

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ  
MEDICINĂ GENERALĂ**

**Particularitățile asocierii  
Bronhopneumopatie cronică obstructivă-Neoplasm  
bronhopulmonar în funcție de severitatea BPOC  
(clasificare GOLD) și stadializarea NBP (efectuate  
prin bronhoscopie și examen CT)**

**REZUMAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. MIHĂLȚAN FLORIN**

**Student-doctorand:**

**PUȘCOIU (BĂDESCU) CAMELIA**

**BUCUREȘTI**

**2020**

## Cuprins

Abrevieri .....	3
Introducere .....	4
1. Partea generală .....	6
1.1. Bronhopneumopatia cronică obstructivă .....	6
1.1.1. Epidemiologie .....	6
1.1.2. Etiologie .....	6
1.1.3. Diagnostic pozitiv și diferențial .....	6
1.1.4. Stadializare .....	7
1.1.5. Tratament .....	7
1.1.6. Evoluție și prognostic .....	8
1.2. Neoplasmul bronhopulmonar (NBP) .....	9
1.2.1. Epidemiologie .....	9
1.2.2. Etiologie .....	9
1.2.3. Diagnostic pozitiv și diferențial .....	9
1.2.4. Stadializare .....	10
1.2.5. Tratament .....	10
1.2.6. Evoluție și prognostic .....	11
1.3. Asocierea BPOC - NBP .....	11
1.3.1. Epidemiologie .....	11
1.3.2. Etiologie .....	12
1.3.3. Diagnostic pozitiv și diferențial .....	11
1.3.4. Stadializare .....	12
1.3.5. Tratament .....	13
1.3.6. Evoluție și prognostic .....	13
2. Partea specială .....	14
2.1. Ipoteza de lucru .....	14
2.2. Obiectivele cercetării .....	17

2.3. Material și metode de studiu .....	18
2.4. Discuții. Contribuții personale .....	20
2.5. Concluzii .....	28
Bibliografie selectivă .....	29

## **Abrevieri:**

ADK – adenocarcinom

ADN – acid dezoxiribonucleic

AF – autofluorescență

APP – antecedente pleuro-pulmonare

BPOC – bronhopneumopatie cronică obstructivă

CAT™ - COPD Assessment Test

CIS – carcinom in situ

CT – computer tomografie

CVF – capacitate vitală forțată

DZ – diabet zaharat

EBUS – endobronchial ultrasound ( ecografie endobronsica )

EKG – electrocardiogramă

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

LA – lumina albă

LBA – lavaj bronhioloalveolar

mMRC – chestionar modificat după British Medical Research Council

NBP – neoplasm bronho-pulmonar

TBC - tuberculoză

TNM – clasificare în funcție de volumul tumoral, prezența adenopatiilor și metastazelor

VEMS – volumul expirator maxim în prima secundă

## INTRODUCERE

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o boală a căilor aeriene mici, progresivă și parțial reversibilă, care se datorează inflamației cronice. Lumenul bronhiilor se micșorează datorită hipertrofiei fibrei musculare netede și, în plus, apare hipersecreția de mucus secundar creșterii în dimensiuni a glandelor submucoase. Clinic, pacientul resimte dispnee la eforturi variabile și expectorație mucoasă sau muco-purulentă cronică.

Considerată de-a lungul timpului o boală a persoanelor cu predispoziție familială și expuse anumitor noxe, ulterior, odată cu creșterea consumului de tutun, acesta a fost factorul etiologic cel mai studiat și apreciat în continuare a fi pe primul loc în etiologia bolii. Odată cu apariția poluării industriale, frecvența bolii a cunoscut o nouă creștere importantă.

Pe de altă parte, neoplasmul bronhopulmonar ( NBP ), a cunoscut o creștere a incidenței la nivel mondial, accelerată în ultimele decenii. Este o afecțiune a cărei etiologie este comună cu cea a BPOC, chiar se consideră că BPOC este un factor de risc important pentru NBP.

Atât BPOC cât și NBP sunt afecțiuni cronice, cu rata crescută a mortalității și, invalidante pentru sistemele sanitare, prin costul ridicat al tratamentului, mai ales în stadiile avansate.

Sistemele de prevenție și diagnosticul precoce devin tot mai importante pentru scăderea morbidității și mortalității și, pentru reducerea costurilor aferente tratării acestor boli.

Obiectivul principal al acestui studiu este reprezentat de un interes extrem de actual și în același timp foarte important pentru scăderea mortalității neoplazice: depistarea leziunilor minim invazive ale mucoasei bronșice la pacienții cu BPOC.

Leziunile incipiente ( displazice ) de la nivelul mucoasei bronșice, pot fi diagnosticate cu ajutorul bronhoscopiei cu autofluorescență, acolo unde bronhoscopia standard nu le vizualizează.

Modificările displazice ale epiteliului respirator presupun patru grade de evoluție: displazie ușoară, moderată și displazie de grad înalt (severă sau carcinom în situ). Evoluția către carcinom invaziv este mult mai probabilă pentru displazia severă sau neoplasmul în situ.

Astfel, evaluarea endoscopică a leziunilor preneoplazice devine în acest moment o procedură esențială pentru diagnosticul precoce al neoplasmului bronho-pulmonar.

Bronhoscopia cu autofluorescență folosește lumina albastră și poate identifica leziunile precoce ( displazice sau minim invazive ) de mucoasă. Sensibilitatea acestei tehnici crește

când este folosită împreună cu bronhoscopia în lumina standard și, poate aduce informații valoroase atât pentru stadializare cât și pentru conduita terapeutică.

Lucrarea de față își dorește aducerea în prim plan a necesității efectuării diagnosticului precoce a NBP prin tehnici noi, folosite cu succes și în alte țări.

# 1. PARTEA GENERALĂ

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

### 1.1. Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC)

#### 1.1.1. Epidemiologie

În prezent, BPOC este o problemă de sănătate publică. Prevalența sa în creștere, poate fi de cel puțin 2 ori mai mare decât se raportează<sup>1</sup>, datorită bolii subdiagnosticate și a celei apărute la nefumători. Se estimează ca până în 2030, BPOC va fi a 3-a cauză de mortalitate după infarctul miocardic și boala cerebro-vasculară.

#### 1.1.2. Etiologie

Fumatul este cel mai cunoscut și studiat factor ce determină apariția BPOC dar ~ 20 % din pacienții cu BPOC sunt nefumători<sup>2</sup>.

În plus, prezența poluării in-door și a celei out-door a fost asociată cu creșterea prevalenței BPOC. Mai mult, fumătorii prezintă un risc adițional crescut pentru dezvoltarea bolii, atunci sunt expuși altor noxe respiratorii<sup>3</sup>.

#### 1.1.3. Diagnostic pozitiv și diferențial

Funcția pulmonară maximă a unui tanar sănătos și nefumător, se menține pentru aproximativ 10 ani, după care începe un ușor declin de ~ 4-5 ml/an la persoanele nefumătoare și ~10 ml/an la cei fumători sau expuși la alte toxice<sup>4</sup>.

Spirometria este investigația principală ce pune diagnosticul pacienților cu BPOC și care prezintă dispnee variabilă și/sau tuse însoțită de expectorație mucoasă sau mucopurulentă.

Diagnosticul pozitiv urmărește cuantificarea gradului obstrucției, prezența și gravitatea simptomelor împreună cu istoricul de exacerbări.

BPOC se împarte în patru stadii, ultimul fiind și cel mai sever. Incluziunea în una din grupele de risc este posibilă după ce pacientul răspunde la două chestionare (mMRC și CAT) ce vizează starea de sănătate actuală, gradul dispneei dar și frecvența exacerbărilor ce au necesitat internare în ultimul an<sup>5</sup>.

Simptomele întâlnite în BPOC, pot fi comune și altor afecțiuni, de unde și necesitatea efectuării diagnosticului diferențial.

Cea mai întâlnită este astmul bronșic. Spre deosebire de BPOC, spirometria în astmul bronșic evidențiază obstrucția bronșică cu răspuns la bronhodilatator. În acest caz, valoarea VEMS postbronhodilatator pune diagnosticul; acesta crește cu cel puțin 12 % sau 200 ml față de examinarea prebronhodilatator. Altă afecțiune asemănătoare simptomatic cu BPOC este bronșiectazia. În acest caz computer-tomografia precizează diagnosticul. Tuberculoza, insuficiență cardiacă congestivă, bronșiolita obliterantă sau panbronșiolita difuză sunt alte afecțiuni frecvente ce trebuie investigate prin analize specifice atunci când evaluăm un pacient cu suspiciunea de BPOC.

#### **1.1.4. Stadializare**

Pentru a beneficia de tratament bronhodilatator adaptat, un pacient cu BPOC trebuie stadializat și inclus într-una din clasele de risc, în funcție de istoricul de exacerbări.

Gradul obstrucției bronșice împarte BPOC în 4 stadii, în prezența raportului VEMS/CVF < 0,70 care confirmă o limitare persistentă a fluxului de aer:

- Obstrucție ușoară – stadiul I:  $VEMS \geq 80\%$  din valoarea prezisă
- Obstrucție moderată – stadiul II:  $50\% \leq VEMS < 80\%$  din valoarea prezisă
- Obstrucție severă – stadiul III :  $30\% \leq VEMS < 50\%$  din valoarea prezisă
- Obstrucție foarte severă – stadiul IV:  $VEMS < 30\%$  din valoarea prezisă

În funcție de punctajul obținut la testele mMRC și CAT, de valoarea VEMS și de istoricul de exacerbări, pacientul va fi încadrat într-o clasă de risc astfel: pentru mMRC 0-1 și CAT < 10 se încadrează în clasa de risc A sau C ( funcție de exacerbări ) iar pentru mMRC  $\geq 2$  și CAT  $\geq 10$ , pacientul va fi încadrat în una din clasele B sau D (funcție de exacerbări).

#### **1.1.5. Tratament**

Tratamentul în BPOC prezintă câteva aspecte. Prevenția este primul pas la pacienții nou diagnosticați. Renunțarea la fumat și ieșirea din mediul cu noxe sunt atitudini utile când sunt instituite cât mai precoce posibil. Prevenția ajută la încetinirea degradării funcționale în special când pacientul abordează un stil de viață sănătos și acceptă tratamentul bronhodilatator. Profilaxia infecțiilor include vaccinarea anuală antigripală, vaccinarea anti-

Haemophilus și vaccinarea antipneumococică. Reabilitarea respiratorie și oxigeno-terapia sunt alte intervenții utile la pacienții selectați.

Terapia se poate administra pe cale inhalatorie sau sistemică ( în timpul exacerbărilor). Dispozitivele pentru administrarea inhalatorie a medicației, au suferit îmbunătățiri considerabile în ultimii ani pentru a veni în folosul pacienților și pentru o aderență mai bună la tratament.

Terapia bronhodilatatorie oferă pacientului controlul simptomelor, frecvenței și severității exacerbărilor și îmbunătățește toleranța la efort.

Există 2 mari clase de bronhodilatatorii inhalatoare, cu efect pe o perioadă de timp variabilă:  $\beta$ 2-agoniștii și anticolinergicele. Împreună cu acestea, se pot asocia corticosteroizii pe cale inhalatorie sau sistemică, în funcție de necesități. Deasemenea, indiferent de stadiul bolii, terapia cronică cu agenți antioxidanți este de preferat înaintea agenților mucolitici<sup>6</sup>.

#### **1.1.6. Evoluție și prognostic**

BPOC este o afecțiune endemică, ce afectează persoanele în special după vârstă de 40 ani. Aceasta, prezintă morbiditate și mortalitate în creștere în ultimul deceniu.

Evoluția și prognosticul pacienților cu BPOC sunt dificil de estimat deoarece efectele tratamentului depind de factori ce nu pot fi controlați în totalitate. Acești factori se referă la pacient dar și la sistemele conexe stării de sănătate a unei populații și, se completează reciproc.

Progresia BPOC este un proces heterogen care variază de la individ la individ, în funcție de interacțiunea dintre factorul genetic și expunerea profesională sau habituală la noxe respiratorii<sup>7</sup>

În ciuda tratamentului adaptat și a tehnicilor noninvazive de tratament, prognosticul bolii rămâne rezervat pe o perioadă medie și lungă de timp.

## **1.2. Neoplasmul bronho-pulmonar ( NBP )**

### **1.2.1. Epidemiologie**

Incidența NBP a cunoscut o expansiune rapidă în ultimele decenii la nivel global. Aceasta variază cu consumul de tutun dar și cu calitatea aerului<sup>8</sup>.

NBP este a doua cea mai frecventă neoplazie în lume, după cancerul de prostată la bărbați și cel de san la femei<sup>9</sup>.

În România nu există un registru național pentru NBP. În țara noastră, incidența este inclusă în cea a Europei de sud-est și se calculează extrapolând incidența din zonele învecinate.

### **1.2.2. Etilogie**

Expunerea la fumul de țigară sau alte noxe respiratorii ( in-door, out-door ), reprezintă cauzele principale pentru dezvoltarea neoplasmului bronho-pulmonar. Inflamația cronică și stresul oxidativ - procese induse de diverși poluanți ajunși în țesutul pulmonar - sunt etape premergătoare dezvoltării leziunilor displazice, care pot evolua spre carcinom în situ sau neoplazie.

### **1.2.3. Diagnostic pozitiv și diferențial**

Recunoasterea NBP poate fi dificilă mai ales în stadiile precoce de boală când simptomele pot fi minime. Tusea și durerea toracică sunt cele mai întâlnite simptome, indiferent de stadiul bolii, dar mult mai frecvente în stadii tardive<sup>10</sup>.

Computer tomografia cu substanță de contrast<sup>11</sup> și bronhoscopia sunt cele mai importante investigații folosite pentru diagnosticul și stadializarea NBP.

Bronhoscopia este metoda minim invazivă ce oferă în timp real informații despre extensia leziunii, dimensiunea și localizarea procesului tumoral. Tehnicile moderne de vizualizare a mucoasei bronșice printre care se numără și bronhoscopia cu autofluorescență, pot oferi diagnosticul precoce atunci când sunt disponibile<sup>12</sup>. Sensibilitatea acestor tehnici crește când sunt folosite împreună și, aduc informații valoroase medicului curant inclusiv chirurgului toracic privitor la marginile de siguranță ale țesutului de rezecat<sup>13</sup>.

Diagnosticul diferențial al NBP este unul radiologic, dar poate fi și unul anatomo-patologic. Biopsia unei leziuni endobronșice suspect neoplazică, tranșează diagnosticul. O

serie de alte afecțiuni inflamatorii cronice, infecțioase sau tumorale benigne vor trebui excluse prin investigații țintite, inclusiv bronhoscopia.

#### 1.2.4. Stadializare

Acuratețea stadializării NBP este definitivă pentru managementul pacientului și are implicații majore pe supraviețuire. Mai mult, tratamentul chirurgical este strict legat de stadializarea bolii.

Pentru stadializare, sunt importante dimensiunea tumorii (T), afectarea ganglionilor mediastinali și hilari (N) și prezența metastazelor (M).

NBP se împarte în patru stadii, fiecare stadiu fiind subîmpărțit în funcție de dimensiunea tumorii și relația cu structurile învecinate, de implicarea ganglionară (limitată sau extinsă) și de prezența metastazelor intra- sau extratoracice<sup>14</sup>.

Folosind ultima clasificare TNM ( a 8-a ), începând cu stadiul I până la stadiul IV, toate sunt împărțite în subcategorii ( A, B sau C – pentru stadiul III ), în funcție de dimensiunea tumorii și relația cu structurile învecinate, de implicarea ganglionară (limitată sau extinsă) și prezența metastazelor intra- sau extratoracice.

**Stadiul I** este împărțit în **IA** ( T1a/T1b/T1c, N0, M0 ) – tumora are dimensiunea sub 3 cm, fără invazie de bronșie primitivă și, **IB** ( T2a, N0, M0 ) – tumora de 3 cm până la 4 cm sau una din următoarele situații: invazia bronșiei primitive la mai puțin de 2 cm de carina, atelectazia obstructivă a întregului plămân, invazia locală a diafragmului.

**Stadiul II** este divizat în **IIA** ( T2b, N0, M0 ) – tumora între 4 cm și 5 cm sau una din situațiile descrise la stadiul I și, **IIB** ( T1/T2, N0, M0; T2, N1, M0; T3, N1, M0 ) – leziunea cu dimensiuni între 5 cm și 7 cm sau cu invazie locală de perete toracic, pericard parietal, nerv frenic ori existența unui nodul satelit în același lob.

**Stadiul III** împărțit în **IIIA** ( T4, N0, M0; T3/T4, N1, M0; T1/T2, N2, M0 ), **IIIB** ( T3/T4, N2, M0; T1/T2, N3, M0 ) și **IIIC** ( T3/T4, N3, M0 ). Acest stadiu este complex datorită heterogenității leziunilor (formațiune tumorală fără adenopatii dar cu invazia structurilor învecinate sau formațiune tumorală cu adenopatii fără invazia structurilor adiacente).

**Stadiul IV** împărțit în **IV A** ( orice T, orice N, M1a/M1b ) și **IV B** ( orice T, orice N, M1c).

### **1.2.5. Tratament**

Tratamentul cel mai eficace este cu siguranță intervenția chirurgicală în NBP. El se adresează stadiilor precoce, maximum IIIA după o atentă evaluare a echipei multi-disciplinare și obținerea unei balanțe pozitive beneficiu/risc, mai ales în acest stadiu de graniță.

Tratamentul oncologic se adresează fiecărui stadiu. Acolo unde ambele terapii (atât cea chirurgicală cât și cea oncologică) pot fi combinate, beneficiul trebuie maximizat.

Studii recente demonstrează faptul că pacienții începând cu stadiul I și până la stadiul IV au o adresabilitate tot mai scăzută pentru tratament<sup>15</sup>.

### **1.2.6. Evoluție și prognostic**

În ciuda progreselor terapeutice, prognosticul NBP rămâne rezervat, cu o rată de supraviețuire la 5 ani, ce variază în funcție de stadiul bolii la momentul diagnosticului și, care se situează între 4 și 17 %<sup>16</sup>. Din păcate, cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în stadii avansate ale bolii, când intervenția chirurgicală cu viza curativă este depășită.

## **1.3. Asocierea BPOC - NBP**

### **1.3.1. Epidemiologie**

Inflamația cronică și stresul oxidativ - modificări induse de o mare varietate de poluanți aflați în suspensie - conduc la dezvoltarea BPOC și a leziunilor displazice care pot evolua spre carcinom în situ și NBP.

Prevalența NBP este de 2,5 ori mai mare la pacienții cu BPOC – forma moderată sau severă – față de pacienții cu BPOC la risc sau cu formă ușoară de boala<sup>17</sup>.

Pacienții cu BPOC au un risc crescut pentru a dezvolta NBP dar mecanismele acestei influențe sunt încă neclare.

Multe studii demonstrează că severitatea obstrucției în BPOC reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea NBP iar timpul scurs de la diagnosticul BPOC până la boala severă, joacă un rol important în dezvoltarea NBP<sup>18</sup>.

### **1.3.2. Etiologie**

Atât în BPOC cat și în NBP, expunerea la fumul de țigară dar și la alte noxe<sup>19</sup> ( combustibilii solizi, praful din mediu, gazele ce rezultă prin procesele metabolice din sol, substanțe organice la locul de muncă sau poluarea atmosferică ), reprezintă cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea celor două afecțiuni.

În timp ce fumatul de țigarete ocupă primul loc printre cauzele de BPOC și NBP, se estimează ca unul din cinci pacienți care dezvoltă BPOC sunt nefumători. Pe de altă parte, 60% dintre pacienții cu NBP au BPOC<sup>20</sup>.

### **1.3.3. Diagnostic pozitiv și diferențial**

Cele mai frecvente simptome – și care pot fi comune celor două afecțiuni - sunt tusea, dispneea și scăderea ponderală. În prezența acestora, investigațiile cele mai importante sunt spirometria, tomografia computerizată (CT) cu substanță de contrast și bronhoscopia.

Spirometria este investigația de rutină pentru orice pacient cu afecțiune respiratorie și este indicată în orice moment, cu excepția simptomelor acute, care pot agrava starea pacientului sau pot oferi rezultate fals pozitive.

În cazul simptomelor trenante sau apariției altora noi, este indicată computer tomografia (CT) mai mult decât radiografia. Aceasta nu se practică de rutină în cazul BPOC și este esențială în cazul NBP.

Bronhoscopia cu biopsie, împreună cu tehnicile moderne de vizualizare și recoltare ( folosirea luminii albastre – autofluorescența ), pot oferi diagnostic precoce în NBP.

Bronhoscopia cu autofluorescență folosește lumina albastră și poate identifica leziunile displazice sau minim invazive de mucoasă.

### **1.3.4. Stadializare**

Stadiile avansate ale BPOC uneori nu permit obținerea rezultatului histopatologic chiar dacă se fac eforturi pentru îmbunătățirea funcției pulmonare prin tratament bronhodilatator maximal. Pe de altă parte, stadiile depășite chirurgicale ale NBP (IIIB și IV) nu vor putea avea acces la tratament oncologic dacă funcția pulmonară nu permite obținerea confirmării histopatologice.

Cele mai bune rezultate pe supraviețuire se obțin când stadializăm precoce atât BPOC cât și NBP, de unde necesitatea unor programe de screening adresate persoanelor aflate la risc pentru a dezvolta cele două afecțiuni.

### **1.3.5. Tratament**

Tratamentul celor două afecțiuni are un numitor comun și anume prevenția. Scăderea agresiunii cronice la nivelul aparatului respirator, conduce în mod direct la scăderea riscului apariției BPOC și NBP, cu ameliorarea rapidă a calității vieții și reducerea morbidității și mortalității pe termen mediu și lung.

Tratamentul stadiilor precoce atât a BPOC și NBP vizează fiecare afecțiune în parte.

Provocările terapeutice apar în cazul diagnosticului tardiv atât pentru BPOC sau NBP dar mai ales a pentru BPOC împreună cu NBP.

Pacienții cu NBP și BPOC au de regulă și multiple comorbidități, în special în stadii avansate, cum sunt cele cardiovasculare, metabolice și insuficiența renală, ce pot avea impact negativ în ceea ce privește atât tratamentul oncologic cât și cel chirurgical.

BPOC și comorbiditățile cardiace sunt descrise ca factori de risc independenți, ce contribuie la creșterea toxicității chimioterapicelor și influențează evoluția tratamentului oncologic.

### **1.3.6. Evoluție și prognostic**

Evoluția și prognosticul celor două afecțiuni sunt dependente de momentul diagnosticului, tipul histopatologic și de aderența la tratament.

Sunt studii care demonstrează că BPOC - în stadiile II și III Gold - este un factor de risc independent pentru supraviețuirea redusă după rezecția pentru NBP, comparativ cu pacienții cu NBP și BPOC stadiul I. În aceste cazuri, supraviețuirea pe termen lung a fost mai mică din cauza riscului crescut de recidivă<sup>21</sup>.

Prognosticul pacientului cu BPOC și NBP în stadiile III – IV este redus. Supraviețuirea scade cu o medie de ~10 luni pentru stadiul III și cu ~60% pentru stadiul IV al NBP.

## 2. PARTEA SPECIALĂ

### 2.1. Ipoteza de lucru

Diagnosticul de BPOC trebuie să fie un semnal de alarmă pentru riscul crescut de asociere a neoplasmului bronho- pulmonar;

Pe lângă evaluările funcțională și imagistică în cadrul NBP, bronhoscopia standard este cea mai importantă investigație pentru diagnosticul histo-patologic.

O metodă mai bună și care poate detecta precoce NBP, este examinarea cu ajutorul unei lumini speciale (albastră) cu care este dotat bronhoscopul flexibil.

Bronhoscopia cu lumina albastră (cu autofluorescență) este o metodă minim invazivă folosită pentru diagnosticul precoce a neoplasmului bronhopulmonar.

La examinarea în lumină albastră, țesuturile normale apar colorate în verde iar țesutul displazic și carcinomatous apar colorate în roșu-brun.

Bronhoscopia cu autofluorescență poate contribui la diagnosticul displaziilor severe, carcinomului în situ și carcinomului minim invaziv – aceste leziuni nefiind detectabile la bronhoscopia cu lumină albă.

### *Asocierea NBP - BPOC*

Neoplasmul bronho-pulmonar reprezintă prima dintre cauzele de deces prin neoplazii din întreaga lume, în primul rând datorită agresivității dar și stadiului tardiv în momentul diagnosticului inițial<sup>22</sup>.

Pentru pacienții cu carcinom în situ sau stadiul IA (tumora < 2 cm, fără leziuni metastatice), supraviețuirea la 5 ani ajunge la 75%<sup>23</sup>. Supraviețuirea reală la 5 ani este de fapt extrem de redusă - de 5 - 7%, deoarece 80% din pacienți sunt diagnosticați inițial cu neoplasm bronho-pulmonar inoperabil<sup>24</sup>. Așadar pacienții care beneficiază de diagnostic și tratament în stadii precoce, ar avea un prognostic mult mai bun din punctul de vedere al supraviețuirii.

Modificările displazice ale epitelului respirator presupun 4 grade de evoluție: displazie ușoară, moderată și displazie de grad înalt (severă sau carcinom în situ)..

Nu toți pacienții cu displazii endobronșice vor prezenta evoluție către neoplasm. Leziunile displazice de grad înalt se transformă malign în proporție de 40% - 83%, cu o perioadă de conversie situată între 8 și 15 ani, pe când leziunile de grad inferior (displazia ușoară și moderată) cel mai frecvent regresează<sup>25</sup>. Astfel, evaluarea endoscopică a leziunilor

preneoplazice devine în acest moment o procedură esențială pentru diagnosticul precoce al neoplasmului bronho-pulmonar.

### ***Bronhoscopia cu autofluorescență și bronhoscopia cu lumină albă***

Bronhoscopia este o procedură minim invazivă, esențială pentru diagnosticul afecțiunilor pneumologice și, în primul rând a neoplasmului bronho-pulmonar. Explorarea endoscopică aduce informații utile referitoare la sediul și tipul leziunilor, aspectul macroscopic al zonei adiacente, ghidând astfel sediul biopsiei și vizualizarea marginilor de siguranță în cazul tratamentului chirurgical. Printre metodele endoscopice de detecție precoce a leziunilor preneoplazice sau minim invazive ale epitelului respirator se regăsește bronhoscopia cu examinare în lumina specială, de culoare albastră ( autofluorescentă ).

Bronhoscopia cu autofluorescență se bazează pe următorul principiu: când țesuturile sunt stimulate de lumina albastră ( lungimea de undă cuprinsă între 380 și 440 nm ), țesuturile displazice vor fi vizualizate de culoare roșu-brun iar țesuturile normale apar colorate în verde.

Bronhoscopul cu autofluorescența folosește un fascicul laser de heliu-cadmiu (lungime de unda 380-440 nm) sau un fascicul cu xenon. Fenomenul de autofluorescență are la bază proprietatea unor substanțe numite fluorofore (triptofan, colagen, elastină și porfirine), care există în țesuturile normale în concentrație mare, acestea absorbind și emițând diferit lumina când sunt excitate de o sursă cu o anumită lungime de undă. Alterarea mucoasei bronșice presupune și scăderea concentrației fluoroforelor, conducând astfel la o luminozitate diferită față de țesuturile normale<sup>26</sup>.

Folosirea combinată a bronhoscopiei cu autofluorescență și bronhoscopiei în lumina albă, îmbunătățește sensibilitatea detectării leziunilor preneoplazice ale căilor aeriene, versus utilizarea bronhoscopiei standard<sup>27</sup>.

Dejavantajul bronhoscopiei cu autofluorescență este specificitatea redusă ( 65% ). Inflamația nespecifică sau granulomatoasă, traumele mucoasei – inclusiv biopsiile bronșice anterioare sau infecțiile, leziunile benigne, tratamentul anticoagulant oral, ingestia de droguri fotosensibilizante în ultimele 3 luni, chimioterapia locală în ultimele 6 luni, pot conduce la un rezultat fals pozitiv al examinării. Acest impediment poate fi remediat prin folosirea combinată cu bronhoscopia standard împreună cu anamneza minuțioasă, ce pot crește specificitatea detectării cancerului bronho-pulmonar până la 71- 80%<sup>28</sup> .

### ***Evoluția leziunilor preneoplazice și minim invazive***

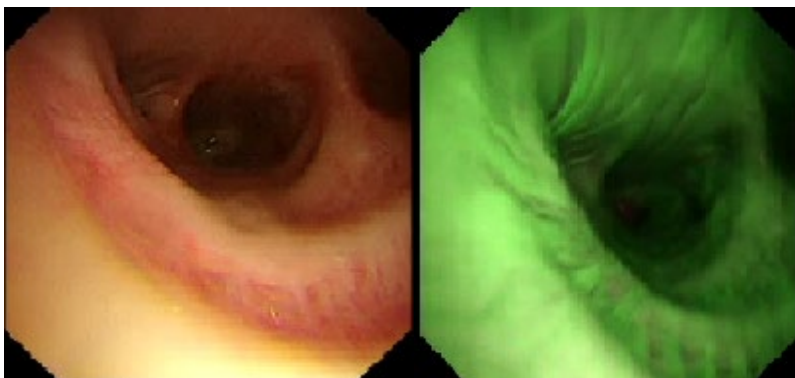
Progresele în tehnica endoscopică au îmbunătățit rata de detecție a leziunilor bronșice incipiente, asociate cu apariția neoplasmului bronho-pulmonar proximal la indivizii cu risc înalt pentru dezvoltarea modificărilor preneoplazice.

Aceste modificări au la bază metaplazia scuamoasă și pot fi evolutive, în sensul agravării în timp a severității displaziei.

Evoluția naturală a leziunilor preneoplazice este puțin studiată; acest fenomen face dificilă elaborarea unui algoritm standardizat de urmărire a lor. Progresia de la carcinom în situ la carcinom invaziv este semnificativ mai mare pentru displazia severă față de leziunile preneoplazice care prezintă displazie de grad inferior, precum displazia ușoară și cea moderată. Astfel, se constată regresie în 59% din cazuri pentru leziunile preneoplazice severe dar, în același timp, displazia severă persista sau progresează în 41% din cazuri, către carcinom în situ (CIS) sau carcinom invaziv, pe când doar 13 % din CIS regresează spontan în timp ce 87 % din CIS progresează<sup>29</sup>.

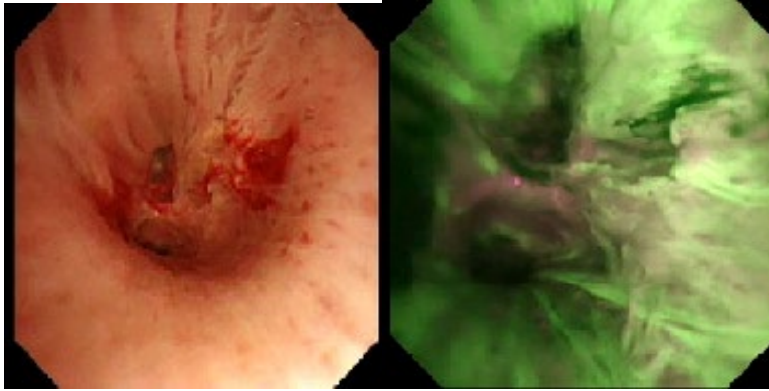
În timp, evoluția poate fi spre carcinom în situ, și ulterior spre carcinom invaziv, posibilă indiferent de severitatea displaziei, dar mult mai probabilă în cazul displaziei severe.

Soluția optimă pentru managementul și tratarea acestor leziuni bronșice intraepiteliale nu a fost încă stabilită. Cu certitudine însă, diagnosticul și rezecția cancerului pulmonar în stadiile incipiente ameliorează spectaculos ratele de supraviețuire ale pacienților rezecați comparativ cu cei neoperați.



*Arhiva Prof.Dr. Ulmeanu Ruxandra*

Aspect normal al mucoasei in lumina albă și autofluorescență



*Arhiva Prof.Dr. Ulmeanu Ruxandra*

Aspect patologic al mucoasei în lumina albă și autofluorescență

## **2.2. Obiectivele cercetării**

### ***Obiectiv primar***

Depistarea leziunilor preneoplazice și a neoplasmului bronho-pulmonar în situ, minim invaziv sau invaziv la pacienții cu BPOC stadiul I-IV GOLD.

### ***Obiective secundare***

1. Superioritatea/Noninferioritatea bronhoscopiei cu autofluorescență versus bronhoscopia cu lumina albă, în depistarea leziunilor (pre) neoplazice la pacienții cu BPOC GOLD I-IV
2. Importanța rezultatelor fals pozitive la examinarea prin bronhoscopie cu autofluorescență.
3. Bronhoscopia cu autofluorescență vs bronhoscopia cu lumina albă și stadializarea neoplasmului bronho-pulmonar (prin tomografie computerizată), depistat la pacienții cu BPOC stadiile GOLD I-IV
4. Relația VEMS % – neoplasm bronho-pulmonar
5. Relația istoricul de fumat (pachete/an) – neoplasm bronho-pulmonar
6. Simptome - stadializare neoplasm bronho-pulmonar
7. Comorbidități BPOC – neoplasm bronho-pulmonar
8. Patologia non-tumorală a căilor aeriene, asociată BPOC

### 2.3. Material și metode de studiu ( selecția pacienților, protocol de evaluare )

#### *Selecția pacienților*

Studiul este unul prospectiv; lotul cuprinde pacienți adresați Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta" București și Ambulatoriului Institutului; aceștia au fost naivi pentru broscopie sau cu bronhoscopii anterioare nondiagnostice pentru malignitate. Lotul a fost alcătuit din 156 de pacienți, selectați în perioada 2016-2018, cu suspiciunea radiologica de neoplasm bronho-pulmonar.

Pacienții sunt introduși în studiu după completarea chestionarului de către medicul curant, unde sunt notate datele demografice precum și detalii relevante privind starea de sănătate, comorbiditățile sau alte rezultate importante.

- Inițiale nume/prenume, vârstă, sex
- Spirometrie – clasificarea GOLD ( % VEMS din prezis, disfuncție ventilatorie mixtă, obstructivă)
- Istoricul de fumat - fumător/exfumător
- Noxe profesionale / poluare indoor (combustibili pentru încălzit, gătit etc.), outdoor (zone cu poluare atmosferică intensă)
- Comorbidități
- Motivul prezentării la medic (prim consult, prim diagnostic)
- Când a fost diagnosticat BPOC-ul?
- Dacă simptomele sunt prezente, care sunt acelea: tuse, expectorație, dispnee, altele
- Examenul CT – dacă există ( copie după rezultatul integral )
- Examenul bronhosopic anterior ( dacă există ) cu rezultat integral și rezultate ale procedurilor efectuate (aspirat bronșic, broșaj, biopsie bronșică, LBA, altele).
- Alte investigații relevante

**Criterii de includere:** vârsta peste 18 ani, consimțământ informat semnat [Anexa 50], pacient expus la noxe fără diagnostic de BPOC ( încadrat ca pacient la risc pentru BPOC ), pacient cu diagnostic de BPOC, pacient cu suspiciunea radiologică pentru diagnosticul de neoplasm bronho-pulmonar.

**Criterii de exclude:** vârsta sub 18 ani, pacienți ce refuză fibrobronhoscopia sau starea de sănătate face imposibilă efectuarea bronhoscopiei.

### ***Protocol de evaluare***

***Analize obligatorii:*** evaluarea funcțională respiratorie ( spirometria, eventual probe funcționale complexe ), evaluare imagistică pulmonară ( radiografia, de preferat - computer tomografia), completată ulterior cu scanarea cerebrală și abdominală pentru stadializare TNM, consult cardiologie și EKG, analize uzuale de sânge și specifice fiecărei patologii existente.

Înainte de bronhoscopia, medicul curant completează un tabel în care sunt trecute toate afecțiunile pacientului și tratamentul actual, bifând și efectuarea procedurilor prebronhoscopice.

Discuția preliminară despre bronhoscopie s-a efectuat la salon, împreună cu medicul curant. Medicul bronholog descrie pacientului în detaliu anestezia, bronhoscopia și perioada de monitorizare postbronhoscopie.

***Efectuarea bronhoscopiei:*** s-a efectuat atât bronhoscopie în lumina albă cât și bronhoscopie în autofluorescență, în aceeași sedință, prin comutarea sursei de lumină, cu vizualizarea în timp real a mucoasei atât în lumina standard cât și în lumina albastră, cu notarea modificărilor de mucoasă ( edem, congestie, hipervascularizație în lumina albă respectiv culoarea roșu-brun în autofluorescență ) și prelevarea probelor ce s-au impus (biopsie, brosaj, lavaj bronșic). Examinarea endobronșică s-a efectuat după asigurarea permeabilității căilor aeriene și folosind o piesă de unică folosință pentru asigurarea integrității bronhoscopului.

Pe toată durata bronhoscopiei, pacientul este monitorizat cu ajutorul unui pulsoximetru calibrat periodic, notând modificările apărute la nivelul alurii ventriculare și saturației sângelui periferic în oxigen. Când situația o impune, bronhoscopia poate fi întreruptă în orice moment.

Recoltarea probelor s-a efectuat cu materiale de unică folosință, respectând standardele în vigoare.

## 2.4. Discuții. Contribuții personale

BPOC este o afecțiune pulmonară cronică, pentru ambele sexe, cu impact major asupra sănătății populației și asupra sistemelor de sănătate. Multe studii au demonstrat în ultimele decenii o creștere a incidenței la sexul feminin, legată în parte de creșterea obiceiului fumatului la acestea, dar și expunerii mai accentuată la poluanții casnici față de bărbați. În mediul urban, unde poluarea este mai mare decât în mediul rural, incidența bolii tinde spre egalizare la ambele sexe<sup>30</sup>. În acest studiu, afectați de BPOC au fost în special pacienții de sex masculin, iar alte studii demonstrează o incidență variabilă a BPOC pe sexe, în funcție de aria geografică, de obiceiul de a fuma și de poluare<sup>31</sup>.

Factorul etiologic principal și cel mai studiat este fumatul. În plus, expunerea la noxe a pacienților fumători, accelerează trecerea de la BPOC la risc către BPOC, prin creșterea ritmului degradării funcționale. Poluarea extremă din ultimele decenii a deschis drumul cercetărilor și asupra altor factori etiologici. Sunt studii care demonstrează faptul că poluanții casnici sau industriali sunt incriminați în dezvoltarea BPOC, independent de fumat<sup>32</sup> iar alte studii chiar consideră că expunerea la orice substanță toxică (vapori, gaze, praf, fum) dublează riscul pentru apariția BPOC<sup>33</sup>. Rezultatele prezentului studiu, sunt în concordanță parțială cu acestea și demonstrează că alte noxe decât fumatul sunt un factor etiologic important în dezvoltarea BPOC dar totuși fumătorii fără expunere la alte noxe au avut un risc mai mare pentru dezvoltarea BPOC (50 %) decât fumătorii cu expunere (31,9%). O posibilă explicație a acestui fapt ar putea fi totuși că pacienții studiați care au afirmat că nu s-au expus profesional la noxe, au fost totuși expuși noxelor ambientale.

Inflamația cronică de la nivelul mucoasei bronșice în cadrul BPOC, poate induce apariția leziunilor displazice, care pot evolua - într-un interval de timp variabil - către modificări preneoplazice și chiar neoplasm bronho-pulmonar<sup>34</sup>.

Sunt puține studii în literatură care urmăresc modificările de mucoasă de tip preneoplazic, la pacienții cu BPOC. Studiul de față aduce date importante despre starea mucoasei bronșice, studiată atât în lumina albă cât și în lumina albastră. Astfel, au fost vizualizate modificări de mucoasă suspect neoplazice în lumina albastră în 15,4% din cazurile analizate, acolo unde examinarea în lumina albă nu descria modificări. Acestea au fost întâlnite la pacienți cu BPOC stadiile I, II și III GOLD, într-o pondere mai mare decât la examinarea în lumina albă [ Fig. 1 ].

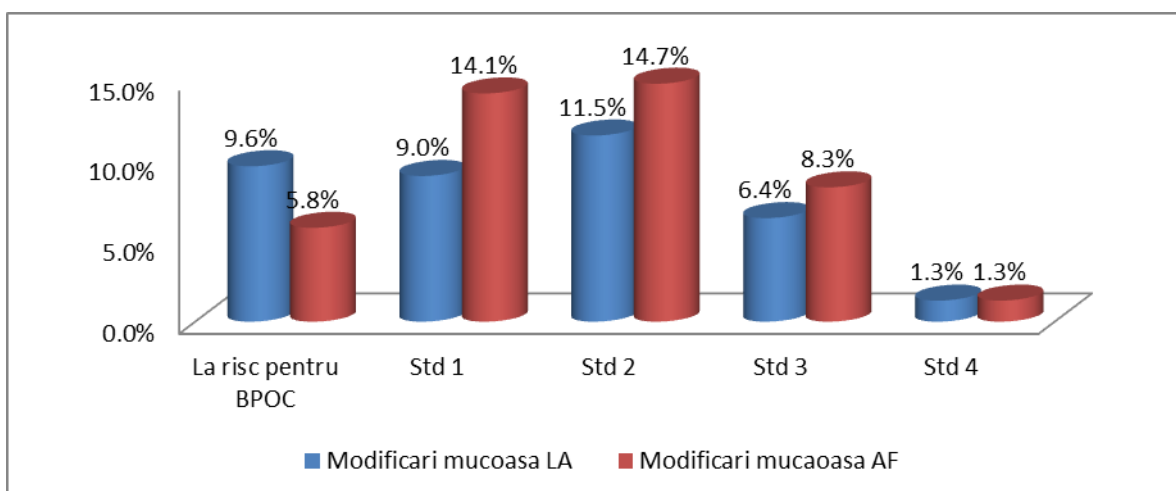


Fig 1 - Distribuția modificărilor de mucoasă în funcție de stadiul BPOC

Cum modificările de mucoasă au fost întâlnite mai frecvent în AF față de examinarea în LA, gradul de confirmare tumorală a fost mai mic la pacienții examinați în lumina albă ( 26,3 %, n – 41 ), față de cei examinați în autofluorescență ( 33,3 %, n – 52 ). Acest lucru este esențial pentru studiu, deoarece, pacienții fără confirmare tumorală dar totuși cu modificări de mucoasă, examinați în autofluorescență, au avut alt tip de celule la examinarea histopatologică decât celule tumorale (ex.: celule inflamatorii). [ Fig 2 ]

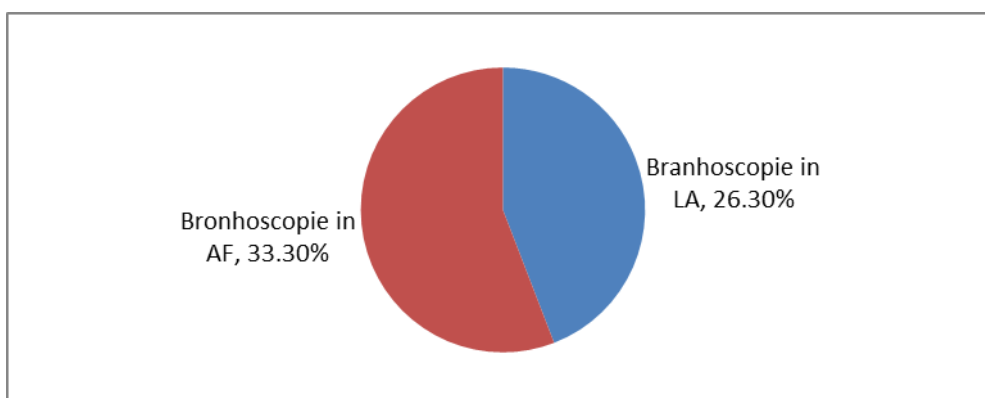


Fig. 2 – Gradul confirmării tumorale în autofluorescență ( AF ) și lumina albă ( LA )

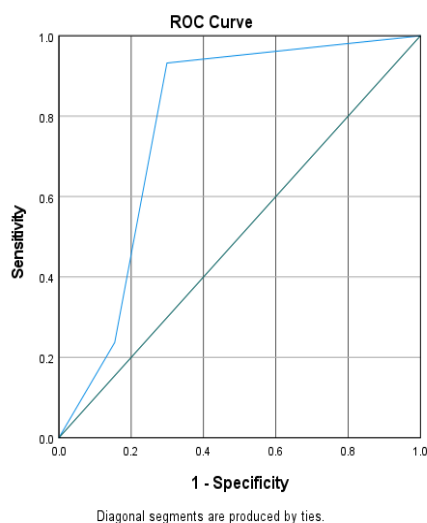
Lipsa confirmării histopatologice s-ar putea datora prezenței doar a modificărilor inflamatorii sau unui raport crescut inflamație/infiltrație. Astfel, examinarea în

autofluorescență, ridică suspiciunea înaltă a unui proces preneoplazic local, chiar și în absența celulelor modificate tumoral.

Importanța acestor date, rezidă în faptul că modificările minime de mucoasă observate în autofluorescență, mai ales la pacienții cu BPOC, sunt un semnal de alarmă pentru monitorizarea acestor leziuni. Există un studiu care a analizat modificările minime de mucoasă în autofluorescență la pacienți cu BPOC și care avansează ideea că acest tip de leziuni pot fi considerate markeri pentru NBP<sup>35</sup>.

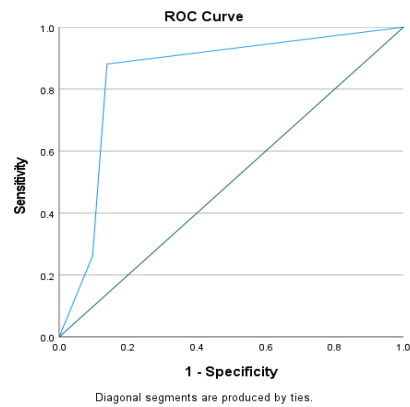
Mai mult, suspiciunea unui proces neoplazic incipient trebuie luată în calcul după excluderea altor cauze de rezultate fals pozitive (procese inflamatorii cronice, procese granulomatoase, agresiune mecanică locală).

Sunt studii recente care analizează și alte cauze pentru specificitatea scăzută a metodei, astfel sunt luate în discuție leziunile benigne, tratamentul anticoagulant oral, ingestia de droguri fotosensibilizante în ultimele 3 luni, chimioterapia locală în ultimele 6 luni<sup>36</sup>. Aceste evidențe sunt însă în favoarea folosirii în siguranță a examinării în autofluorescență, mai ales atunci când aceasta metodă este folosită în combinație cu examinarea în lumina standard. Sensibilitatea și specificitatea bronhoscopiei cu autofluorescență sunt sensibil mai mari decât aceleași caracteristici ale bronhoscopiei în lumina albă (standard) [ Fig.3, Fig. 4 ]. Folosirea concomitentă - la aceeași examinare - a ambelor tipuri de lumini (standard și albastră) crește atât specificitatea metodei cât și sensibilitatea ei<sup>37</sup> [ Fig 5 ]. Utilitatea bronhoscopiei cu autofluorescență este certă și se studiază de aproximativ patru decenii caracteristicile sale definitorii. Aceasta este folosită pentru diagnosticul, monitorizarea leziunilor preneoplazice și stabilirea limitelor de rezecție și, sunt în continuare studii pentru îmbunătățirea metodei. În România, studiul de față este printre primele care analizează și sensibilitatea împreună cu specificitatea bronhoscopiei cu autofluorescență.



Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.780	.038	.000	.705	.855

Fig 3 – Sensibilitatea și specificitatea bronhoscopiei in lumina albă ( LA )



Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.846	.036	.000	.777	.916

Fig 4 – Sensibilitatea și specificitatea bronhoscopiei in autofluorescență ( AF )

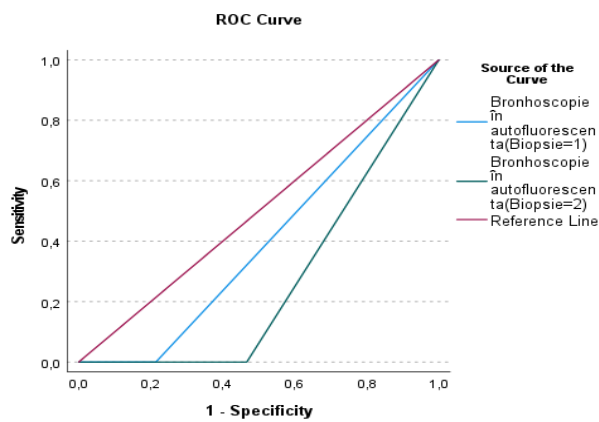


Fig 5 – Sensibilitatea și specificitatea combinate pentru bronhoscopia in LA și AF

NBP este unul dintre cele mai comune neoplazii la nivel global, fiind responsabil de 23% decese prin cancer. Ca și în cazul BPOC, fumatul dar și alte noxe, contribuie la apariția modificărilor mucoasei bronșice de tip preneoplazic sau chiar NBP. Astfel, pacienții nefumători, fără expunere aparentă la noxe și fără BPOC au un risc extrem de redus pentru a dezvolta NBP. Pe de altă parte, pacienții cu BPOC, fumători și expuși la noxe, au cel mai mare risc pentru a dezvolta această boală<sup>38</sup>. Riscul pentru apariția modificărilor preneoplazice crește cu înaintarea în vârstă și la adăugarea unei noi agresiuni asupra mucoasei bronșice.

Dintre toți pacienții incluși în studiu, aproximativ 90% au fost diagnosticați cu NBP. Dintre aceștia, mai mult de jumătate (55%), aveau stadiile III și IV TNM. Decada de vârstă cu incidența cea mai mare pentru NBP a fost 60-69 ani, urmată de 50-59 ani și 70-79 ani. La aceste vârste, pacienții au fost diagnosticați cel mai frecvent cu NBP stadiile III și IV TNM. Indiferent de stadiul TNM, pacienții diagnosticați cu NBP sufereau de BPOC în proporție de 64,2% (n – 90), cu precădere BPOC în stadii precoce. Aceste date se corelează parțial cu datele din literatura care menționează o incidență a stadiilor III și IV TNM de 80%<sup>39</sup> și o prevalență a BPOC la pacienții cu NBP între 39 - 61%<sup>40</sup> [ Fig 6 ]. Astfel, diagnosticul de BPOC în special în stadii precoce fără coexistența NBP se impune a fi un semnal de alarmă pentru screeningul și monitorizarea leziunilor preinvazive de mucoasă bronșică.

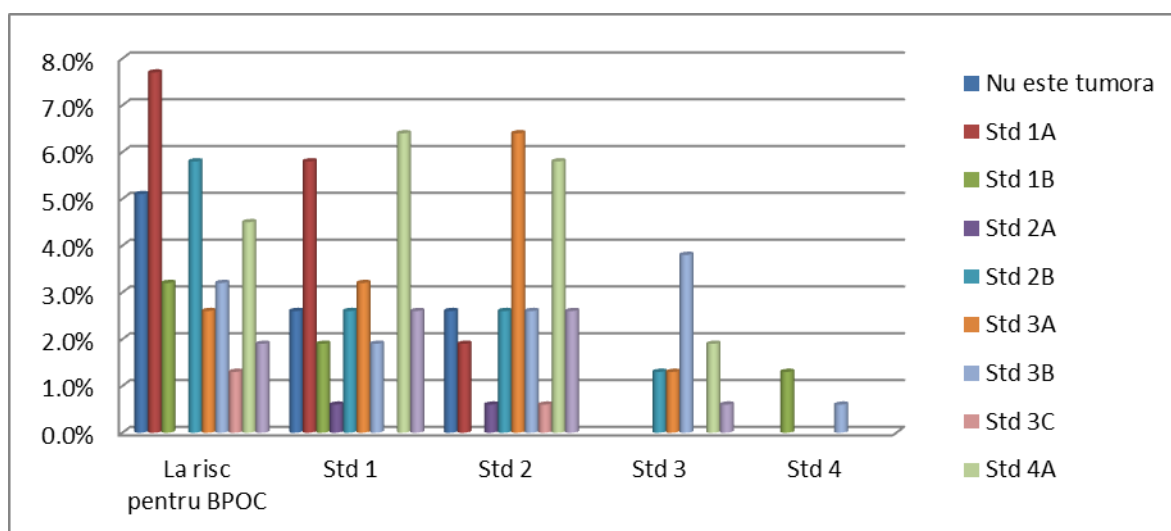


Fig 6 – Frecvența NBP în funcție de stadiul BPOC

Frecvența pe sexe a tipurile histopatologice întâlnite în acest studiu, este în concordanță cu alte studii, și anume pentru sexul masculin, predomină tipul scuamos iar pentru sexul feminin tipul ADK<sup>41</sup>. La mare distanță față de cele două tipuri și cu o frecvență mult mai mică este tipul microcelular. Tipul scuamos a avut o frecvență relativ egală atât printre nefumătorii expuși sau nu la noxe, cât și printre fumători sau exfumători expuși la noxe, pe când celelalte două tipuri histopatologice au fost de trei ori mai frecvente la fumătorii și exfumătorii expuși la noxe față de nefumătorii neexpuși la noxe. Acest lucru indică faptul că noxele respiratorii duc cu precădere la dezvoltarea tipului scuamos, pe când absența noxelor, determină modificări în mucoasă bronșică ce conduc cu precădere către ADK și mult mai puțin frecvent către tipul microcelular. Cazurile de displazii au fost întâlnite în acest studiu doar la sexul feminin dar există insuficiente date din studii pentru a demonstra dacă evoluția acestora este mai lentă la femei. Mai mult, sunt studii care consideră asocierea ADK cu sexul feminin strâns legată de prezența estrogenilor<sup>42</sup>.

Simptomele atât în BPOC cât și în NBP sunt silențioase cel puțin în stadiile precoce. Pe de altă parte ele pot fi comune până apare un simptom nou sau se agravează unul din simptomele cunoscute. În studiul de față, simptomele cu frecvența cea mai mare au fost tusea și dispneea, care au fost prezente în special la sexul masculin și la mai mult de jumătate dintre pacienți (76% respectiv 52%). Durerea toracică, scăderea ponderală și hemoptizia au fost întâlnite la 13% - 28% dintre cazuri, cu o pondere mai mare la sexul feminin pentru durere și mai ales la sexul masculin pentru hemoptizie. Scăderea ponderală a fost întâlnită în egală măsură la ambele sexe cu particularitatea că a fost exprimată și de pacienți cu stadiul III și IV de BPOC, pe când celelalte simptome au fost prezente în stadiile precoce ale BPOC. Cei mai mulți dintre pacienții care au acuzat toate aceste simptome erau în stadiile III și IV de NBP. Pentru stadiile precoce de NBP, pacienții au simptome sărace și nespecifice.

Mai important, pacientul aflat la risc sau cu un stadiu precoce de BPOC ignoră în special tusea, apoi dispneea sau durerea toracică, punând aceste simptome pe seama fumatului sau altor afecțiuni (intercurență respiratorie comună, stare de oboseală cronică sau chiar a unei afecțiuni reumatologice) aceasta fiind cauza principală pentru care ei se prezintă la medic în stadii avansate ale bolii când momentul tratamentului cu intenție curativă este depășit [ Fig. 7 ].

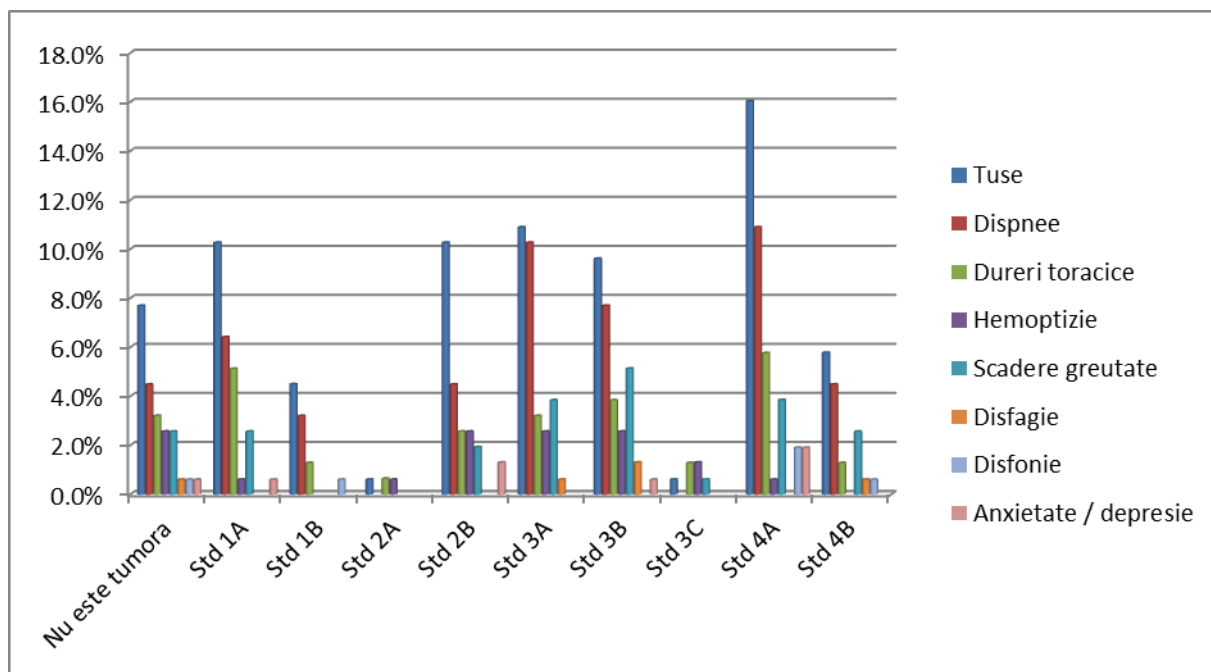


Fig 7 – Frecvența simptomelor în funcție de stadiul TNM al NBP

Sunt studii care demonstrează că întârzierea diagnosticului cu 1-3 luni poate converti un NBP curabil în unul incurabil<sup>43</sup>.

Comorbiditățile sunt frecvente în BPOC și nu sunt de neglijat în NBP. Ele au impact asupra calității vieții prin prezența exacerbărilor și scăderea supraviețuirii. Identificarea comorbidităților și managementul lor adecvat pot duce la îmbunătățirea aderenței și toleranței la tratament.

NBP este considerat, tot mai des în studii, o comorbiditate a BPOC<sup>44</sup>. Atunci când cele două afecțiuni coexistă, frecvența cea mai mare a patologiilor asociate, o au cele cardio-vasculare, metabolice, neuro-psihiatrice, anemia și cele gastro-intestinale. Prezența a mai mult de o comorbiditate, crește de cel puțin două ori riscul de mortalitate<sup>45</sup>. Mai mult, premergător cu un an diagnosticului de NBP, pacienții sufereau frecvent de BPOC și anumite afecțiuni cardiovasculare<sup>46</sup>.

În studiul de față, antecedentele cele mai frecvent întâlnite la pacienții din lotul studiat, au fost pe primele locuri cele cardio-vasculare și neoplazice, urmate de cele gastro-intestinale, pleuro-pulmonare, diabetul zaharat, obezitatea și tuberculoza. Regăsite puțin în alte studii, antecedentele pleuro-pulmonare și tuberculoza în special, sunt comorbidități cu impact major asupra calității parenchimului pulmonar, cu formare de cicatrici care în timp pot duce la apariția fibrozilor localizate, tracțiunilor și transformărilor neoplazice<sup>47,48</sup>.

Astfel, noxele respiratorii dar și afecțiunile cronice de la nivel pleuro-pulmonar, însoțite de inflamație cronică și dezorganizarea arhitecturii normale bronșice dar și pleurale, pot constitui factori de risc pentru dezvoltarea leziunilor preneoplazice.

Vizualizarea leziunilor neoplazice folosind bronhoscopia cu autofluorescență este un instrument extrem de util și folosit cu succes în străinătate pentru diagnosticul precoce a NBP.

Originalitatea prezentei lucrari constă în faptul că este printre primele din România care studiază utilitatea metodei, cu rezultate comparabile studiilor efectuate până în prezent.

## 2.5. Concluzii

Atât Bronhopneumopatia cronică obstructivă ( BPOC ) cât și Neoplasmul bronhopulmonar ( NBP ), sunt boli cu incidență crescută în populația generală. Ele sunt consumatoare de resurse și diagnosticul precoce poate scădea mortalitatea și crește calitatea vieții. Inflamația cronică din BPOC sau alte boli inflamatorii ori infecțioase de la nivel pulmonar, trebuie să genereze metode de screening pentru diagnosticul NBP. Toti pacienții cu BPOC sau expuși la alte noxe, trebuie să beneficieze de control spirometric, bronhoscopie efectuată atât în lumină standard cât și în autofluorescență dar și de examen computer tomografic.

Dacă reținem din studii faptul că modificările de mucoasă progresează către neoplazie în ~15 ani, este important de monitorizat anual un pacient la risc pentru BPOC fie el fumător sau expus la alte noxe, cel puțin prin radiografie standard, spirometrie și bronhoscopie atât în lumina albă cât și în autofluorescență. Acest lucru ne-ar permite surprinderea precoce a leziunilor incipiente de mucoasă iar pacientul ar beneficia de tratament precoce și o speranță înaltă de viață.

Bronhoscopia cu autofluorescență s-a dovedit a fi o metodă utilă în diagnosticul precoce a leziunilor neoplazice și ar trebui folosită în screeningul pacienților expuși la noxe cu BPOC sau aflați la risc pentru BPOC.

Utilizarea bronhoscopiei cu autofluorescență combinată cu bronhoscopia standard reduce riscul diagnosticului fals pozitiv și poate genera diagnostic precoce, cu rezultate spectaculoase pe supraviețuire.

Rata ridicată de mortalitate, se datorează faptului că foarte mulți pacienți primesc acest diagnostic când boala este atât de avansată încât nu mai pot beneficia de tratament chirurgical.

Diagnosticul precoce al NBP devine astfel foarte important pentru accesul rapid la tratament și pentru scăderea mortalității.

Originalitatea prezentei lucrări constă în faptul că este printre primele din România care studiază superioritatea folosirii bronhoscopiei cu autofluorescență combinată cu bronhoscopia în lumina standard, față de folosirea doar a bronhoscopiei în lumina standard, cu rezultate comparabile studiilor efectuate până în prezent.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alejandra Ramírez-Venegas, Mónica Velázquez-Uncal, Rosaura Pérez-Hernández, Nicolás Eduardo, Guzmán-Bouilloud, Prevalence of COPD and respiratory symptoms associated with biomass smoke exposure in a suburban area, *International Journal of COPD* 2018;13: 1727–1734
2. Georgios Ntritsos, Jacob Franek, Lazaros Belbasis, Maria Achristou, Georgios Markozannes, Pablo Altman, Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of COPD* 2018;13: 1507–1514.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(5): 557–582.
4. W.M. Vollmer et al, for the BOLD Collaborative Research Group, Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study, *European Respiratory Journal* Print ISSN 0903-1936 Online ISSN 1399-3003, May 21 2009
5. Global Strategy for the diagnosis of COPD and prevention of chronic pulmonary obstructive disease ( 2019 Report )
6. Paola Rogliani<sup>1</sup>, Maria Gabriella Matera, Clive Page, Ermanno Puxeddu, Mario Cazzola and Luigino Calzetta, Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and Nacetylcysteine, Rogliani et al. *Respiratory Research* (2019) 20:104 <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>
7. Dave Singh, Anthony D. D’Urzo, James F. Donohue and Edward M. Kerwin, Weighing the evidence for pharmacological treatment interventions in mild COPD; a narrative perspective, *Respiratory Research* (2019) 20:141
8. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, Ahmedi Jemal, Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA. *Cancer j clin* 2018. 68: 394–424.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7-30.
10. Grace N. Okoli, Olga Kostopoulou, Brendan C. Delaney. Is symptom-based diagnosis of lung cancer possible? A systematic review and metaanalysis of symptomatic lung cancer

prior to diagnosis for comparison with real-time data from routine general practice, UT MD Anderson Cancer Center, November 21, 2018, PLoS ONE 13(11): e0207686.

11. Stephen Bradley, Martyn P. T. Kennedy . Richard D. Neal, Recognising Lung Cancer in Primary Care et al. *British Journal of General Practice* 2018; 68(suppl1)
12. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults, BTS guidelines, 2020
13. Badescu C, Ulmeanu R, "Endoscopic methods of early diagnosis of bronchial-pulmonary neoplasm. *Pneumologia*, Vol. 66 – No. 4/2017/ISSN 2067-2993.
14. Wanyin Lim, Carole A. Ridge, Andrew G. Nicholson, Saeed Mirsadraee, The 8<sup>th</sup> lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications, *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(7):709-718
15. Jorge Rios, Rahul Gosain, Bernardo HL Goulart, Bin Huang, Margaret N Oechsli, Treatment and outcomes of non-small-cell lung cancer patients with high comorbidity, *Cancer Management and Research* 2018;10 167–175, <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S151935>
16. Sean Blandin Knight, Phil A. Crosbie, Haval Balata, Jakub Chudziak, Tracy Hussell, Caroline Dive, Progress and prospects of early detection in lung cancer, The Royal Society Publishing, *Open Biol.*7: 170070, July 2017
17. Martin Sandelin, Stéphanie Mindus, Marcus Thuresson, Karin Lisspers, Björn Stållberg, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients, *International Journal of COPD* 2018;13 1833–1839.
18. Powell HA, Iyen-Omofoman B, Baldwin DR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: the importance of smoking and timing of diagnosis. *J Thorac Oncol* 2013;8:6-11.
19. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–2223.
20. Hefeng Lin, Yunlong Lu, Liya Lin, Ke Meng, Junqiang Fan. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer? A meta-analysis. *Medicine* (2019) 98:11, [www.md-journal.com](http://www.md-journal.com)
21. Hisashi Saji, Tomoyuki Miyazawa<sup>1</sup>, Hiroki Sakai<sup>1</sup>, Yusuke Kimura<sup>1</sup>, Masataka Tsuda<sup>1</sup>, Yoichi Wakiyama<sup>1</sup>, Survival significance of coexisting chronic obstructive pulmonary disease in patients with early lung cancer after curative surgery. *Thoracic Cancer* 9 (2018) 19–24, doi: 10.1111/1759-7714.12507

22. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
23. Rota M, Pizzato M, La Vecchia C, Boffetta P. Efficacy of lung cancer screening appears to increase with prolonged intervention: results from the MILD trial and a meta-analysis. *Ann Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz145>
24. Cancer. (webpage on the internet ). World Health Organisation (cited February 2015). Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Accessed August 3, 2020.
25. Kakinuma R, Muramatsu Y, Yamamichi J, Gomi S, Oubel E, Moriyama N. Evaluation of the 95% limits of agreement of the volumes of 5-year clinically stable solid nodules for the development of a follow-up system for indeterminate solid nodules in CT lung cancer screening. *J Thorac Dis* 2018;10:175–89
26. REVIEW ARTICLE 2015, ENDOSCOPIC IMAGING TECHNOLOGIES in THE DETECTION OF EARLY STAGE LUNG CANCER Sy Sarkar\* M.D. FCCP, Scott Parrish\*\* M.D., Matthew Aboudara\*\* M.D., and William Krimsky\* M.D. FCCP \*Interventional Pulmonary Medicine, Pulmonary and Critical Care Associates of Baltimore, Medstar Franklin Square Hospital Center, Baltimore, MD 21237.USA \*\* Pulmonary Service Walter Reed National Military Medical Center Bethesda, MD 20889. US
27. Sun J, Garfield DH, Lam B, et al. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011; 6(8):1336-1344.
28. Shuangshuang Sun, Yang Yang, Meizi Chen et al, Comparison of autofluorescence and white light bronchoscopies performed with Evis Exera Spectrum for the detection of bronchial cancers: a meta-analysis, *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(1): 23-32.
29. Taichiro Ishizumi, Annette McWilliams, Calum MacAulay et al, Natural history of bronchial preinvasive lesions, *Cancer Metastasis Rev.* 2010 March ; 29(1): 5–14. doi:10.1007/s10555-010-9214-7.
30. Karin Lisspers, Kjell Larsson, Christer Janson, Gender differences among Swedish COPD patients: results from the ARCTIC, a real-world retrospective cohort study, *npj Primary Care Respiratory Medicine* (2019) 29:45 ;
31. Gut-Gobert C, Cavailles A, Dixmier A, et al. Women and COPD: Do we need more evidence?, *EurRespir.Rev*2019;28:180055 (<https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2018>).

32. Michael Hendryx, Juhua, Luo, Catherine Chojenta, Julie E. Byles, Air pollution exposures from multiple point sources and risk of incident chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, *Environmental Research* Volume 179, Part A, December 2019, 108783
33. Denis Vinnikov, Aizhan Raushanova, Aizhan Kyzayeva, Lifetime Occupational History, Respiratory Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a Population-Based Study, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019;14 3025–3034
34. Taichiro Ishizumi, Annette McWilliams, Calum MacAulay, Natural history of bronchial preinvasive lesions, *Cancer Metastasis Rev.* 2010 March; 29 (1 ): 5-14.doi:10.1007/s10555-010-9214-7.
35. Robert A.A. von Boerdonk, Illaa Smesseim, Danielle A.M. Heideman, Close Surveillance with Long-Term Follow-up of Subjects with Preinvasive Endobronchial Lesions, *Am.J.Respir Crit Care Med* vol 192, Iss 12, pp1483-1489, Dec 15,2015.
36. Zheng X, Xiong H, Li Y, et al. Application of Quantitative Autofluorescence Bronchoscopy Image Analysis Method in Identifying Bronchopulmonary Cancer. *Technol Cancer Res. Treat* 2017;16:482-7.
37. Sun S, Yang Y, Chen M, Wang L, Pan H, Zhang X, Wagnieres G, Mohammad Y, Barreiro E, Pirozzolo G, Villeneuve PJ, Zhan P, Wan B; written on behalf of the AME Lung Cancer Collaborative Group. Comparison of the autofluorescence and white light bronchoscopies performed with the Evis Lucera Spectrum for the detection of bronchial cancers: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9 (1 ):23-32.doi:10.21037/tlcr.2020.01.04
38. D. F. Xing, C. D. Xu, X. Y. Liao, T. Y. Xing, S. P. Cheng, M. G. Hu and J. X. Wang, Spatial association between outdoor air pollution and lung cancer incidence in China, Xing et al. *BMC Public Health* (2019) 19:1377 <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7740-y>
39. Albert AJ, Ford JG, Samet JM *Epidemiology of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (2nd edition). *Chest*.2007;132:29S-55S
40. Smith BM, Pinto L, Ezer N, Zverzellati N, Muro S, Schwartzman K, Emphysema detected on computed tomography and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Lung Cancer* 2012;77:58-63.
41. Miranda M. Fidler-Benauodia, Lindsey A. Torre, Freddie Bray, Lung cancer incidence in young women vs young men: A systematic analysis in 40 countries, *International Journal of Cancer*: 147,811-819, 2020.

42. Rezwanul Hasan Rana, Fariha Alam, Khorshed Alam, Jef Gow, Gender-specific differences in care-seeking behaviour among lung cancer patients: a systematic review, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2020) 146:1169–1196 <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03197-8>
43. Usha Menon, Peter Vedsted, Alina Zalounina Falborg, Henry Jensen, Samantha Harrison, Time intervals and routes to diagnosis for lung cancer in 10 jurisdictions: cross-sectional study findings from the International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP), *BMJ Open* 2019;9:e025895. doi:10.1136/bmjopen-2018-025895
44. Jesús Recio Iglesias, Jesús Díez-Manglano, Francisco López García, José Antonio Díaz Peromingo, Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2020;15 1015–1037
45. Díez-Manglano J, López-García F. Protocolos: manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Comorbilidades en la EPOC [Protocols: Diagnostic and Therapeutic management of Comorbidities in COPD]. *Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Elsevier SL*. 2014;1–259. Spanish
46. Stephan Linden, Josefine Redig, Ana Banos Hernaez, Jonas Nilsson, Dorthée B. Bartels, Nahila Justo, Comorbidities and relevant outcomes, commonly associated with cancer of patients newly diagnosed with advanced non-small cell lung cancer in Sweden, *Eur J Cancer Care*. 2020;29:e13171.
47. Chen CK, Chang YJ, Fang HY, Patients with spontaneous pneumothorax have a higher risk of developing lung cancer: a STROBE-compliant article. *Medicine* 2020; 99:30 ( e21411 ).
48. Jason Y.Y.Wong, Han Zhang, Chao A Hsiung, Kouya Shiraishi, Tuberculosis infection and lung adenocarcinoma: Mendelian randomization and pathway analysis of genome-wide association study data from never-smoking Asian women, *Genomics*, volume 112, Issue 2, March 2020, Pages 1223-1232.