

CANCERUL BRONHOPULMONAR

A. Factori de risc:

- fumatul - cel mai important factor de risc, incriminat în aprox. 90% din cazurile de CBP
- expunere profesională la azbest, radon
- expunere la radiații
- antecedente heredo-colaterale de neoplasm bronho-pulmonar la rudele de gradul I

B. Simptomatologie:

Majoritatea pacienților prezintă simptome la momentul diagnosticului.

- Simptome/semne ale afecțiunii pulmonare: tuse +/- expectorație, dispnee, hemoptizie, durere toracică, infecții recurente, wheezing, stridor.
! Semn de alarmă : schimbarea caracterului tusei la un fumător, tușitor cronic.
- Simptome/semne ale extensiei regionale (intratoracice):
 - pleurezie: MV absent, matitate percutorie
 - pericardită: zgomote cardiace asurzite
 - afectare neurologică:
 - voce răgușită, bitonală prin compresiunea nervului laringeu recurent
 - diafragm ascensionat prin compresiunea nervului frenic (paralizie frenică)
 - afectarea plexului brahial prin compresiune (tumoră la nivelul apexului pulmonar) – sindrom Pancoast: durere la nivelul membrului superior
 - obstrucție/compresiune:
 - traheală - dispnee, disfonie
 - esofagiană - disfagie
 - sindrom de compresiune mediastinală cu sindrom de venă cavă superioară - edem în pelerină, cefalee, vertij, turgescență jugulară; reprezintă o urgență oncologică – depletive (Furosemid, Manitol), corticoterapie (Dexametazonă), iradiere externă de urgență
- Simptome/semne ale diseminării la distanță:
 - osoase: dureri (mai frecvent: coaste, coloană vertebrală, pelvis), fracturi patologice
 - hepatice: durere, icter, probe biologice hepatice anormale, hepatomegalie
 - cerebrale: cefalee, grețuri, vărsături, tulburări de echilibru și de vedere, stare confuzională, convulsii, deficite motorii/senzoriale
- Sindroame paraneoplazice:
 - Endocrine:

- hipercalcemie (în absența M1oss)
- hiponatremie: secreție inadecvată de ADH - hormon antidiuretic
- sindrom Cushing: secreție inadecvată de ACTH
- Musculo-scheletale: osteoartropatie hipertrofică, dermatomiozită, hipocratism digital
- Hematologice: anemie, poliglobulie, trombocitoză, trombocitopenie, granulocitoză, granulocitopenie, coagulopatii – CID
- Vasculare: tromboflebită migratorie - semnul Trousseau
- Neurologice:
 - sindrom Eaton-Lambert - miastenie
 - polineuropatie periferică paraneoplazică
- Cutanate: acanthozis nigricans
- Sistemice: anorexie, cașexie, febră, imunodeficiențe

C. Diagnostic și evaluarea extensiei reale a bolii

- Examen clinic general cu evaluarea tabloului clinic, prezența simptomelor și semnelor de boală, prezența comorbidităților, status de performanță – ECOG sau WHO
 - auscultația pulmonară: MV abolit/diminuat, stridor, wheezing
 - semne de compresiune mediastinală (tumoră/bloc adenopatic de mari dimensiuni)
 - semne ale diseminării la distanță (ficat, oase, creier), semne de afectare neurologică
- Status biologic: HLG, uree, creatinină, glicemie, GOT, GPT, GGT, FAL, LDH, BT, VSH, fibrinogen, CRP, examen sumar de urină
- Radiografie toracică
- **CT torace + abdomen superior**: evaluarea formațiunii tumorale, extensiei loco-regionale și la distanță
- **Bronhoscopia** – procedură invazivă, necesară pentru confirmarea diagnosticului prin recoltarea de biopsie de la nivelul tumorii primare endobronșice
- **Puncție biopsie trans-toracică CT ghidată** – pentru tumorile cu localizare periferică, ce nu pot fi biopsiate prin bronhoscopie
- **Mediastinoscopia** – necesară uneori pentru confirmarea invaziei la nivelul ganglionilor mediastinali sau ca metodă de diagnostic pozitiv în cazul în care bronhoscopia nu poate ajunge la tumora primară
- Pleuroscopia – pentru confirmarea determinărilor secundare pleurale
- Toracoscopia – pentru formațiuni tumorale pentru care bronhoscopia sau alte metode diagnostice invazive nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului pozitiv
- Markerii tumorali: **CEA, CYFRA 21-1, NSE** (enolaza neuron specifică), **SCC** (squamous cell carcinoma)
- Citologie din lichidul pleural, citologie din spută
- **Teste funcționale respiratorii**
- CT/RMN cerebral dacă există suspiciune de M1_{BRA} sau histologie cu celula mică
- Scintigrafie osoasă dacă există suspiciune de M1oss
- PET-CT: în CBP cu celulă mică, preoperator, dacă se suspicionează boală limitată și se ia în considerare intervenția chirurgicală

D. Clasificare histopatologică:

- ◆ Cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC) – 80-85%
 - **adenocarcinom:** papilar, acinar, mucinos, bronhiolo-alveolar
 - **carcinom scuamos: epidermoid**, cu celule fusiforme
 - carcinom cu celule mari (anaplazic)
 - carcinom adeno-scuamos
- ◆ Cancer bronho-pulmonar micro-celular (SCLC) – 10-15%: celule mici, în boabe de ovăz

E. Istoria naturală – mecanisme de diseminare

- creștere locală
- diseminare endobronșică --> metastaze în plămânul controlateral
- invazia ganglionilor loco-regionali: hilari, mediastinali, supraclaviculari
- diseminare la distanță pe cale hematogenă: pulmonar/pleural, hepatic, suprarenalian, osos, cerebral

F. Stadializarea TNM

T (tumora primară)

Tx - tumora primară nu poate fi evaluată

T0 - fără evidența tumorii primare

Tis - carcinom in situ

T1 - tumoră ≤ 3 cm, **înconjurată de parenchim pulmonar sau pleură viscerală și fără invazie în bronhia principală**

T1a - tumoră mai mică de 2 cm în diametrul maxim

T1b - tumoră între 2 și 3 cm în diametrul maxim

T2 - tumoră **între 3 și 7 cm** sau tumoră cu una din următoarele trăsături: **invadează bronhia principală la ≥ 2 cm de carină**, invadează **pleura viscerală**, este asociată cu **atelectazie/pneumonită obstructivă**, care se extinde până în regiunea hilară, **dar nu cuprinde întregul plămân**

T2a - tumoră între 3 și 5 cm în diametrul maxim

T2b - tumoră între 5 și 7 cm în diametrul maxim

T3 - tumoră **mai mare de 7 cm** sau tumoră care **invadează** direct una din următoarele structuri: **peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal** sau tumorile în **bronhia principală la mai puțin de 2 cm distal de carină** dar fără invazia carinei sau asociată cu **atelectazie sau pneumonită obstructivă a întregului plămân**

T4 - tumoră de orice dimensiune care invadează direct oricare din următoarele: **mediastinul, inima, marile vase, traheea, esofagul, corpii vertebrali, carina;** sau **noduli tumorali separați în lobi pulmonari ipsilaterali**

N (adenopatiile loco-regionale)

Nx - ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0 - fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 - metastaze în ganglionii peribronșici ipsilaterali și/sau hilari ipsilaterali și ganglionii intrapulmonari inclusiv invazia prin extensie directă a tumorii primare

N2 - metastaze în ganglionii mediastinali ipsilaterali și/sau subcarinari

N3 - metastaze în ganglionii mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, ipsilaterali sau controlaterali scalenici sau supraclaviculari

M (metastazele la distanță)

Mx - metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M0 - metastaze la distanță absente

M1 - metastaze la distanță prezente

M1a- noduli tumorali separați în **lob controlateral** sau tumoră cu **noduli pleurali** sau **pleurezie malignă** sau **pericardită**

M1b- metastaze la distanță

pTNM Clasificarea patologică - categoriile pT, pN și pM corespund categoriilor T, N și M clinice.

pNo – examinarea histologică după limfadenectomie va include **≥6 ganglioni** hilari și mediastinali.

Stadiul TNM

Stadiul 0 - TisNoMo

Stadiul IA - T1a,bNoMo

Stadiul IB - T2aNoMo

Stadiul IIA - T2bN1Mo, T1a,bN1Mo, T2aN1Mo

Stadiul IIB - T2bN1Mo, T3NoMo

Stadiul IIIA - T1a,b N2Mo, T3N1,2 Mo, T4N2Mo

Stadiul IIIB - T4N2Mo , orice T N3Mo

Stadiul IV orice T orice N M1

G. Principii terapeutice:

!!! Decizia terapeutică se va lua în urma întrunirii comisei multidisciplinare de diagnostic și tratament, după efectuarea tuturor investigațiilor necesare pentru stadializarea corectă.

I. Carcinomul bronho-pulmonar microcelular

- Localizare de regulă centrală, centro-hilară
- 10% debutează cu sindrom de compresiune mediastinală
- Evoluție clinică agresivă, dezvoltare rapidă, diagnostic frecvent în stadii inoperabile sau metastatice
- Netrat - supraviețuire foarte redusă: 12-15 săptăm. în stadii localizate, 6-9 săptăm. în stadii avansate

- Sensibil la chimioterapie și radioterapie

- **Stadiile inițiale I, IIA (T1,2No)**

- **Mediastinoscopie** pentru evaluarea statusului nodulilor limfatici mediastinali
- Dacă este **negativă** și pacientul are **status bun de performanță**, este indicată **interventia chirurgicală**: lobectomie cu limfadenectomie mediastinală sau sampling, urmată de:
- **Polichimioterapie adjuvantă** 4 cicluri Etoposid + săruri de platină (Cisplatin/Carboplatin) sau
- **Radio-chimioterapie concomitentă** dacă se decelează noduli limfatici pozitivi pentru invazie tumorală la ex. HP (**N+**)
- Iradiere cerebrală profilactică?

- **Stadiile IIB-IIIB**

- **Chimio-radioterapie concomitentă**
 - Polichimioterapie: **Etoposid + Cisplatin/Carboplatin** la interval de 21 zile
 - **Iradiere externă** doză totală (DT) între 45-70 Gy
- Secvențial: polichimioterapie + radioterapie
- **Radioterapie profilactică a craniului**: dacă există remisiune completă dovedită imagistic: DT = 30 Gy/10 Fr/cutie craniană

- **Stadiul IV (colecție pleurală/pericardică/metastaze în plămânul controlateral/metastaze la distanță)**

- **Polichimoterapie paliativă**: Etoposid + Cisplatin x 6 secvențe
- **Radioterapie paliativă**
 - tumoră primară +/- mediastin DT = 30 Gy/10 Fr – scop antialgic, hemostatic
 - mediastin DT = 12 Gy/3 Fr în scop decompresiv (sindrom de compresiune mediastinală - frecvent)
 - cutie craniană dacă există metastaze cerebrale, DT = 30 Gy/10 Fr
- Terapie de linia II: Topotecan +/- săruri de platină
- **Best supportive care** pentru pacienții cu status de performanță depreciat

II. Cancerul bronho-pulmonar non-microcelular

- **Stadii localizate (I-II)**

- Prognostic favorabil, operabile
- **Chirurgie**: segmentectomie/lobectomie cu limfadenectomie mediastinală sau pneumectomie radicală cu limfadenectomie mediastinală
- Tratament adjuvant în funcție de stadiul bolii (IB și II), margini de rezecție pozitive/negative și prezenta factorilor de prognostic negativ
- **Radioterapie adjuvantă** (pT2N0, margini de rezecție pozitive) DT = 60 Gy/30 Fr
- **Polichimioterapie adjuvantă** în std IB și II x 4/6 secvențe

- carcinom scuamos (epidermoid): **Gemcitabină** (ziua 1 + ziua 8, 15) + **Cisplatin** (ziua 1) la interval de 28 de zile
- adenocarcinom: **Paclitaxel + Cisplatin** la 21 zile
- funcție pulmonară alterată sau status de performanță scăzut: **Vinorelbină** (z1 + z 8, 15) + **Cisplatin** (z1) la 28 zile

Dacă bolnavul prezintă contraindicații medicale pentru chirurgie se va efectua radio-chimioterapie concomitentă sau secvențială.

- **Stadiile local-avansate IIIA și IIIB**

Stadiul IIIA – limita operabilității

- **Polichimioterapie neoadjuvantă** 2 secvențe **Gemcitabină + Cisplatin** sau **Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin**
- **Chirurgie radicală**: pneumectomie radicală + limfadenectomie mediastinală
- **Radio-chimioterapie** concomitentă sau secvențială: RTE 60 Gy/30 Fr + 6 secv. **Gemcitabină + Cisplatin** sau **Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin**

Stadiul IIIB

- **Radio-chimioterapie** concomitentă sau secvențială: RTE 60 Gy/30 Fr și **Gemcitabină + Cisplatin** sau **Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin**

- **Stadiul IV (metastatic)**

! Tratamentul este ghidat de tipul histopatologic (epidermoid/scuamos sau non-epidermoid) și de prezența mutațiilor genelor EGFR și ALK, prezența rearanjamentelor ROS1, precum și de expresia PD-L1 (programmed death-ligand 1).

1) Carcinom epidermoid

Linia I:

- PD-L1 >50% - imunoterapie: Pembrolizumab
- PD-L1 <50% - chimioterapie (CHT): dublete de platină
 - Gemcitabină + Cisplatin/Carboplatin
 - Vinorelbină + Cisplatin/Carboplatin
 - Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin

Linia II:

- imunoterapie: Pembrolizumab dacă PD-L1 >1% sau Nivolumab pentru PD-L1 negativ, dacă în linia I s-a administrat CHT
- CHT (dublete de platină) dacă în linia I s-a administrat imunoterapie

Linia III:

- monochimioterapie: Docetaxel, Vinorelbină

2) Carcinom non-epidermoid EGFR+

Linia I:

- inhibitori de tirozin-kinază: Erlotinib, Afatinib, Gefitinib sau Osimertinib dacă se detectează de la diagnostic mutația T790M

Linia II: (se recomandă testarea mutației T790M, dacă nu a fost efectuată inițial)

- T790M+: Osimertinib
- T790M-: imunoterapie cu Nivolumab (indiferent de expresia PD-L1) sau Pembrolizumab (PD-L1 >1%)
- CHT (dublete de platină)

Linia III:

- CHT:
 - ◆ Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin x 4-6 secvențe, urmat de tratament de întreținere cu Pemetrexed (până la progresie)
 - ◆ Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin +/- Bevacizumab x 4-6 secvențe, urmat de tratament de întreținere cu Bevacizumab
 - ◆ Vinorelbină + Cisplatin/Carboplatin

Linia IV:

- Pemetrexed pt. pacienții ce nu au beneficiat în linia III
- Docetaxel pt. pacienții ce au beneficiat de Pemetrexed în linia III

3) Carcinom non-epidermoid ALK+/ ROS1+

Linia I:

- Crizotinib

Linia II:

- Alectinib sau Ceritinib
- imunoterapie: Pembrolizumab dacă PD-L1 >1% sau Nivolumab dacă PD-L1 negativ

Linia III:

- imunoterapie dacă nu au beneficiat în linia II

- CHT: ♦ Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin
 - ♦ Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin +/- Bevacizumab
 - ♦ Vinorelbină + Cisplatin/Carboplatin

Linia IV:

- CHT dacă nu au beneficiat în linia III
- Pemetrexed pt. pacienții ce nu au beneficiat în linia III
- Docetaxel pt. pacienții ce au beneficiat de Pemetrexed în linia III

4) Carcinom non-epidermoid EGFR-, ALK-/ROS1-

Linia I:

- PD-L1 >50% - imunoterapie: Pembrolizumab
- PD-L1 <50% - CHT dublete de platină
 - Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin x 4-6 secvențe, urmat de întreținere cu Pemetrexed
 - Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin +/- Bevacizumab x 4-6 secvențe, urmat de întreținere cu Bevacizumab
 - Vinorelbină + Cisplatin/Carboplatin

Linia II:

- imunoterapie: Pembrolizumab dacă PD-L1 >1% sau Nivolumab pentru PD-L1 negativ dacă în linia I s-a administrat CHT
- CHT (dublete de platină) dacă în linia I s-a administrat imunoterapie

Linia III:

- monochimioterapie: Docetaxel sau Pemetrexed
- Erlotinib

! Includerea în studii clinice poate fi luată în considerare în orice moment al evoluției bolii, dacă există posibilitatea.

Regimuri de polichimioterapie paliativă:

- **Gemcitabină + Cisplatin** (CBP epidermoid)
- **Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin**
- **Pemetrexed (Alimta) + Cisplatin/Carboplatin** – adenocarcinom

Pemetrexed - antimetabolit, necesită pregătire specială: suplimentare cu acid folic zilnic, cu 7 zile înaintea tratamentului și până la 21 zile după terminare și vit B12 și premedicație cu Dexametazonă

- **Vinorelbină + Cisplatin**

!!! Evaluarea răspunsului terapeutic se va efectua prin investigații imagistice (CT), după 2-4 secvențe de tratament, iar schimbarea liniei terapeutice se va face în caz de progresie a bolii sub acel tratament sau toxicitate neacceptată.

! Iradiere externă paliativă locală concomitent cu chimioterapia sau secvențial.

Tratamentul metastazelor

- Metastaze osoase: bifosfonați (acid zoledronic/acid ibandronic) + iradiere externă pe zonele dureroase/cu risc de fractură
- Metastaze cerebrale: iradiere externă a cutiei craniene/iradiere Gamma Knife sau intervenție chirurgicală – metastază cerebrală unică, accesibilă intervenției chirurgicale
- Metastaze pleurale (pleurezie recurentă): toracocenteză +/- simfiză pleurală cu Tetraciclină/Bleomicină/Doxorubicină/ pudră de talc