

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**TEZĂ
DE
DOCTORAT
ROLUL BRONHOSCOPIEI
ÎN
DIAGNOSTICUL
CANCERULUI
BRONHOPULMONAR
REZUMAT**

**Conducător de Doctorat:
Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA**

**Student - Doctorand:
Lucian Gheorghe IONCICĂ**

2014

CUPRINS

STADIUL CUNOAȘTERII	3
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	4
MATERIAL ȘI METODE	4
STUDIUL CLINIC	5
STUDIUL MORFOLOGIC	5
STUDIUL CORELAȚIILOR CLINICO-MORFOLOGICE	6
CONCLUZII	6
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	8

CUVINTE CHEIE

Cancer bronhopulmonar, examen radiologic, bronhoscopie, citologie, histologie

STADIUL CUNOAȘTERII

Cancerul bronhopulmonar rămâne o afecțiune cu mortalitate crescută, supraviețuirea la 5 ani în Europa fiind de 10%, puțin superioară supraviețuirii înregistrate în țările în curs de dezvoltare unde este de 8,9%. Modelul geografic al incidenței și mortalității CBP este foarte mult influențat de expunerea anterioară la fumul de țigară, iar modelul geografic la femei reflectă diferențele în antecedentele de fumător față de modelul geografic înregistrat la bărbați. Proporția de cazuri de CBP datorate fumatului poate fi estimată prin compararea incidenței (sau mortalității) observate în diferite arii cu incidența (sau mortalitatea) preconizate pe baza ratei de nefumători.

Etiologia CBP este multifactorială însă cele mai importante cauze rămân: fumatul și poluarea mediului înconjurător.

Există o multitudine de forme histopatologice ale CBP iar în funcție de tipul celulelor neoplazice există o evoluție, un prognostic și un tratament diferit. Marea majoritate a neoplasmelor bronhopulmonare sunt carcinoame – tumori maligne ce se formează din celulele epiteliale astfel că s-au stabilit două grupe majore cu importanță clinică practică: - carcinomul cu alte tipuri de celule decât mici (NSCLC – non small cell lung carcinoma); - carcinomul cu celule mici (SCLC – small cell lung carcinoma) [Bogdan, 2008; Zander, 2008].

Aproximativ 25% din carcinoamele pulmonare sunt asimptomatice și sunt depistate accidental la un examen radiologic. Simptomele și semnele apar datorită efectelor locale ale tumorii, extinderii regionale și metastazelor având o mare diversitate în funcție de forma anatomo-clinică, tipul histologic și stadiul bolii. Manifestările clinice în cancerul bronho-pulmonar pot fi: - manifestări determinate de creșterea locală a tumorii și diseminării intratoracice; - manifestări determinate de metastazele la distanță; - simptome generale nespecifice; - sindroame paraneoplazice.

Radiografia toraco-pulmonară este explorarea inițială de rutină pentru diagnosticul CBP. În funcție de tipul tumoral există localizări și caracteristici radiologice diferite ale CBP [Zaharia et al., 2000].

În diagnosticul și stadializarea CBP, examenul computer tomografic (CT) nativ și cu substanță de contrast are un rol esențial, permițând evidențierea și delimitarea corectă a tumorii, a adenopatiilor mediastinale și a eventualelor determinări secundare tumorale [Hansell, 2003].

Există câteva localizări ale tumorilor pulmonare în care este recomandată evaluarea prin rezonanța magnetică nucleară: evaluarea tumorilor apical; invazia pericardică; evaluarea invaziei vasculare a structurilor mediastinale și a lichidului pleural în contextul existenței unei leziuni maligne pulmonare.

Examinarea PET este utilă pentru diferențierea anomaliilor focale pulmonare benigne de cele maligne: nodulii pulmonari solitari, masele pulmonare și opacitățile slab conturate; stadializarea în special a NSCLC în vederea stabilirii diagnosticului adenopatiilor mediastinale și al metastazelor extratoracice; monitorizarea post-terapeutică a pacienților cu CBP [Chuong, 2005].

Endoscopia bronșică (bronhoscopia) reprezintă examenul cheie pentru pacienții cu suspiciune de CBP, oferind o vizualizare directă a modificărilor macroscopice traheo-bronșice și posibilitatea recoltării probelor prin: aspirație, brosaj, lavaj, puncție și biopsie bronșică.

Bronhoscopia flexibilă constituie cea mai utilă investigație diagnostică în CBP permițând: detectarea leziunilor preneoplazice (displazia), neoplazice precoce (carcinom in situ și carcinom microinvaziv); stabilirea tipului histopatologic; stadializarea TNM; evaluarea extensiei și operabilității tumorii [Ulmeanu et al., 2009].

În funcție de tipul cancerului bronhopulmonar, stadializarea se realizează în mod diferit. Pentru stadializarea TNM a SCLC s-au stabilit două grupe [Collins, 2007]: stadiul limitat: se referă la boala extinsă la nivelul unei jumătăți a toracelui ce poate fi cuprinsă într-un singur câmp de radioterapie, dar se exclud neoplasmale însoțite de lichid pleural și pericardic; stadiul extins: încadrează neoplasmale care depășesc caracteristicile stadiului limitat. Stadializarea internațională pentru NSCLC este mult mai complexă ținându-se cont de cei trei factori: tumoră primară, adenopatii, metastaze la distanță.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

MATERIAL ȘI METODE

Baza de studiu a prezentei lucrări a fost constituită dintr-un lot de 541 de pacienți internați cu suspiciunea de cancer bronhopulmonar. Criteriul de includere a pacienților în lotul a fost parcurgerea algoritmului de investigație: Examen Clinic, Examen Radiologic, Examen Bronhosopic, Examen Citologic, Examen Histologic.

Materialul de studiu a fost reprezentat de două categorii de surse de date: documentele de evidență medicală ale pacienților și de material biologic uman reprezentat de frotiuri citologice și preparatele histologice obținute.

Studiul a fost unul complex, descriptiv, multidisciplinar, de tip retrospectiv, desfășurat în două mari direcții și anume: studiul clinic și studiul morfologic.

Studiul Morfologic, la rândul lui a avut două componente principale, fiecare cu câte două direcții de investigare, și anume: Studiul Imagistic care a cuprins Investigarea Radiologică și Investigarea Endoscopică bronșică și Studiul Morfopatologic care a cuprins Investigarea Citologică și Investigarea Histologică.

Parametrii investigați au fost următorii: Parametri Clinici (Evoluția temporală, Genul, Vârsta, Mediul de proveniență) și Parametri Morfologici (Localizarea tumorilor și Aspectele imagistice sugestive determinate radiologic; Aspectul morfologic al leziunilor determinat endoscopic; profilul citologic și profilul histologic determinate în cadrul explorării morfopatologice). Datele preliminare referitoare la parametrii clinici și la cei morfologici evaluați au fost introduse în tabele de baze de date din modulul Microsoft Excel din pachetul de programe Microsoft Office 2010. În măsura în care a fost posibil, au fost evaluate statistic și diferite corelații între parametrii comuni clinici și morfologici. Studiul imagistic radiologic a constat în evaluarea imaginilor obținute pe cele două incidente standard pentru examinarea radiologică pulmonară: incidența antero-posterioară și incidența laterală. Studiul endoscopic a fost efectuat la toți pacienții internați cu ajutorul unui Videobronhoscop cu dublu canal prevăzut cu pense accesorii pentru recoltare de material pentru examenele citologic și histologic. Efectuarea investigației bronhosopice a avut două obiective principale: vizualizarea aspectului macroscopic al tumorii la nivelul peretelui bronșic și prelevarea de material biologic de la nivelul formațiunii tum orale pentru examen morfologic microscopic.

Studiul morfopatologic a avut două componente: examenul citologic al materialului biologic celular prelevat în timpul examenului endoscopic pr frotiuri colorate prin metoda May Grumwald Giemsa și examenul histologic al fragmentelor de perete bronșic prelevate tot în timpul examenului endoscopic pe preparate colorate cu H-E.

Prelucrarea datelor preliminare de la cazurile introduse în baza de date a fost efectuată cu ajutorul aceluiasi modul Microsoft Excel din pachetul de programe Microsoft Office 2010 Professional. Pentru prelucrarea datelor s-au folosit modulul

Data Analysis al programului Microsoft Excel, împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel. Aparatul statistic de evaluare a cuprins: determinarea valorilor minimă și maximă a mediei aritmetice și a deviației standard, testul χ^2 și determinarea Sensitivității, Specificității și a valorilor predictive pozitive și negative. Diagramele (graficele) care ilustrează tendințele de evoluție ale diferiților parametri evaluați precum și comparațiile statistice dintre aceștia au fost executate cu ajutorul instrumentului „Graph” din modulele „Word” și „Excel” ale pachetului de programe Microsoft Office XP Professional precum și programul de tip „add on” XLSTAT 2009 pentru modulul „Excel”.

STUDIUL CLINIC

Evoluția temporală a numărului de cazuri avut o tendință descendentă de-a lungul intervalului de timp studiat. **Genul Pacienților.** S-a observat o frecvență de 8 ori mai mare la bărbați decât la femei. **Vârsta Pacienților.** Plaja de dispersie a vârstei lotului studiat a fost cuprinsă între 35 ani, vârsta celui mai tânăr pacient și 97 de ani, cât a avut cel mai în vârstă dintre pacienți, cu o vârstă medie de sub 60 de ani. **Mediul de Proveniență.** Nu a existat predilecție pentru vreunul din mediile de proveniență.

STUDIUL MORFOLOGIC

Evaluarea radiologică. Am constatat o preponderență a afectării masei pulmonare drepte față de cea stângă. Aspectele sugestive ale lotului studiat, evidențiate pe imaginile radiologice au fost următoarele: aspectul nodular, neomogen, cu limite imprecise, aspectul pneumonic, aspectul atelectatic și aspectul infiltrativ. Majoritatea cazurilor au prezentat un singur aspect caracteristic pe radiografie. **Evaluarea bronhoscopică.** Majoritatea imaginilor vizualizate endobronșic au relevat singur aspect morfologic macroscopic. De asemenea, a exista un contingent semnificativ de pacienți la care peretele bronșic nu a prezentat aspecte macroscopice evocatoare pentru o proliferare tumorală. Majoritatea modificărilor bronhoscopice unice au fost de tip infiltrativ. **Evaluarea citologică.** Aproape jumătate din frotiurile examinate au relevat aglomerări de celule epiteliale cilindrice descuamate la care s-au adăugat celule ale complexului inflamator, de regulă limfocite dar, nu de puține ori, au fost identificate, pe lângă acestea, și PMN. În puțin peste jumătate din cazuri, populația celulară a fost dominată de celule cu modificări nucleare și citoplasmice evocatoare pentru fenotipul malign. La o treime din aceste cazuri, tabloul citologic al frotiului a fost completat și de elemente celulare ale complexului inflamator. **Evaluarea histologică.** În lotul studiat am observat o predominanță netă a carcinoamelor fără celule mici, cu un procent redus de carcinoame cu celule mici. Dintre tipurile de carcinoame fără celule mici (NSCLC) cel mai frecvent întâlnit a fost adenocarcinomul. În literatura de specialitate ponderea diferitelor tipuri histologice de carcinom pulmonar prezintă variații de la studiu la studiu și de la regiune la regiune. În diferite studii bronhoscopice [Olaru et al 2013; Rabahi et al 2012; Choudhury et al 2012; Sahin and Yıldız 2011; Rawat et al 2007; Buccheri et al 1991; Koss et al 1999], carcinomul scuamos este considerat forma cea mai frecventă de carcinom bronhopulmonar. Rezultatele noastre sunt concordante cu cele comunicate de alți autori care raportează că în USA, Japona și majoritatea țărilor vest europene adenocarcinomul este cea mai frecventă formă de neoplazie malignă pulmonară, și se situează pe locul al II-lea, după carcinomul scuamos, în țările est europene (Graficul 9.16) [Kenfield et al 2008; Riquet et al 2006;

Subramanian and Govindan 2007]. Trebuie de asemenea subliniată în final, existența contingentului mai mult decât semnificativ de cazuri (aproape jumătate) la care tabloul histologic al piesei de biopsie nu a conținut elemente celulare de proliferare malignă ci numai prezența unui infiltrat inflamator la nivelul mucoasei bronșice.

STUDIUL CORELAȚIILOR CLINICO-MORFOLOGICE

În majoritatea covârșitoare a cazurilor algoritmul de diagnostic imagistic – morfologic a fost parcurs complet, adică la fiecare pacient au putut fi efectuați toți pașii și anume: investigarea radiologică în primul pas care a fost urmată de efectuarea bronhoscopiei, timp în care s-a putut realiza în primul rând evaluarea directă macroscopică a leziunilor iar, în al doilea rând, s-a putut preleva material biologic atât pentru examenul morfologic citologic cât și pentru examenul morfologic histologic.

Dintre corelațiile între rezultatele diferitelor tehnici de investigare **radiografia** s-a corelat cu localizarea tumorilor, cu rezultatele examenului citologic și cu rezultatele examenului histopatologic. Acest examen a prezentat însă o specificitate redusă și o valoare predictivă pozitivă mai scăzută datorită amplasării tumorii, fie plasată în vecinătatea bronșiei pe care a comprimat-o fie invazivă parțial în peretele bronșic din afară, pe care l-a infiltrat sau a determinat reacție inflamatorie la frontul de invazie, nu a ajuns până la nivelul mucoasei pentru a fi "interceptată" de pensa de biopsie. De asemenea, a existat și un număr redus de cazuri la care tumora probabil situată la nivelul peretelui bronșic și aflată într-un stadiu incipient, nu a fost identificată nici de examenul radiologic și nici de examenul histopatologic al biopsiei de mucoasă. O altă corelație înalt semnificativă s-a înregistrat între rezultatele examenelor citologic și histopatologic.

Rezultatele **examenului endoscopic** s-au corelat cu localizarea tumorii, cu rezultatele examenului radiologic și cu rezultatele examenelor citologic și histologic. Examenul endoscopic a prezentat o valoare predictivă negativă foarte ridicată, semnalând capacitatea examenului endoscopic de a preziona și situațiile în care tumora nu a ajuns până la nivelul mucoasei bronșice. De asemenea, specificitatea și valoarea predictivă pozitivă au fost mai mari decât la examenul radiologic, datorită concordanței mai mari între examenul endoscopic și cel histologic.

CONCLUZII

Studiul nostru a condus la următoarele concluzii:

Profilul clinic al pacienților incluși în studiu este cel al unui bărbat, de regulă, cu vârsta puțin sub 60 de ani, provenind în egală măsură din mediile rural și urban.

Analiza comparativă statistică a celor trei parametri clinici nu scos în evidență particularități ale distribuției tumorilor pulmonare în funcție de fiecare dintre ei influențate de ceilalți.

Algoritmul de diagnostic complementar examenului clinic, alcătuit din metodele de investigare imagistică radiologică și endoscopică și metodele de investigare microscopică citologică și histologică a fost parcurs complet în majoritatea covârșitoare a cazurilor, excepție făcând un număr foarte redus de cazuri la care contraindicațiile sau incidentele apărute în timpul investigării endoscopice nu au permis recoltarea de material biologic pentru examenul citologic sau cel histologic.

Rezultatele investigații radiologice, primul pas din algoritmul complementar, s-au corelat cu localizarea tumorii dar, mai ales, cu rezultatele examenului citologic și ale examenului histologic pe piesa de biopsie bronșică recoltată.

Specificitatea și Valoarea Predictivă Pozitivă a examenului radiologic comparativ cu rezultatele examenului histologic, au fost, redusă și respectiv mai scăzută, datorită particularităților de amplasare ale tumorilor studiate care fie nu au ajuns până la nivelul mucoasei pentru a fi "interceptate" de pensa de biopsie deoarece fie au fost situate în vecinătatea bronșiei pe care a comprimat-o fie au invadat parțial peretele bronșic din afară, infiltrându-l sau determinând reacție inflamatorie la frontul de invazie, sau nu au fost identificate nici radiologic și nici histopatologic deoarece s-au aflat într-un stadiu incipient de dezvoltare strict la nivelul peretelui bronșic.

Examele Citologic și Histopatologic au arătat un nivel foarte ridicat de concordanță, semnalând fie prezența tumorii fie reacția inflamatorie dezvoltată în mucoasa bronșică adiacentă tumorii.

În sfârșit, examenul Endoscopic, care a constituit al doilea pas în algoritmul de investigație, a avut rezultate care s-au corelat semnificativ cu localizarea tumorilor dar, cel mai important, care s-au corelat înalt semnificativ cu rezultatele celorlalte metode de investigație din cadrul algoritmului.

Specificitatea și Valoarea Predictivă Pozitivă raportate la rezultatele examenului histologic au fost mai mari decât cele ale examenului Radiologic datorită numărului mai mare de cazuri la care tumora nu a reușit să ajungă la nivelul mucoasei pentru a fi interceptată de pensa de biopsie și, respectiv, datorită concordanței mai mari cu examenul histologic. Merită de asemenea relevată Valoarea Predictivă Negativă foarte ridicată care scoate în evidență capacitatea examenului endoscopic de a preziona și situațiile în care tumora nu a ajuns până la nivelul mucoasei bronșice.

Astfel, examenul Endoscopic își demonstrează atât locul cât și utilitatea în cadrul algoritmului de investigație complementară a pacientului cu cancer bronhopulmonar, el constituind o etapă cheie în cardul acestuia, fiind un adevărat pivot între evaluarea imagistică și cea microscopică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bogdan MA. Pneumologie. Editura Universitara "Carol Davila" Bucuresti 2008
2. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS, Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. A review of 1,045 bronchoscopic examinations. *Chest*, 1991;99(4):809-814
3. Chuong Bui, Barry L. Shulki. The place for PET: The Online Handbook for Referring Physicians and Imagers, Medscape, 2005
4. Choudhury M, Singh S, Agarwal S, Efficacy of Bronchial Brush Cytology and Bronchial Washings in Diagnosis of Non Neoplastic and Neoplastic Bronchopulmonary Lesions, *Turk Patoloji Derg* 2012, 28:142-146
5. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *American Family Physician (American Academy of Family Physicians)* 2007;75 (1): 56–63.
6. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA, Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients, *Am J Surg Pathol*, 1999, 23:1514-1526
7. Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008; 17 (3): 198–204.
8. Olaru M, Mălăescu D, Demetrian A, Ioncică L, Stănoiu B, Drâgnei D A combined imagistic and morphological approach of lung tumors: study on 64 cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(4):1067-74
9. Rabahi MF, Alves Ferreira A, Pereira Reciputti B, de Oliveira Matos T, Alves Pinto S, Fiberoptic bronchoscopy findings in patients diagnosed with lung cancer, *J Bras Pneumol*, 2012, 38(4):445-451
10. Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C, Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping, *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6):1988–1995
11. Rawat J, Sindhvani G, Saini S, Kishore S, Kusum A, Sharma A: Usefulness and cost effectiveness of bronchial washing in diagnosing endobronchial malignancies. *Lung India*, 2007, 24:139-141
12. Sahin F, Yıldız P, Radiological, Bronchoscopic and Histopathologic Characteristics of Patients with Primary Lung Cancer in Turkey (2006-2009), *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2011, 12:1947-1952
13. Subramanian, J; Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of Clinical Oncology (American Society of Clinical Oncology)*, 2007; 25 (5): 561–570.
14. Ulmeanu R, Mihaltan FD, Cordos I, Ulmeanu DI. Actualitati in endoscopia toracica diagnostica si terapeutica. Ed. Universitara "Carol Davila", Bucuresti 2009; 197-206
15. Zaharia C, Tarlea A, Lupescu I, Georgescu S. Diagnosticul imagistic al cancerului bronhopulmonar. Editura Universal, Bucuresti, 2000; 90-158
16. Zander D, Farver C. Pulmonary pathology. Churchill Livingstone 2008