

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***STUDIUL CLINIC, PARACLINIC ȘI
HISTOPATOLOGIC AL EVOLUȚIEI PACIENȚILOR CU
DIVERSE TUMORI PULMONARE DUPĂ
INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ ȘI TRATAMENTUL
CHIMIO RADIOTERAPEUTIC***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BĂDĂRĂU IOANA ANCA

Student doctorand:

VLĂSCEANU SILVIU GABRIEL

2024

CUPRINS

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	1
1. Epidemiologia, factori de risc, screening-ul, clasificarea histopatologică, diagnosticul, stadializarea și evoluția clinică și histopatologică a tumorilor pulmonare.....	1
1.1 Incidență, mortalitate, supraviețuire	2
1.2 Factorii de risc.....	3
1.3 Screening-ul cancerului pulmonar	5
1.4 Clasificarea histopatologică a tumorilor pulmonare.....	5
1.5 Diagnostic clinic, imagistic și histopatologic al tumorilor pulmonare.....	5
1.6 Stadializarea tumorilor pulmonare	8
1.7 Evaluarea clinică, paraclinică și histopatologică înaintea terapiei.....	11
2. Tratamentul chirurgical și neoadjuvant	18
2.1 Tratamentul chirurgical și evoluția postoperatorie	18
2.2 Complicații postoperatorii imediate și tardive	21
2.3 Evoluția după tratamentul neoadjuvant.....	26
2.4 Prognosticul cancerului pulmonar non-microcelular.....	28
II. PARTEA ORIGINALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE.....	29
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	30
3.1 Ipoteza de lucru	30
3.2 Scopul și obiectivele tezei generale.....	30
3.3 Direcții de cercetare	31
4. Metodologia generală a cercetării alcătuirea bazei de date și analiza statistică.....	32
4.1 Aspecte generale	32
4.2 Criterii de selecție a pacienților incluși în studiu	32
4.3 Material și metodă	34
4.4 Înregistrarea și analiza statistică a rezultatelor	36
4.5 Alcătuirea studiilor	38
5. Studiul 1. Influența caracteristicilor anatomopatologice, demografice și clinice asupra evoluției și prognosticului tumorilor pulmonare operate cu intenție curativă.....	39

5.1 Introducere, ipoteză de lucru și obiective specifice	39
5.2 Material și metodă.....	39
5.3 Analiza statistică a datelor.....	40
5.4 Rezultate.....	41
5.5 Discuții.....	78
6. Studiul 2. Investigarea unor posibile asocieri între caracteristicile anatomopatologice și demografice ale neoplasmelor bronhopulmonare.....	81
6.1 Introducere, ipoteză de lucru și obiective specifice	81
6.2 Material și metodă	81
6.3 Analiza statistică a datelor	83
6.4 Rezultate	83
6.5 Discuții	95
7. Studiul 3. Analiza statistică descriptivă clasică a variabilelor urmărite în studiu.....	98
7.1 Introducere, ipoteză de lucru și obiective specifice	98
7.2 Material și metodă	98
7.3 Analiza statistică a datelor	98
7.4 Rezultate	99
7.5 Discuții	106
8. Concluzii și contribuții personale	109
Bibliografie	112
Anexele.....	130

Cancerul bronhopulmonar continuă să fie o afecțiune răspândită și agresivă care ocupa în anul 2020 al doilea loc la nivel mondial.

Motivația alegerii acestei cercetări doctorale se datorează faptului că neoplasmul bronhopulmonar reprezintă prima cauză de deces prin cancer ce afectează în principal bărbații, iar date despre supraviețuirea pacienților post intervenție chirurgicală și tratament neoadjuvant nu au fost raportate încă detaliat la nivel regional sau național.

În această lucrare ne-am propus să studiem o serie de factori ce ar putea influența prognosticul și supraviețuirea în neoplasmul bronhopulmonar non microcelular. Astfel, am analizat o serie de parametri cum ar fi: vârsta pacienților, genul acestora, tipul histopatologic, stadiul tumoral, prezența invaziei bronșice, precum și integralitatea rezecției chirurgicale.

Studiul a fost analizat pe un lot de pacienți în care corelațiile demografice, histopatologice, clinice, terapeutice au caracteristici generate de elemente atât demografice, cât și ale conduitei medicale locale/naționale.

Ipoteza de lucru a plecat de la identificarea unor argumente statistice în sprijinul ipotezei conform căreia există parametri personali, clinici sau tumorali, ce ar putea influența supraviețuirea pacienților cu neoplasm bronhopulmonar. Am plecat de la premisa că analizând acești parametri, am putea identifica noi particularități tumorale, identifica noi date, toate acestea fiind utile în elaborarea unor algoritmi de diagnostic și tratament. Astfel, am alcătuit un lot reprezentativ de pacienți cu neoplasm bronhopulmonar.

PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII cuprinde două capitole.

Primul capitol sintetizează epidemiologia, factorii de risc, screening-ul, clasificarea histopatologică, diagnosticul, stadializarea și evoluția clinică și histopatologică a tumorilor pulmonare.

Au fost trecuți în revistă, incidența, mortalitatea, supraviețuirea factorii de risc, screening-ul cancerului pulmonar, clasificarea histopatologică, diagnosticul clinic, imagistic și histopatologic, stadializarea tumorilor pulmonare, evaluarea clinică, paraclinică și histopatologică.

În al doilea capitol au fost analizate tratamentul chirurgical și neoadjuvant, evoluția postoperatorie, complicațiile postoperatorii - imediate și tardive, evoluția după tratamentul neoadjuvant și prognosticul cancerului pulmonar non-microcelular.

PARTEA ORIGINALĂ - CONTRIBUȚII PERSONALE cuprinde șase capitole.

Capitolul 3 prezintă scopul, obiectivele generale și direcțiile de cercetare.

Scopul și obiectivele generale

Scopul studiului a fost de a studia o serie de factori ce ar putea influența prognosticul și supraviețuirea în neoplasmul bronhopulmonar non microcelelar. De asemenea de a depista posibile corelații între diverși parametri personali, clinici sau tumorali, cu impact asupra evoluției și prognosticul neoplasmului bronhopulmonar.

Obiective generale ale studiului

- Poate fi stabilită o perioadă de supraviețuire a pacienților cu diverse tumori pulmonare operate cu intenție curativă, prin media restrictivă de supraviețuire (RMST) estimată la 24 de luni, 60 de luni și pe întreaga perioadă de urmărire a studiului ?
- Poate fi analizat impactul variabilelor studiate asupra lotului de cercetat din punct de vedere al supraviețuirii globale (OS) ?

În vederea analizei studiului și îndeplinirii obiectivelor generale, am cercetat și am încercat să răspundem la următoarele întrebări:

1. Rezecția chirurgicală curativă poate crește rata de supraviețuire pe termen lung?
2. Terapia/Chimioterapia neo-adjuvantă în stadii inițial neoperabile poate îmbunătăți supraviețuirea la pacienții care au suferit ulterior intervenții chirurgicale?
3. Rata de supraviețuire pe tipuri histopatologie influențează prognosticul pacientului?
4. Rata de supraviețuire este influențată de mărimea tumorii?
5. Stadiul și starea marginilor tumorale (R1) după rezecția incompletă influențează prognosticul pacienților?

6. Statusul invaziei neoplazice la nivelul arborelui bronșic pre operator poate influența prognosticul pacientului?
7. Diagnosticul bronhoscopic preoperator poate influența indicația chirurgicală ?

Direcții de cercetare:

Pentru a realiza obiectivele cercetării doctorale am alcătuit următoarele studii:

Studiul 1: Influența caracteristicilor demografice, anatomopatologice și clinice asupra evoluției și prognosticului tumorilor pulmonare operate cu intenție curativă.

Studiul 2: Investigarea unor posibile asocieri între caracteristicile demografice și anatomopatologice ale neoplasmelor bronhopulmonare.

Studiul 3: Analiza statistică descriptivă clasică a variabilelor urmărite în studiu.

În **Capitolul 4** este prezentată metodologia generală a cercetării – alcătuirea bazei de date și analiza statistică, criteriile de selecție a pacienților incluși în studiu, materialul și metoda folosite, înregistrarea și analiza statistică a rezultatelor.

Metodologia generală a cercetării – alcătuirea bazei de date și analiza statistică

Cercetarea noastră a constat într-un studiu retrospectiv, observațional, longitudinal, nerandomizat, care a inclus un eșantion de **1537 de pacienți diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar în stadiu curativ chirurgical pre și intra operator**, la care a fost folosit tratamentul chirurgical cu intenție curativă, desfășurat în perioada ianuarie 2015 – 1 decembrie 2023 eșantion reprezentativ pentru o populație de pacienți diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar, tratați chirurgical curativ, într-un centru terțiar.

Lotul țintă a fost reprezentat de pacienți diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar în cadrul Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” – București și care la momentul diagnosticului nu prezentau determinări secundare la distanță sau alte neoplazii sincrone. Cazurile au fost selecționate atent deoarece obiectivul principal al studiului a implicat evaluarea timpului până la deces (prognostic).

Pacienții admiși în studiul doctoral au fost selecționați în concordanță cu principiile din Declarația de la Helsinki din 1975, actualizată în 2000 și legislația națională în vigoare. Protocolul studiului doctoral a fost aprobat de către Comisia de Etică a Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” – București (Nr. 22062/27.09.2021).

Colectarea datelor a fost efectuată retrospectiv pentru pacienții diagnosticați și tratați în cadrul secției de Chirurgie Toracică din cadrul Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” – București din foile de observație și din dosarele electronice.

Criterii de selecție a pacienților incluși în studiu

Studiul doctoral a constat în analiza observațională, retrospectivă a dosarelor medicale ale pacienților diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar. Au fost înregistrate într-o bază de date, aspectele demografice, tratamentul neoadjuvant, date privind evaluarea bronhoscopică, rezultatele anatomo-patologice, rapoartele chirurgicale, date legate de tipul histopatologic al neoplasmelor bronhopulmonare, de gradul de rezecabilitate, diferențiere tumorală, stadializare. Am urmărit de asemenea durata de timp de la diagnostic, tipul histopatologic, tratament neoadjuvant, rezecabilitate până la deces.

Pacienți evaluați în acest studiu au fost atent selecționați folosind criteriile în vederea demonstrării obiectivelor generale și ipotezelor de lucru.

Criterii de includere:

- vârsta la momentul internării peste 18 ani
- cazuri confirmate cu neoplasm bronhopulmonar primar
- cazuri diagnosticate cu neoplasm bronhopulmonar care au beneficiat de tratament chirurgical cu intenție curativă
- pacienți tratați și monitorizați la Institutul de Pneumoftiziologie Marius – Nasta București, Secția Clinică Chirurgie Toracică în perioada 01.01.2015-01.12.2023
- accesul la documentele medicale sursă, din care să reiasă informațiile ce alcătuiesc variabilele studiate
- consimțământ informat

Următoarele date au fost colectate pentru fiecare pacient:

- antropometrice (vârsta cuprinsă între 21 și 85 ani, gen 1135 bărbați, 402 femei)
- data diagnosticului
- bronhoscopie
- tratament neoadjuvant

- gradul de rezecabilitate tumorală
- gradul de diferențiere
- examen histopatologic definitiv
- dimensiunea tumorală după rezecție
- stadializarea histopatologică pTNM
- data de deces

Examinări paraclinice:

- imagistice: CT, RMN, PET–CT (decelarea imagistică a tumorilor pulmonare cu ajutorul unui program de inteligență artificială prin comparație).
- tumorale: anatomo-histologice
- exploratorii: fibrobronhoscopie cu auto fluorescență
- EBUS TBNA

Examinări histologice: macroscopie și microscopie a piesei de rezecție pulmonare și ganglionilor limfatici mediastinali au fost efectuate de către un medic anatomopatolog. În vederea întocmirii rezultatului histopatologic au fost luați în considerare următorii parametri: tipul histologic, gradul de diferențiere, dimensiunea tumorală, stadializarea pTNM, gradul de rezecabilitate.

Următoarele trei capitole prezintă cele trei studii efectuate pentru fiecare fiind detaliate ipotezele de lucru, obiectivele specifice, materialul și metoda folosite.

Sunt prezentate analize statistice a datelor, rezultatele care sunt discutate.

Capitolul 5 cuprinde **Studiul 1** - Influența caracteristicilor demografice, anatomopatologice și clinice asupra evoluției și prognosticului tumorilor pulmonare operate cu intenție curativă.

Lotul a fost compus din totalitatea pacienților diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar primar, ce au suferit o intervenție chirurgicală cu scop curativ, au primit sau nu tratament neoadjuvant. Au fost înrolați un număr de 1537 subiecți ce au fost ulterior împărțiți în mai multe subloturi în funcție de parametrul analizat cu scopul de a demonstra dacă acesta poate fi considerat sau nu factor de prognostic.

În cadrul lotului studiat am calculat OS, **Tabelul 5.1**. Mortalitatea a fost de 53.28%, mediana de supraviețuire a fost de 52 de luni.

Tabel 5.1 Analiza globală de supraviețuire pe întregul lot:

Strata	N Decese (%)	RMST	Mediana Supraviețuire (95% CI)
Global	819 / 1537 (53.28)	63.80	52.00 (47.00 la 60.00)

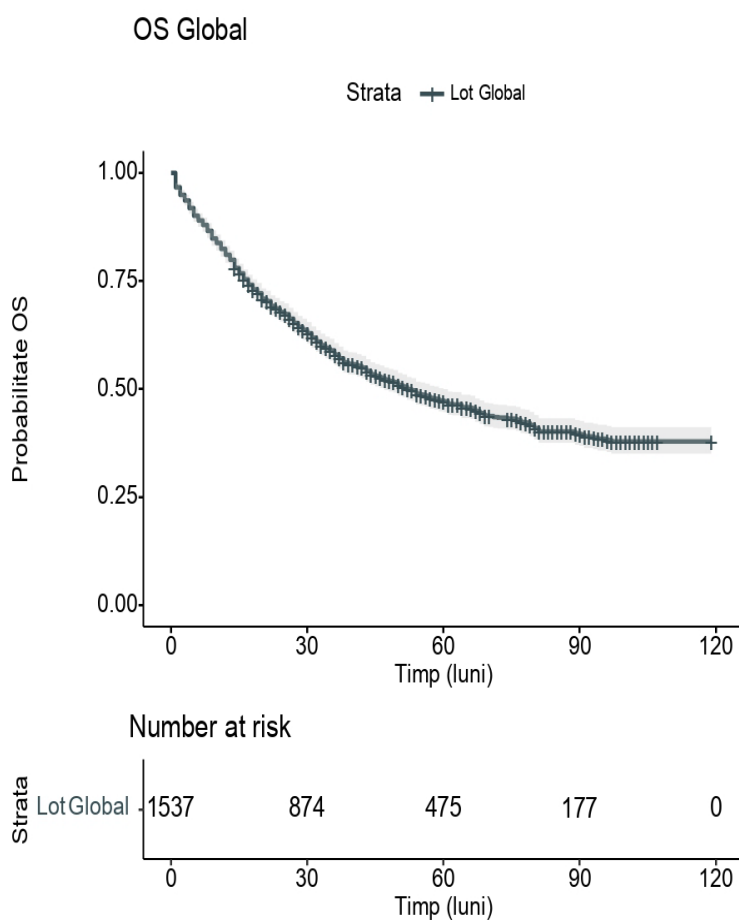


Figura 5.1 Curba de supraviețuire (OS) pentru întregul lot

Sursa: contribuție proprie.

Am calculat mortalitatea în luni, folosind funcția RMST. În cohorta de pacienți analizată, mortalitatea a fost de 53.28%. Supraviețuirea globală calculată a fost de 63.80 luni, în vreme ce mediana de supraviețuire a fost de 52 de luni.

Capitolul 6 cuprinde **Studiul 2** - Investigarea unor posibile asocieri între caracteristicile demografice și anatomopatologice ale neoplasmelor bronhopulmonare.

Tabel 6.6 Asociația dintre tipul de neoplasm și gradul de diferențiere (unde au existat informații /a fost posibil să se determine un grad de diferențiere):

Variabila	CARCINOID N = 99	ADK N = 724	CELULE MARI N = 137	SCUAMOS N = 520	PLEIOMORF N = 57
Diferențiere, n (%)					
G1	20 (67)	27 (8.2)	1 (5.0)	83 (28)	0 (0)
G2	10 (33)	202 (61)	2 (10)	132 (45)	2 (11)
G3	0 (0)	100 (30)	17 (85)	81 (27)	16 (89)
N/A	69	395	117	224	39

Tabel 6.7 Asociația dintre tipul de neoplasm și rezecabilitate:

Variabila	CARCINOID N = 99	ADK N = 724	CELULE MARI N = 137	SCUAMOS N = 520	PLEIOMORF N = 57
Rezecabilitatea, n (%)					
R0	83 (84)	637 (88)	124 (91)	425 (82)	50 (88)
R1B	13 (13)	37 (5.1)	3 (2.2)	36 (6.9)	2 (3.5)

Variabila	CARCINOID N = 99	ADK N = 724	CELULE MARI N = 137	SCUAMOS N = 520	PLEIOMORF N = 57
R1V	2 (2.0)	32 (4.4)	7 (5.1)	41 (7.9)	3 (5.3)
R1B+V	1 (1.0)	18 (2.5)	3 (2.2)	18 (3.5)	2 (3.5)

Capitolul 7 cuprinde **Studiul 3** - Analiza statistică descriptivă clasică a variabilelor urmărite în studiu

Tabel 7.2 Regresia Cox multiplă (predictorii cu influență semnificativă statistic):

Predictor	N	Decese N	HR (95% CI)¹	Valoare p
Vârsta	1,535	818	1.02 (1.01 la 1.03)	<0.001
Gen				
F	402	158	—	
M	1,133	660	1.50 (1.25 la 1.81)	<0.001
Stadiul T				
T1	265	85	—	
T2	509	248	1.33 (1.03 la 1.71)	0.027
T3	438	257	1.53 (1.17 la 2.01)	0.002
T4	323	228	2.06 (1.47 la 2.87)	<0.001
Stadiul M				
M0	1,523	809	—	
M1	12	9	1.93 (0.99 la 3.77)	0.055

Predictor	N	Decese N	HR (95% CI)¹	Valoare p
Mărime	1,535	818	1.04 (1.00 la 1.08)	0.027
Tip				
Carcinoid	99	10	—	
ADK	723	399	6.10 (3.23 la 11.5)	<0.001
Celule Mari	137	75	5.01 (2.57 la 9.79)	<0.001
Scuamos	519	289	4.76 (2.51 la 9.01)	<0.001
Pleiomorf	57	45	9.88 (4.91 la 19.9)	<0.001
Rezecabilitatea				
R0	1,317	669	—	
R1 B+	91	59	1.91 (1.46 la 2.51)	<0.001
R1 V+	85	62	1.54 (1.18 la 2.01)	0.001
R1 B+&V+	42	28	1.85 (1.26 la 2.72)	0.002

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabelul ne relevă următoarele (influențe semnificative statistic ale fiecărui predictor, luând în considerare acțiunea tuturor celorlalți predictor):

- O asociere pozitivă între vârstă și hazardul de deces, o creștere cu 1 an a vârstei este asociată cu o creștere cu 2% a hazardului de deces.
- Hazardul de deces este de 1.5 ori mai mare la genul masculin.
- Față de tumorile T1, cele T2 au hazard de deces de 1.33 ori mai mare, cele T3 au hazardul de 1.53 ori mai mare, în vreme ce tumorile T4 au hazardul de 2.06 ori mai mare.
- Stadiul M1 are (în raport cu M0) hazard de deces de 1.93 ori mai mare (efectul fiind însă la limita semnificației statistice).

- O creștere cu 10mm a dimensiunii tumorii, este asociată cu o creștere cu 4% a hazardului de deces.
- Față de carcinoid, ADK are hazardul de 6.10 ori mai mare, carcinomul cu celule mari de 5 de ori mai mare, carcinomul scuamos de 4.76 ori mai mare, carcinomul pleiomorf de 9.88 ori mai mare.
- Față de R0, R1 B+ are hazardul de 1.91 ori mai mare, R1 V+ are hazardul de 1.54 ori mai mare, R1 B+&V+ are hazardul de 1.85 ori mai mare.

Ultimul capitol, al optulea, este rezervat concluziilor și contribuțiilor personale.

Concluzii:

1. Intervenția chirurgicală reprezintă pilonul principal pentru pacientul oncologic, fiind modalitatea cea mai importantă pentru tratamentul curativ. În studiul nostru, am demonstrat statistic că mortalitatea în lot a fost de 53.28%, fiind atribuite complicațiile acute sau pe termen scurt. RMST la 60 de luni a fost 39.84 de luni, fiind considerată superioară pacienților fără indicație operatorie.
2. În studiul nostru, pacienți care au primit tratament neoadjuvant nu au prezentat o evoluție favorabilă, semnificativă statistică față de cei care nu au primit. Totuși, considerăm că este necesară integrarea noilor tehnici de radioterapie, împreună cu noile terapii oncologice, precum terapia țintită și imunoterapie, în abordarea pacienților cu neoplasm pulmonar.
3. Prognosticul cel mai sever în funcție de tipul histologic decelat a fost pentru carcinomul pleiomorf, (cel mai ridicat procent de decese), iar cel mai bun prognostic a fost pentru carcinoid.
4. Dimensiunile tumorale mai mari sau egale de 4,6 cm influențează mai sever prognosticul pacienților și supraviețuirea.
5. Stadiul de rezecție R1 și starea marginilor de rezecție pozitivă sunt factori de prognostic negativ în evoluția, supravegherea și tratamentul ulterior al pacientului.

6. Invazia tumorală la nivelul arborelui bronșic decelată prin bronhoscopie nu a reprezentat un factor de prognostic negativ. Trebuie avute în vedere posibilitățile și tehnicile noi de bronhoscopie ce pot evidenția existența infiltratului mult mai precis.
7. Bronhoscopia este esențială în ghidarea tipului de intervenție chirurgicală aplicată.

Contribuții personale:

Tratamentul chirurgical în cancerul NSCLC poate asigura o rată bună de supraviețuire pe termen lung și încă poate fi considerat opțiunea principală în acest tip de patologie. Acest lucru depinde însă de o serie de parametri ce influențează direct supraviețuirea pe termen lung cum ar fi: stadiul și dimensiunea tumorală, gradul de diferențiere histopatologică precum și acuratețea rezecabilității chirurgicale ce poate avea efecte și dincolo de perioada standard luată în considerare de obicei în oncologie.

Studiul nostru a urmărit supraviețuirea globală calculată care a fost de 63.80 luni, în vreme ce mediana de supraviețuire a fost de 52 de luni. Evoluția în timp, a fost calculată tot cu ajutorul RMST, astfel la 2 ani supraviețuirea a fost de 19.71 luni, în vreme ce RMST global la 5 ani fost 39.84 de luni.

Prezența țesutului tumoral rezidual microscopic bronșic, vascular sau asociat influențează în mod negativ prognosticul și implicit supraviețuirea la distanță (R1) 218 pacienți (14,19%). Mortalitatea postoperatorie imediată este mai mare la pacienții cu tumori local avansate. Cel mai bun prognostic a fost pentru neoplazmele (R0), astfel supraviețuirea medie pentru întreaga perioadă de urmărire pentru parametrul rezecabilitate a fost cu aproximativ 14.5 luni mai mare la pacienții cu tumori R0.

O serie de parametri independenți cum ar fi vârsta, genul sau tipul histologic ar putea avea o influență asupra supraviețuirii pe termen lung.

Identificarea acestor parametri prognostici ajută la identificarea pacienților cu risc și în consecință utilizarea terapiei adjuvante. Cu toate acestea studiul parametrilor de care depinde supraviețuirea în cancerul NSCLC rămâne un domeniu deschis iar abordarea multidisciplinară este cea mai corectă.

În urma analizei exacte a stadializării pacienților incluși în lot, observăm o valoare a dimensiunii tumorale medii de aproximativ 4,6 cm. Aceasta fiind corespondentă clasificării pTNM în T2 (aproximativ 740 de pacienți înrolați). Prognosticul este mai sever la pacienții cu dimensiuni ale tumorii mai mari sau egale cu 4.6 cm, cu un procent mai mare de decese, RMST cu 26.40 de luni mai mic, mediana de supraviețuire fiind cu 58 de luni mai mică la pacienții cu dimensiuni tumorale mai mari sau egale cu 4.6 cm.

Particularitatea studiului constă în faptul că majoritatea pacienților (94%) (N=1444), au beneficiat numai de tratament chirurgical cu viză curativă și numai un mic procent de 6% (N=94) din pacienți au avut asociat chirurgiei și un tratament neoadjuvant.

Calitatea studiului și parametrii prognostici urmăriți sunt direct influențați și sunt în strânsă legătură cu rezultatele tratamentului chirurgical pe termen lung.

Rezultatele studiului sunt în mare parte similare cu cele din literatura internațională de specialitate. Caracteristicile acestei cercetări doctorale constau în paradigma pluriperspectivistă a neoplasmului bronhopulmonar investigat într-un spital clinic universitar (institut) urmărit pe o perioadă de 9 ani.

Este foarte importantă secvențierea modalităților terapeutice, chirurgicale, oncologice și radioterapice, discuția cazurilor în comisiile multidisciplinare, scopul fiind vindecarea pacienților cu cancer pulmonar fără metastaze.

Limitele studiului nostru au fost:

- este un trial unicentric, putând fi considerat bias de înrolare al pacienților în concordanță cu profilul clinicii noastre.

- perioada de urmărire prin analiza globală de supraviețuire pe întregul lot, deoarece mortalitatea în lot a fost de 53,28%, RMST globală a fost de 63,80 de luni, în vreme ce mediana de supraviețuire a fost de 52 de luni (la 1 decembrie 2023) și supraviețuirea globală în lot a fost de 46,72%.

Bibliografie selectivă (din 183 titluri bibliografice)

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. doi:10.1093/annonc/mdx222
5. Morgagni J. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis: libri quinque: in quibus continentur dissectiones et animadversiones propemodum innumerae, medicis, chirurgis, anatomicis profuturae. Venetia: Ex Typographia Remondiniana; 1761.
6. Grosse H. Statistics on Lung cancer for 100 years from the Pathological Institutes of Dresden-Friedrichstadt. *Arch Geschwulstforsch.* 1953;318-34.
7. Brandt A. The cigarette century: the rise, fall, and deadly persistence of the product that defined America. New York; 2007. p. 387-9.
8. Lickint F. Tabak und Tabakrauch als aetiologischer Faktor des carcinoms. *Z Krebsforsch.* 1930;30(1):349-65.
9. Merewether E. Annual report of the Chief Inspector of Factories for the year 1947. *Her Majesty's Station Off.* 1949;56-8.
10. Price Thomas C. Conservative resection of the bronchial tree. *J R Coll Surg Edinb.* 1956;1:169-86.
11. Vogt-Moykopf I, Fritz T, Meyer G, Bülzerbruck H, Daskos G. Bronchoplastic and angioplastic operation in bronchial carcinoma: long-term results of a retrospective analysis from 1973 to 1983. *Int Surg.* 1986;71(4):211-220.
12. Vogl SE, Berenzweig M, Camacho F, Greenwald E, Kaplan BH. Efficacy study of intensive cis-platin therapy in advanced non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1982;50(1):24-26. doi:10.1002/1097-0142(19820701)50:1<24::aid-cncr2820500106>3.0.co;2-r
13. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances

- Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
14. ECIS – European Cancer Information System. Lung cancer burden in EU-27. ©European Union 2021.
 15. Brown JW III. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. *JAMA*. 1998; 280(13):1200-1200.
 16. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):14-23. doi:10.1093/ije/26.1.14.
 17. Zell JA, Ou SH, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8396-8405. doi:10.1200/JCO.2005.03.0312
 18. Calvo E, Baselga J. Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2158-2163. doi:10.1200/JCO.2006.06.5961
 19. American Cancer Society. Lung Cancer - Non-Small Cell: Statistics. 2022.
 20. Thyssen J, Althoff J, Kimmerle G, Mohr U. Inhalation studies with benzo[a]pyrene in Syrian golden hamsters. *J Natl Cancer Inst*. 1981;66(3):575-577.
 21. Wolterbeek AP, Schoevers EJ, Rutten AA, Feron VJ. A critical appraisal of intratracheal instillation of benzo[a]pyrene to Syrian golden hamsters as a model in respiratory tract carcinogenesis. *Cancer Lett*. 1995;89(1):107-116. doi:10.1016/0304-3835(95)90165-5
 22. Stanton MF, Miller E, Wrench C, Blackwell R. Experimental induction of epidermoid carcinoma in the lungs of rats by cigarette smoke condensate. *J Natl Cancer Inst*. 1972;49(3):867-877.
 23. Smith GD, Ströbele SA, Egger M. Smoking and health promotion in Nazi Germany. *J Epidemiol Community Health*. 1994;48(3):220-223. doi:10.1136/jech.48.3.220
 24. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(1):82-86. doi:10.1038/35094091
 25. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyons, France: IARC; 1986:38.
 26. United States Surgeon General. Reducing the health consequences of smoking. Twenty-five years of progress. Rockville, MD: Dept Health Hum Serv USPHS; 1989.

27. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* (1978). 1978;32(4):303-313. doi:10.1136/jech.32.4.303
28. Mackay J, Crofton J. Tobacco and the developing world. *Br Med Bull*. 1996;52(1):206-221. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011527
29. National Research Council (US) Committee on Passive Smoking. Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects. *Natl Acad Press*. 1986;209-11.
30. Centers for Disease Control (CDC). Discomfort from environmental tobacco smoke among employees at worksites with minimal smoking restrictions--United States, 1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41(20):351-354.
31. Overpeck MD, Moss AJ. Children's exposure to environmental cigarette smoke before and after birth. Health of our nation's children, United States, 1988. *Adv Data*. 1991;(202):1-11. doi:10.1037/e608762007-001
32. Brenner H, Mielck A. Children's exposure to parental smoking in West Germany. *Int J Epidemiol*. 1993;22(5):818-823. doi:10.1093/ije/22.5.818
33. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6259):183-185. doi:10.1136/bmj.282.6259.183
34. Stayner LT, Dankovic DA, Lemen RA. Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk: a review of the amphibole hypothesis. *Am J Public Health*. 1996;86(2):179-186. doi:10.2105/ajph.86.2.179
35. Harington JS, McGlashan ND. South African asbestos: production, exports, and destinations, 1959-1993. *Am J Ind Med*. 1998;33(4):321-326. doi:10.1002/(sici)1097-0274(199804)33:4<321::aid-ajim2>3.0.co;2-x
36. Pigg BJ. The uses of chrysotile. *Ann Occup Hyg*. 1994;38(4):453-408. doi:10.1093/annhyg/38.4.453
37. Shukla AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *AIMS Med Sci*. 2022;9(2):14.

ARTICOLE PUBLICATE ÎN REVISTE DE SPECIALITATE

1. **Vlăsceanu S**, Mahler B, Marghescu AȘ, et al. The Nine-Year Survival of Patients Operated for Non-Small-Cell Lung Carcinoma in a Tertiary Centre: The Impact of the Tumour Stage and Other Patient-Related Parameters. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(3):415. Published 2024 Feb 28. doi:10.3390/medicina60030415

Link articol: <https://www.mdpi.com/2696554>, Factor de impact la momentul publicării: 2,4

2. Marghescu AȘ, **Vlăsceanu S**, Preda M, et al. Navigating the Maze: Exploring Non-Oncological Complexities in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(10):1903. Published 2024 May 16. doi:10.3390/cancers16101903

Link articol: <https://www.mdpi.com/2792156>, Factor de impact la momentul publicării: 4,5

3. Stoichita A, **Vlăsceanu S**, Ghita M, Mahler B, et al. Imagistic Findings Using Artificial Intelligence in Vaccinated versus Unvaccinated SARS-CoV-2-Positive Patients Receiving In-Care Treatment at a Tertiary Lung Hospital. *J Clin Med*. 2023;12(22):7115. Published 2023 Nov 15. doi:10.3390/jcm12227115

Link articol: <https://www.mdpi.com/2561676>, Factor de impact la momentul publicării: 3

4. Petreanu CA, **Vlăsceanu S**, Zaharia D, et al. Spontaneous Pulmonary Hematoma: Case Report of a Giant Post-COVID-19 Hematoma and Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(4):527. Published 2023 Feb 10. doi:10.3390/healthcare11040527

Link articol: <https://www.mdpi.com/2128934>, Factor de impact la momentul publicării: 2,4

5. **Vlăsceanu S**, Bobocea A, Petreanu CA, et al. Pulmonary Crohn's Disease or Crohn's Disease with Lung Sarcoidosis? A Case Report and Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(11):2267. Published 2022 Nov 11. doi:10.3390/healthcare10112267

Link articol: <https://www.mdpi.com/1940764>, Factor de impact la momentul publicării: 2,8

6. Angela Ștefania Marghescu; **Silviu Vlăsceanu** et al. The Impact Of the SARS-COV-2 Pandemic On the Diagnosis of LUNG CANCER pateients Link articol: <https://acrobat.adobe.com/id/urn:aaid:sc:EU:bdc1be07-c2ee-4765-a7a1-dd669defb4fd>,

DOI: <https://doi.org/10.2478/inmed-2024-0274>, *Internal Medicine* 2024 vol. XXI No. 1 - www.srmi.ro 10.2478/inmed-2024-0274