintă o prevalență în continuă creștere. Astfel, s-au raportat în 2018 18,1 milioane de cazuri noi cu 9,6 milioane de decese cauzate de această maladie [57]. De aceea s-a încercat identificarea unor parametri ce ar putea anticipa o evoluție nefavorabilă. Factorii de prognostic sunt considerați variabile clinice, biologice sau terapeutice asociate cu o influență semnificativă statistic asupra supraviețuirii în absența semnelor de boală sau asupra supraviețuirii generale [58]. În literatură s-au publicat numeroase studii ce au analizat peste 150 de potențiali factori de prognostic : parametri influențați de pacient (vârstă, rasă, sex, etnie, statut social, antecedente personale, antecedente hero-colaterale neoplazice, statusul de fumător, expunerea profesională la noxe respiratorii, gradul de performanță), influențați de statusul tumoral (tipul histo-patologic, stadiul TNM, gradul de diferențiere, gradul de invazie, terapia aleasă), influențați de sistemul medical (gradul de acces la investigații necesare diagnosticării rapide și promptitudinea inițierii terapiei specifice) [56]. Rezultatele studiilor sunt în majoritatea cazurilor contradictorii. Dintre totii factorii de prognostic analizați, gradul de performanță și stadiul TNM la momentul diagnosticului și-au confirmat în mod repetat influența în supraviețuirea pacienților cu neoplasm pulmonar.

Factori de prognostic influențați de pacient

- *Vârsta.* În literatură se stipulează că o vârstă înaintată (peste 65 de ani conform unor studii sau peste 70 de ani conform altor autori) este asociată cu un prognostic nefavorabil. Pe de altă parte, există câțiva autori ce afirmă că vârsta înaintată asigură o evoluție mai bună [55]. În studiul nostru s-a observat o vârstă medie la momentul diagnosticului înaintată ($63,83 \pm 10,20$ vs $63,97 \pm 10,27$ vs $61,20 \pm 11,14$) care pare a fi asociată cu un prognostic mai prost (HR = 1,01), dar efectul este fără semnificație statistică ($p < 0.05$). Observațiile noastre se aliniază cu rezultatele publicate de majoritatea studiilor.
- *Sexul.* Deși în ultimii ani s-a raportat o scădere a incidenței la bărbați, cu o creștere în rândul femeilor [4], analiza repartiției pe sexe descrie o pondere semnificativ mai mare a bărbaților în toate loturile studiate: 74,67% vs 79,05% vs 80,08%. Rezultatele cercetării noastre nu susțin ipoteza conform căreia sexul feminin este factor de prognostic favorabil ($p > 0.05$). Probabil, lotul mic de subiecți și majoritatea covârșitoare a bărbaților nu au permis confirmarea sexului ca factor de prognostic.

- *Statusul de fumător.* Studiile publicate atestă faptul că atât durata, cât și numărul de țigări pe zi sunt factori de prognostic independenți, negativi [5, 55]. În toate loturile noastre ponderea pacienților fumători este semnificativă: 94,27 % vs 84,29% vs 81%. Numărul de pachete-an este de asemenea similar: $37,22 \pm 17,98$ vs $42,86 \pm 20,25$. Analiza noastră nu a putut confirma rolul fumatului în supraviețuire. Rata deceselor în lotul 2 a fost de: nefumător - 93,56%, fumător activ – 90,53%, fost fumător – 90,52%. Opinem că rezultatele noastre sunt influențate de ponderea mare de fumători în grupul de pacienți analizat (>80%), iar lotul celor nefumători rămâne foarte mic din punct de vedere numeric, nesemnificativ statistic.

Factori de prognostic influențați de tumoră

- *Taboul clinic.* Pacienții cu simptome minime la diagnostic au prezentat o supraviețuire mai mare [54, 55]. În grupul 1 de pacienți unde ponderea celor asimptomatici a fost de 4,44% s-a observat o supraviețuire medie mai mare cu 23 de luni cu un hazard de deces, de aproape 4 ori mai mic al acestora. În lotul 2 de pacienți unde ponderea celor asimptomatici a fost mai mare, de 10,04%, nu s-au obținut diferențe semnificative statistic ($p > 0.05$). Acest rezultat poate fi secundar faptului că pacienții din lotul 2 au prezentat un grad de conștientizare al bolii mai scăzut, considerând diversele simptome secundare patologiilor asociate.

- *Bronhoscopia.* În studiul nostru pacienții din lotul 2 au fost supuși în totalitate examenului bronhoscopic, în timp ce în lotul 1, 45,67% au fost confirmați prin alte metode diagnostice. În ambele loturi aspectul bronsitic endobronsic s-a corelat cu cea mai bună supraviețuire ($p < 0.05$). Modificările endobronșice de tipul obstrucție sau stenoză s-au asociat cu o evoluție nefavorabilă. În lotul 1 comparativ cu aspectul bronșitic, subgrupul cu obstrucție a prezentat un hazard de deces de aproximativ 1,5 ori mai mare, dovezile fiind însă inconcludente ($p = 0.089$). Iar pacienții cu stenoză au un hazard de deces de 2 ori mai mare față de cei cu aspect bronșitic, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$). În lotul 2 pacienții cu stenoză au avut un prognostic mai bun comparativ cu cei cu obstrucție, diferența fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$). Din punct de vedere al beneficiului LBA nu s-au obținut rezultate care să ateste rolul în prognostic al lavajului bronșiolo-alveolar ($p > 0.05$).

- *Tipul histo-patologic.* Dintre tumorilor pulmonare, grupul NSCLC prezintă cea mai mare prevalență. Raportările recente sugerează o creștere a incidenței adenocarcinomului în detrimentul carcinomului scuamos [59]. Și în loturile noastre de pacienți s-a identificat o prevalență crescută a NSCLC: 77,34% vs 84,67% vs 80,97%. În lotul 1, adenocarcinomul a fost tipul histologic ce a predominat (45,67%) în timp ce carcinomul epidermoid a fost cel mai frecvent în loturile 2 și 3 (47,13% vs 44,13%). Din punct de vedere al prognosticului în lotul 1 supraviețuirea a fost mai bună pentru pacienții cu tipul HP altele, având un hazard de deces de 4 ori mai mic ($p < 0.01$). Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic în prognosticul pacienților cu SCLC vs adenocarcinom sau carcinom scuamos. În lotul 2, deși datele de supraviețuire sunt cele mai bune pentru neoplasmul epidermoid, diferențele de prognostic față de celalalte tipuri histologice sunt fără semnificație statistică ($p > 0.05$). Așadar, datele noastre confirmă ce s-a stipulat în majoritatea studiilor publicate și anume că nu există diferențe semnificative între principalele tipuri histologice de NSCLC.

- *Stadiul TNM.* În practica curentă, din 2017 se utilizează a opta ediție a stadializării TNM [25]. Însă clasificarea pacienților din studiul nostru s-a efectuat pe baza stadializării valabile la momentul diagnosticului: ediția a șaptea. Indiferent de ediția la care s-au raportat, studiile publicate au evidențiat o legătură direct proporțională între creșterea stadiului TNM și scăderea supraviețuirii: de la 50% în stadiul IA la 2% în stadiul IV raportată la 5 ani [56]. Mai mult, s-a dovedit că individual, fiecare parametru (T, N, M), este factor de prognostic [56,60]. În lotul 1 nu se evidențiază diferențe cu semnificație statistică, în ceea ce privește prognosticul funcție de stadiul TNM. Considerăm că rezultatul este influențat de faptul că în stadiile 1 și 2 au fost prea puțini pacienți, iar cei din stadiile avansate au beneficiat de tratament chimioterapic extins, conform protocoalelor în vigoare din centrul respectiv. În lotul 2 am analizat stadiile 1 și 2 împreună, secundar faptului că pacienții au fost diagnosticați majoritar în stadii avansate. Testele ne sugerează că supraviețuirea descrește o dată cu progresia stadiului TNM. Astfel, pacienții din stadiile 1 și 2 au înregistrat cea mai bună supraviețuire (medie de 35,30 luni), cei din stadiul 3 au avut o evoluție medie de 28 de luni, iar cea mai slabă supraviețuire a fost la pacienții din stadiul 4 (medie 15,40 luni). Din punct de vedere al stadiului T, analiza statistică efectuată sugerează că supraviețuirea medie cea mai bună a fost la pacienții aflați în stadiile T1 și T2 (33,80 luni), urmată de cea de la pacienții aflați în stadiul T3 (26,90 luni) și T4 (15,90 luni). Din punct de

vedere al clasificării funcție de stadiul N, testele efectuate nu relevă o diferență cu semnificație statistică între curbele de supraviețuire ($p > 0.05$). Posibil ca aceste rezultate să fie secundare faptului că 76,19% dintre pacienți prezentau invazie ganglionară N2-N3. Din punct de vedere al influenței metastazelor, în prognostic s-a remarcat o supraviețuire de aproape două ori mai mare la pacienții fără metastaze în raport cu pacienții cu metastaze (medie 30,40 luni vs 16,80 luni), efectul fiind cu semnificație statistică la ambele teste efectuate ($p < 0.01$). Rezultatele noastre confirmă concluziile publicate de majoritatea studiilor: stadiul TNM avansat se asociază cu un prognostic nefavorabil iar prezența metastazelor scade considerabil supraviețuirea.

Factori de prognostic generali

- *Intârzierea diagnosticului.* O confirmare rapidă a diagnosticului de neoplasm oferă posibilitatea depistării într-un stadiu precoce și permite efectuarea unui tratament cu viză de radicalitate [2, 56]. Însă, în lipsa unor programe de screening, pacienții se prezintă la medic în stadii avansate după apariția unui tablou clinic trenant. S-a observat un delay de $3,46 \pm 2,59$ de luni în lotul 1 vs $3,38 \pm 4,45$ de luni în lotul 2. Nu s-a identificat o corelație semnificativă statistic între timpul de la apariția simptomelor până la diagnostic și prognostic ($p > 0.05$). De remarcat similitudinea între delay între cele loturi deși provin din două centre medicale cu resurse logistice diferite.
- *Confirmarea diagnosticului.* Modalitățile de confirmare diagnostică diferă și se bazează pe caracteristicile tumorale și pe statusul clinic al pacientului. Metodele de diagnostic utilizate în studiul nostru au fost citologie/biopsie pleurală, biopsie bronșică prin bronhoscopie, biopsie chirurgicală și puncția sub scan. Analiza statistică efectuată nu a identificat că modalitatea de diagnostic aleasă ar fi factor de prognostic în supraviețuirea pacienților cu neoplasm pulmonar ($p > 0.05$).
- *Tratamentul chirurgical.* Este definit un tratament cu viză curativă indicat pacienților considerați rezecabili. În grupul pacienților ce au beneficiat de chirurgie radicală supraviețuirea medie raportată a fost de 50 de luni vs o supraviețuire medie de aproximativ 17 luni pentru pacienții la care nu a fost posibil tratamentul curativ ($p < 0.01$).

- *Chimioterapia.* Alegerea tipului de citostatice se realizează funcție de caracteristicile tumorale (prezența mutațiilor, tipul histologic, dimensiunile tumorale) și statusul funcțional al pacientului. Indiferent de tipul de chimioterapie ales aceasta are rolul de a ameliora supraviețuirea. Observăm că supraviețuirea medie a fost cu 6 luni mai mare la pacienții care au urmat cure chimioterapice. Deși efectul este la limita semnificației ($p = 0.05$), considerăm că există suficiente date care să susțină că administrarea chimioterapiei are un efect benefic la pacienții din lotul nostru.

Limitele studiului

- studiu retrospectiv ce introduce elemente de bias
- lipsa unui dosar electronic al pacientului
- analiza de supraviețuire se bazează pe cenzurare la dreapta și cenzurare pe interval în lipsa identificării unei date exacte a decesului pentru cei mai mulți pacienți
- externalizarea serviciului de oncologie
- lot mic de pacienți ce nu a permis divizarea pe subgrupe cu identificarea factorilor de prognostic specifici fiecărui subgrup: rezecabili vs boală avansată, tipuri histopatologice tipuri de excizii chirurgicale, regimuri de chimioterapie administrate
- nu s-a putut efectua o departajare a cauzelor de deces (evoluție naturală, complicații tratament, patologii asociate), motiv pentru care toate decesele au fost considerate secundare neoplasmului pulmonar
- diferențe între cele două centre din perspectiva opțiunilor terapeutice

II.5. Concluzii

- ✓ cancerul pulmonar se asociază cu o mortalitate crescută
- ✓ vârstă medie înaintată la diagnostic ($63,83 \pm 10,20$ vs $63,97 \pm 10,27$ vs $61,20 \pm 11,14$)
- ✓ vârsta înaintată ar putea fi un factor de prognostic negativ
- ✓ predominanța sexului masculin (74,67% vs 79,05% vs 80,08%)
- ✓ sexul nu influențează supraviețuirea
- ✓ prevalența crescută a fumătorilor în rândul pacienților diagnosticați cu neoplasm pulmonar (94,27 % vs 84,29% vs 81%).
- ✓ statusul de fumător este un factor de risc dar nu și de prognostic în lotul studiat
- ✓ antecedentele heredo-colaterale de neoplasm pulmonar nu constituie factor de prognostic
- ✓ întârzierea diagnosticului nu este factor de prognostic
- ✓ pacienții asimptomatici au o supraviețuire medie mai mare cu 23 de luni, cu un hazard de deces de aproape 4 ori mai mic al acestora- lot 1
- ✓ hemoptizia și dispneea nu sunt parametri cu semnificație în supraviețuire
- ✓ prezența sindromului inflamator nu influențează supraviețuirea
- ✓ prognostic rezervat o dată cu creșterea stadiului TNM (de la 35.30 luni în stadiul I+II la 15.40 luni în stadiul IV)
- ✓ parametrii T și M sunt factori de prognostic individuali la pacienții cu neoplasm pulmonar. Creșterea stadiului T și prezența metastazelor influențează negativ supraviețuirea (de la 33.80 luni în stadiul T1+T2 la 15.90 luni în stadiul T4 și de la 30.40 luni în stadiul M0 la 16.80 luni în stadiul M1)
- ✓ carcinomul non microcelular are o prevalență crescută : 77.34% vs 84.67% vs 80.97%
- ✓ diferitele tipuri histopatologice ale NSCLC nu constituie factori de prognostic
- ✓ obstrucția și stenoza endobronșică se asociază cu un prognostic rezervat (hazard de deces de 1.5-2 ori mai mare)
- ✓ lobectomia și rezecția wedge sunt metodele chirurgicale preferate la pacienții rezecabili
- ✓ tratamentul chirurgical cu viză curativă crește semnificativ supraviețuirea în grupul pacienților rezecabili: 50 luni vs 17 luni
- ✓ chimioterapia crește supraviețuirea cu aproximativ 6 luni în lotul pacienților non-operabili

BIBLIOGRAFIE

1. Gaga M, Powell CA, Schraufnager DE et al. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: The Role of the Pulmonologist in the Diagnosis and Management of Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(4): 503–507.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(1): 10–29.
3. Malvezzi M, Arfé A, Bertuccio P et al. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol*. 2011; 22(4): 947–956.
4. globocan 2012. www.globocan.iac.fr. Accesat august 2017.
5. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016; 48(3): 889-902.
6. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(3): 494-503.
7. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am*. 2012; 50(5): 863-876.
8. Molina JR, Yang P, Cassivi SD. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(5): 584–594.
9. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2008; 98(2): 270 – 276.
10. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected lung cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract*. 2011; 61(592): e715–723.
11. Shi CL, Zhang XY, Han BH, et al. A clinic pathological study of resected non-small cell lung cancers 2 cm or less in diameter: a prognostic assessment. *Med Oncol*. 2011; 28(4): 1441–1446.
12. Field JK, Chen Y, Marcus MW et al. The contribution of risk prediction models to early detection of lung cancer. *J Surg Oncol*. 2013; 108(5): 304–311.

13. Brett GZ. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Br Med J*. 1969; 4(5678): 260–262.
14. Reeves AP, Kostis WJ. Computer-aided diagnosis for lung cancer. *Radiol Clin North Am*. 2000; 38(3): 497–509.
15. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 2011; 365(5): 395–409.
16. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(1): 33–38.
17. Wiener RS, Gould MK, Arenberg, DA et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Policy Statement: Implementation of Low-Dose Computed Tomography Lung Cancer Screening Programs in Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(7): 881–891.
18. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, et al. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J*. 2014; 44(1): 217–238.
19. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005; 26(3): 523–548.
20. Horvath I, Barnes PJ, Loukides S et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*. 2017; 49(4): 1600965.
21. Tsukazan MTR, Vigo A, Silva VDD et al. Lung cancer: changes in histology, gender and age over the last 30years in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(5): 363–367.
22. Aareleid T, Zimmermann ML, Baburin A et al. Divergent trends in lung cancer incidence by gender, age and histological type in Estonia: a nation wide population-based study. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 596.

23. Travis D, Brambilla E, Nicholson AG et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(9): 1243–1260.
24. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 11(1): 39-51.
25. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017; 151(1):193-203.
26. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. [www.uptodate](http://www.uptodate.com). Accesat ianuarie 2018.
27. Tufman A, Huber RM. Biological markers in lung cancer: A clinician's perspective. *Cancer Biomark*. 2010; 6(3-4): 123-35.
28. **Paraschiv B**, Diaconu CC, Toma CL et al. Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer. *Pneumologia*. 2015; 64(2):14-19.
29. Miller WT. Value of clinical history. *AJR Am J Roentgenol*. 1990; 155(3): 653-654.
30. NICE guidelines. Lung cancer diagnosis and management. 2011.www.nice.org.uk/guidance/cg121
31. Ghid pentru managementul cancerului pulmonar. Partea I - diagnostic și stadializare. Societatea Română de Pneumologie. www.srp.ro/ghiduri/newindex.aspx. Accesat ianuarie 2018.
32. Ong PG, Debiase LG, Casal RF. Recent advances in diagnostic bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2016; 8(12): 3808-3817.
33. Dietrich CF, Annema JT, Clementsen P et al. Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques. *J Thorac Dis*. 2015; 7(9): e311-e325. Hochhegger B, Rafael G, Alves T et al. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *J Bras Pneumol*. 2015; 41(3): 264–274.

34. Capitanio S, Nordin AJ, Noraini AR et al. PET/CT in nononcological lung diseases: current applications and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2016; 25(141): 247–258.
35. Um SW, Kim HK, Jung SH et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(2): 331-337.
36. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133(2): 325-332.
37. NCCN (National Comprehensive Cancer Network): Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, v.3.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.
38. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C. et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014; 25(8): 1462–1474.
39. Cao C, Manganas C, Ang SC et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 16(3): 244–249.
40. Choong CK, Mahesh B, Patterson GA, et al. Concomitant lung cancer resection and lung volume reduction surgery. *Thorac Surg Clin*. 2009; 19(2): 209-216.
41. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, et al. Palliative Care in Lung Cancer. *Surg Clin North Am*. 2011; 91(2): 403–409.
42. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6251-6266.
43. McElnay P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Dis*. 2014; 6(2): S224–S227.

44. Ghid pentru managementul cancerului pulmonar. Partea a II-a-Tratament Societatea Română de Pneumologie. www.srp.ro/ghiduri/newindex.aspx. Accesat ianuarie 2018.
45. Maciejczyk A, Skrzypczyńska I, Janiszewska M. Lung cancer. Radiotherapy in lung cancer: Actual methods and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014; 19(6): 353–360.
46. Simone CB 2nd, Wildt B, Haas AR et al. Stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Chest*. 2013; 143(6): 1784–1790.
47. Sundstrom S, Bremnes R, Aasebo U, et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non small cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 801-810.
48. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(4):504-535.
49. Lou F, Sima CS, Rusch VW, et al. Differences in patterns of recurrence in early-stage versus locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98(5): 1755–1760.
50. D’Addario G, Fru M, Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(5): v116–v119.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228–247.
52. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(8): 694-705.
53. Midthun DE. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. www.uptodate.com. Accesat August 2015.

54. Brundage MD, Davie D, Mackillop J. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer. A Decade of Progress. *Chest*. 2002; 122(3): 1037–1057.
55. Carter GC, Barrett AM, Kaye JA et al. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res*. 2014; 6: 437–449.
56. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*. 2012; 9(2): 112-121.
57. World Health Organization. Press release no 263, 12 Septembrie 2018. Globocan database. Accesat aprilie 2019.
58. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/prognostic-factor>. Accessed May 2019
59. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthey RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011; 32(4): 605-644.
60. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable nonsmallcell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(32): 4313-4319.