

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



**DILEME DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎN CANCERUL
BRONHOPULMONAR**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MIRON ALEXANDRU BOGDAN

Student doctorand :

IONELA-MIHAELA ERHAN

**București
2022**

Cuprins

Introducere	1
1. PARTEA GENERALĂ.....	2
1.1 Cancerul bronhopulmonar (Epidemiologie și factori de risc).....	2
1.1.1 Date epidemiologice generale	2
1.1.2 Particularități epidemiologice la categorii speciale de populație.....	2
1.1.3 Factori de risc.....	3
1.2 Screening-ul în cancerul bronhopulmonar	4
1.3 Diagnosticul cancerului bronhopulmonar	5
1.3.1 Manifestările clinice ale cancerului pulmonar pot fi:	5
1.3.2 Diagnosticul imagistic în cancerul bronhopulmonar	5
1.3.3 Stadializarea TNM (Tumora, Ganglioni, Metastaze) a cancerului bronhopulmonar	6
1.3.4 Metode de diagnostic histopatologic în cancerul bronhopulmonar	7
1.3.5 Diagnosticul histopatologic și molecular al cancerului bronhopulmonar	8
1.4 Principii de tratament în cancerului bronhopulmonar	9
1.5 Rolul inflamației sistemice în cancerul bronhopulmonar	11
2. PARTEA SPECIALĂ/ Contribuții personale.....	12
2.2 Obiective.....	12
2.3 Material, metodă și structura loturilor de studiu	13
2.4 Rezultate și discuții:	14
2.4.1 Relația dintre inflamația sistemică la pacienții cu neoplasm pulmonar, evaluată prin biomarkeri surogat: raportul neutrofile/limfocite (Ne/Ly), raportul trombocite/ limfocite (Te/Ly), și gradul de extensie a bolii conform stadializării TNM, precum și posibila legătură dintre inflamație, tip histopatologic și stadializare.....	14
2.4.2 Evaluarea relației între statusul de performanță (PS) și inflamația sistemică.....	23
2.4.3 Analiza impactului discuției multidisciplinare asupra deciziei terapeutice a medicului curant.....	24
1.6 Considerații finale și concluzii.....	25
Bibliografie:	27
Lista cu lucrări științifice	

Lucrări publicate :

- **Erhan I.**, Dumitrache-Rujinski S., Toma C., Bogdan M.A, The role of biomarkers in the management of non-small cell lung cancer. *Pneumologia*, 2018; 67 (4): 161-164
- **Erhan I.**, Dumitrache-Rujinski S., Toma C., Bogdan M.A, Systemic inflammation, TNM staging and survival in patients with lung cancer. DOI: 10.2478/pneum-2020-0016 • 69 • 2020 • 81-86

Lucrări prezentate la congrese și conferințe naționale/internaționale :

- **I. Erhan**, S. Dumitrache-Rujinski, A. Muntean, E. Magheran, M. Alexe, M. Bogdan. "Unusual cause of bronchopleural fistula in a patient with long-term survival after initially inoperable adenosquamous lung carcinoma," poster at the European Pneumology Conference, Pneumo Update, Budapest, June 2015
- **I. Erhan**, S. Dumitrache-Rujinski, D. Zaharia, T. Nanea,, A. Iliesiu, H. Moldovan, D. Leonte, M. Bogdan, "Atypical presentation of a malignant cardiac tumor", 16th World Conference on Lung Cancer, September 6-9, 2015 Denver, Colorado
- **I.Erhan**, S.Dumitrache-Rujinski, C.Saon, D.Leonte, M.A Bogdan, "Clinical presentation and atypical diagnostic approach in a lymphoma case", CONFER 2015, December 26-29, 2015, Iasi, Romania, ISSN 2344-5270
- **I. Erhan**, "TNM staging of bronchopulmonary cancer from the perspective of a clinical case", Congress of the Romanian Society of Pneumology, October 5-8, 2016, Poiana Brașov, Romania
- **I.Erhan**, S.Dumitrache-Rujinski, C.Stroescu, C.Toma, M.A Bogdan, "Neutrophil to lymphocyte and Platelet to lymphocyte ratios as markers of systemic inflammation in non-small cell lung cancer", Congress of the

Romanian Society of Pneumology, October 5-8, 2016, Poiana Braşov, Romania

- **I.Erhan**, S.Dumitrache-Rujinski, C.Stroescu, M.A Bogdan, "Neutrophil to lymphocyte, Platelet to lymphocyte ratios and systemic inflammation in lung cancer stages ", 17th World Conference on Lung Cancer, December 4-7, 2016, Vienna, Austria
- E. Crişan, A. Croitoru, **I. Erhan**, "Trends of histopathological types of lung cancer diagnosed by bronchoscopy at the Marius Nasta Institute", National Conference of Respiratory Pathophysiology May 2017, Covasna, Romania
- **I. Erhan**, S. Dumitrache-Rujinski, C. Toma, M. Bogdan, „ Neutrophil to lymphocyte, Platelet to lymphocyte ratios as markers of lung cancer associated inflammation and their potential prognostic value”, Congress of the Romanian Society of Pneumology , October 31- November 3, 2018, Poiana Braşov, Romani

LISTĂ DE ABREVIERI

A

AAH: hiperplazie adenomatoasă atipică
ACTH : hormon adrenocorticotrop
ACS : angiotensin convertaza serică
ADN : acid dezoxiribonucleic
ADK : adenocarcinom
Ag HBs : antigenul de suprafață al virusului hepatitei B
Ac HCV : anticorpi anti virus hepatitic C
AIS : adenocarcinom in situ
ALK : anaplastic lymphoma kinase
cANCA: anticorpi anti proteinază 3
pANCA: anticorpi anti mieloperoxidază
APP: antecedente personale patologice
ATP: adenozintrifosfat
AVC: accident vascular cerebral

B

BAAR : bacili acid alcolo rezistenți
BCI : boală cardiacă ischemică
BCV : boli cardiovasculare
BK : bacil Koch
BPOC- bronhopneumopatie cronică obstructivă
BRAF- B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase

C

CGA-Comprehensive Geriatric Assessment
CK-5/6- citokeratină 5/6
CK-7 – citokeratină 7
CNAS: Casa Națională de Asigurări de Sănătate
COPD: chronic obstructive pulmonary disease
CRP: proteina C reactivă
CT- tomografie computerizată

D

DLCO: factor de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară
DZ: diabet zaharat

E

EBUS-TBNA : endoscopic bronchial ultrasound – transbronchial needle aspiration
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR: epidermal growth factor receptor
ESR: erythrocyte sedimentation rate
ESMO: European Society for Medical Oncology
EUS: endoscopic ultrasound
EVALI: E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury

F

FIA: fibrilație atrială
FPI: fibroză pulmonară idiopatică
FVC: capacitate vitală forțată

G

GDNF: Glial Cell LineDerived neurotrophic factor
G: greutate

H

HIV: virusul imunodeficienței umane dobândite
HP: histopatologie
HTA: hipertensiune arterială

I

IARC: Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului
ICAM-1: moleculă de adeziune intercelulară 1
ICC: insuficiență cardiacă congestivă
IDR la PPD: intradermoreacție la derivat proteic purificat (tuberculină)
IHC: imunohistochimie
I: înălțime
IL-6: interleukină 6
IMC: indice de masă corporală
IRM: imagistică prin rezonanță magnetică

K

Ki 67: indice de proliferare celulară
KRAS: Kirsten rat sarcoma virus gene

L

LBA: lavaj bronhoalveolar
LCC: carcinom pulmonar cu celulă mare
LCNEC: carcinom neuroendocrin cu celulă mare
LDCT: Low Dose CT scan (CT cu doză scăzută de radiații)
Ly: limfocite
LSD: lob superior drept
LSS: lob superior stâng

M

MAPK/ERK: mitogen-activated protein kinases/ extracellular signal-regulated kinases
MEF50: debit expirator maxim instantaneu la 50% din capacitatea vitală
MIA: adenocarcinom minim invaziv

N

NAT2: Arylamin N-acetiltransferaza
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NCAM-1: moleculă de adeziune a celulelor neurale
Nd:YAG: neodymium-doped yttrium aluminium garnet
NF- κ B: factor de transcripție nucleară
NLST: National Lung Screening Trial
Ne: neutrofile
NELSON-Netherlands: Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek
Ne/Ly: raport neutrofile/limfocite
NK: celule natural killer
NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio
NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer (cancer pulmonar nonmicrocelular)

O

ORL: Otorinolaringologie
OS (overall survival): supraviețuire generală

P

PA: pachete-an
PCT: polichimioterapie
PD-L1 : Programmed cell death-protein1ligand
PD-1: Programmed cell death-protein1

PET- CT: Tomografia cu Emisie de Pozitroni (PET) și Computer Tomografia (CT)
PFS (progression free survival): interval liber de progresie a bolii
PLR: platelet-lymphocyte ratio
PTH: hormon paratiroidian (parathormon)
PS: status de performanță

R

RCRI: recalibrated thoracic revised cardiac risk index
RT: radioterapie

S

SCIS- carcinom scuamos in situ
SCLC : Small Cell Lung Cancer (carcinom microcelular)
SIADH : sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic
SIUI: Sistemul Informatic Unic Integrat al Asigurărilor Sociale de Sănătate
SpO₂: saturație periferică în oxigen

T

Te/Ly: raport trombocite limfocite
TEP : tromboembolism pulmonar
TGF- β : Transforming growth factor β
TKI : inhibitori de tirozin kinază
TM6M : test de mers 6 minute
TNF α : factor de necroză tumorală
TNM : Tumoră (T)- Ganglion (N)- Metastază (M)
Tr : trombocite
TTF-1- thyroid transcription factor

V

VATS: toroacosopia videoasistată
VCS: sindrom de venă cavă superioară
VEMS: volum expirat în prima secundă a expirului forțat
VO₂max: consumul de oxigen la efort
VSH: viteza de sedimentare a hematiilor

W

WHO: Organizația Mondială a Sănătății (World Health Organisation)

Introducere

Cancerul bronhopulmonar continuă să fie cea mai frecvent diagnosticată neoplazie la nivel global, dat fiind faptul că fumatul, care reprezintă principalul factor de risc în apariția cancerului pulmonar, are încă prevalență crescută în populația generală. De asemenea poluarea ambientală, profesională și domiciliară, constituie un alt factor contributiv la apariția cancerului pulmonar.

În pofida progreselor din ultimii ani ce au determinat diversificarea metodelor de diagnostic și tratament, supraviețuirea este limitată (rată de supraviețuire la 5 ani aproximativ 18%), cancerul pulmonar fiind pe primul loc în ceea ce privește mortalitatea prin cancer la nivel mondial.

Există date în literatura de specialitate care atestă existența inflamației sistemice la pacienții cu cancer pulmonar, independent de prezența comorbidităților, în general asociate fumatului (BPOC, boli cardiovasculare), aceasta părând să fie în relație cu gradul de extensie și invazivitate a bolii (stadializare), cu impact asupra răspunsului la tratament.

Evaluarea inflamației sistemice asociată cancerului pulmonar poate avea, pe lângă o contribuție la cercetarea fundamentală, și implicații în decizia terapeutică cu impact direct asupra supraviețuirii pacienților.

Discuția cazului pacientului cu diagnostic de cancer pulmonar în echipă multidisciplinară (medic pneumolog, chirurg toracic, medic oncolog/îngrijiri paliative, radioterapeut, radiolog și anatomopatolog) are un rol important în abordul diagnostic și terapeutic, principalele obiective ale abordării multidisciplinare fiind alegerea celor mai potrivite metode de diagnostic, îmbunătățirea evaluării preterapeutice, optimizarea și personalizarea tratamentului în concordanță cu actualizările ghidurilor de tratament, gradul de extensie a bolii și statusul de performanță al pacientului, scopul final fiind de a îmbunătăți prognosticul pacientului.

Lucrarea de față își propune *studierea relației care ar putea să existe între inflamația sistemică, evaluată prin biomarkeri accesibili și stadializarea bolii, anumite subtipuri histopatologice și statusul de performanță al pacienților cu cancer pulmonar.*

De asemenea, are ca și obiectiv secundar *evaluarea impactului discuției cazului în echipă multidisciplinară în schimbarea deciziei diagnostice/terapeutice a medicului curant*

1. PARTEA GENERALĂ

1.1 Cancerul bronhopulmonar (Epidemiologie și factori de risc)

1.1.1 Date epidemiologice generale

Datele epidemiologice din 2018, conform bazei de date GLOBOCAN gestionată de către Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC), plasează cancerul pulmonar ca fiind cea mai frecvent diagnosticată neoplazie, pe plan mondial înregistrându-se aproximativ 2.1 milioane de cazuri noi, adică 11.6 % din totalul cazurilor de cancer nou diagnosticate. (1), (2), (3)

Reprezintă la nivel global principala cauză de deces prin cancer, în 2018 înregistrându-se aproximativ 1.8 milioane de decese (18.4% din totalul deceselor cauzate de cancer). (1), (2)

În Europa, s-a clasat pe locul al treilea, după cancerul de sân și cel colorectal, în ceea ce privește numărul de cazuri noi (aproximativ 471.000, 11.1%), reprezentând totuși principala cauză de deces prin cancer la bărbat și a doua cauză la femei, după cancerul de sân. (1), (2)

În ceea ce privește România, se regăsește trend-ul global al cazurilor noi și mortalității prin cancer, la nivel național cancerului pulmonar fiind principala neoplazie diagnosticată (în 2018: 11340 cazuri noi, reprezentând 13,6% din totalul nr de cazuri noi) cât și prima cauză de deces prin cancer (10.277 decese, adică 20.2% din totalul deceselor din 2018). (1)

1.1.2 Particularități epidemiologice la categorii speciale de populație

1.1.2.1 Cancerul pulmonar la femei

Datele epidemiologice GLOBOCAN 2018 clasează această neoplazie ca fiind a doua cauză de deces prin cancer la femei, după cancerul de sân.

Particularități ale cancerului pulmonar la femei:

- adenocarcinomul, cel mai frecvent tip histopatologic de cancer pulmonar atât la femeile fumătoare (vs carcinomul epidermoid la bărbații fumatori) cât și nefumătoare (20-30% din cancerele non small, chiar până la 80% în populația asiatică), la această din urmă categorie , prevalența alterărilor genice (mutația genei EGFR, translocația ALK) pretabile pentru terapie moleculară țintită fiind mult mai ridicată
- frecvență mai mare la femei a adenocarcinomului cu creștere lepidică

- rată de incidență mai mare a cancerului pulmonar la femeile nefumatoare comparativ cu bărbații nefumatori (nu s-a constatat același lucru pentru femeile fumătoare) (4)
- rată de supraviețuire mai mare și prognostic mai bun în ceea ce privește cancerul pulmonar nonmicrocelular (NSCLC) la femei, indiferent de stadiul de boală sau tipul histopatologic (5), (6)

1.1.2.2 Cancerul pulmonar la tineri

Cancerul pulmonar este considerat o entitate patologică relativ rară la persoanele tinere, procentul celor cu vârstă mai mică de 45 ani la momentul diagnosticului fiind între 1 și 3,5%. (7), (8)

Predispoziția genetică, istoricul familial (risc între de 3 și 7 ori mai mare la cei cu vârstă < 46 ani și părinți, frați sau rude de gradul 1 cu diagnostic de cancer pulmonar) și fumatul (cuantumul tabagic, vârsta de debut) sunt principalii factori de risc incriminați. (9)

Adenocarcinomul pare să fie cel mai frecvent tip histopatologic diagnosticat la adulții tineri (45-48% vs 11-13% carcinom epidermoid), posibil în contextul unui cuantum tabagic mai redus și prevalența mai mică a fumatului în rândul tinerilor față de cei mai în vârstă. Aproximativ ½ din cazuri (40-55%) prezintă mutația genei EGFR, iar 1/3 din cazuri (27-34%) translocția ALK, cu impact direct asupra prognosticului și supraviețuirii. (8), (10)

1.1.2.3 Cancerul pulmonar la vârstnici

Conform datelor epidemiologice, cancerul pulmonar este o neoplazie frecvent diagnosticată la vârstnici, având totodată și cea mai mare mortalitate. (11)

Cancerul nonmicrocelular reprezintă aproximativ 85% din numărul cazurilor de cancer pulmonar la vârstnici, vârsta medie a bolnavilor la diagnostic fiind de 70 de ani. (12), (11)

Tipul histopatologic cel mai frecvent diagnosticat este carcinomul epidermoid, spre deosebire de tineri la care predomină adenocarcinomul.

La pacienții vârstnici, decizia terapeutică presupune abordarea multidisciplinară, cu evaluare complexă (The Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)), statusul de performanță singur neavând semnificație/ valoare prognostică. Astfel se evaluează riscul de a muri prin cancer sau datorită vârstei și/sau comorbidităților, stabilindu-se pacienții eligibili pentru tratament cu viza oncologică sau pentru îngrijiri paliative. (11)

1.1.3 Factori de risc

Fumatul alături de predispoziția genetică, expunerea la azbest, alți compuși chimici (nichel, crom, bioxid de siliciu, hidrocarburi aromatice policiclice) sau radiații ionizante/

compuși radioactivi, poluarea ambientală și domestică, precum și anumite boli structurale pulmonare (BPOC, fibroza pulmonară, leziuni fibroase sechelare) reprezintă factori de risc implicați în apariția cancerului pulmonar.

Principalul factor de risc demonstrat ca fiind responsabil atât pentru apariția a cancerului pulmonar nonmicrocelular cât și a celui microcelular este reprezentat de **fumat**.

S-a constatat că aproximativ 85-90% din cancerele pulmonare sunt cauzate de fumat, riscul unui fumator de a dezvolta cancer pulmonar fiind de 30 ori mai mare decât a unui nefumator, în strânsă legătură cu durata și cuantumul tabagic (13). Fumătorii cu un indice tabagic ≥ 10 PA au înregistrat o creștere semnificativă a numărului de decese prin cancer pulmonar comparativ cu nefumătorii.

Înlocuirea fumatului de țigarete cu dispozitive de tip țigare electronică, Iqos, recomandate de unii autori ca parte a sevrăului tabagic, pot fi asociate unor riscuri imediate sau pe termen mediu, precum dezvoltarea EVALI (e-cigarette or vaping product use associated lung injury) și nu există actualmente date consistente asupra impactului utilizării acestor dispozitive pe termen lung. (14)

Fumatul pasiv ar părea să crească de aproximativ două ori riscul de cancer pulmonar, profilul molecular al cancerului fiind mai degrabă asemănător cu cel al nefumătorilor decât cu cel al fumătorilor. (13).

Există și noțiunea fumatului la a-3-a mână (third hand smoking) care implică inhalarea de produși toxici rezultați din combustia tutunului, care s-au impregnat în materialele spațiului în care s-a fumat (încăperi, automobil, păr, haine etc.) și care au fost asociate cu o incidență crescută a cancerului pulmonar.

1.2 Screening-ul în cancerul bronhopulmonar

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu stadiu localizat de cancer pulmonar a fost citată ca fiind de 59%, astfel încât efortul de a diagnostica precoce, înainte de apariția simptomelor, prin derularea unui program de screening și a trata această categorie de pacienți poate să crească semnificativ rata de reușită terapeutică și vindecare, scăzând mortalitatea prin cancer cu aproximativ 20%. (15), (16)

Metode convenționale precum citologia din examenul de sputa sau radiografia toracică standard nu și-au dovedit utilitatea în ceea ce privește detecția precoce a cancerului pulmonar la persoanele cu risc înalt, spre deosebire de examinarea CT torace cu doză redusă de radiații (utilizează ~ 10-30% din doza de radiații aplicată la examinarea CT nativă), considerată o metodă de diagnostic înalt sensibilă. (16)

1.3 Diagnosticul cancerului bronhopulmonar

Diagnosticul în cancerul pulmonar poate fi stabilit, înainte ca pacientul să devină simptomatic și se poate realiza în două situații: rezultat al screening-ului prin efectuare CT torace cu doză scăzută de radiații în rândul persoanelor considerate cu risc înalt de a dezvolta cancer pulmonar (vezi 1.2) sau descoperire incidentală la evaluare imagistică (radiografie toracică/ CT torace) pentru altă patologie asociată.

Dintre toți pacienții diagnosticați cu cancer pulmonar, doar o proporție mică, între 5% și 15% sunt asimptomatici la momentul diagnosticului, restul având cel puțin un simptom „de alarmă” (media fiind de 2-3) datorat extensiei loco-regionale, metastazării la distanță sau sindroamelor paraneoplazice, ce denotă stadiu avansat de boală. (15), (17)

1.3.1 Manifestările clinice ale cancerului pulmonar pot fi:

- respiratorii, semnele și simptomele fiind datorate localizării și/sau extensiei intratoracice (tuse, hemoptizie, dispnee, durere toracică, disfonie)
- nonrespiratorii, datorate extensiei intratoracice (sindrom de venă cavă superioară, sindromul Pancoast- Tobias, disfonie, disfagie), determinărilor secundare extratoracice (osoase, cerebrale, hepatice, suprarenaliene etc.) sau sindroamelor paraneoplazice
- constituționale, sugerând stadiu avansat de boală

1.3.2 Diagnosticul imagistic în cancerul bronhopulmonar

- Radiografia toracică standard -sensibilitate diagnostică de aprox 77-80% (18)
- Examinarea CT torace nativ/ cu substanță de contrast, investigație imagistică de bază în diagnosticul cancerului pulmonar având rolul de a ghida în alegerea metodei adecvate de confirmare histopatologică (bronhoscopie cu biopsie bronșică/ lavaj bronhoalveolar cu citobloc, EBUS, medistinoscopie, punctie transtoracică ghidată CT sau echografic, toracocenteză cu biopsie pleurală, biopsie chirurgicală clasică/VATS) precum și acela de a contribui la stadializarea preterapeutică a tumorii
- PET-CT, cu valoare superioară examenului CT și complementară mediastinoscopiei în evaluarea stațiilor ganglionare mediastinale în cursul stadializării preterapeutice a tumorii. Specificitate mare în identificarea metastazelor la distanță

- IRM (Rezonanță Magnetică Nucleară): implicație în cuantificarea invaziei peretelui toracic, mediastinale, neurovasculare de către tumoră sau în caz de suspiciune de metastaze hepatice, epidurale sau vertebrale cu sindrom algic/plexalgie brahială. De asemenea, investigație de rutină pentru stadializarea pacienților cu SCLC, dat fiind că aprox 10% dintre aceștia pot avea determinări secundare cerebrale asimptomatice. (13)
- Scintigrafia osoasă, metodă imagistică ieftină și destul de precisă în identificarea și cuantificarea determinărilor secundare osoase asociate cancerului pulmonar.

1.3.3 Stadializarea TNM (Tumoră, Ganglioni, Metastaze) a cancerului bronhopulmonar

Stadializarea corectă a cancerului bronhopulmonar la momentul diagnosticului prin sistemul internațional TNM, cu aprecierea cât mai precisă a dimensiunii și invaziei locoregionale a tumorii (T), a existenței adenopatiilor mediastinale (N) și/ sau a metastazelor intra sau extratoracice (M) este esențială pentru stabilirea severității, prognosticului și a tratamentului adecvat stadiului de boală cu viză de îmbunătățire a prognosticului/ supraviețuirii.

Stadializarea TNM a tumorii poate fi: (19)

- clinică (**cTNM**), preterapeutică, bazată pe date ale examenului clinic, evaluării imagistice, bronhoscopice, biopsiilor prin tehnici minim invazive/ chirurgicale, esențială pentru selecția tratamentului adecvat
- histopatologică (**pTNM**), postchirurgicală, bazată pe evaluarea piesei de rezecție, cu stabilirea celei mai mari pT și pN categorii, dar și a gradului histopatologic de diferențiere a tumorii, cu rol în decizia de terapie adjuvantă, estimarea rezultatelor terapeutice și a prognosticului pacientului.

Se consideră: G1 (bine diferențiată), G2 (moderat diferențiată), G3 (slab diferențiată), G4 (nediferențiată), GX (imposibilitate de apreciere a gradului de diferențiere)

- sau se poate adresa recurenței tumorii, după un interval liber de boală (**rTNM**)
- sau se poate efectua cu ocazia autopsiei pacientului (**aTNM**)

Noutatea ediției a 8-a a stadializării TNM constă în faptul că poate fi utilizată atât pentru stadializarea NSCL cât și a cancerului pulmonar cu celule mici (SCLC) și a carcinoizului.

Stadiile cancerului bronhopulmonar conform clasificării ediției 8 a TNM sunt următoarele: (19)

Carcinom ocult	Tx N0M0	
Stadiul 0	TisN0M0	
Stadiul IA1	T1mi N0M0 sau T1aN0M0	Supraviețuire la 5 ani: 90-92%
Stadiul IA2	T1b N0M0	Supraviețuire la 5 ani: 83-85%
Stadiul IA3	T1c N0M0	Supraviețuire la 5 ani: 77-80%
Stadiul IB	T2a N0M0	Supraviețuire la 5 ani: 68-73%
Stadiul IIA	T2b N0M0	Supraviețuire la 5 ani: 60-65%
Stadiul IIB	T(1-2) N1M0 sau T3 N0M0	Supraviețuire la 5 ani: 53-56%
Stadiul IIIA	T(1-2) N2M0 sau T3 N1M0 sau T4 N0M0	Supraviețuire la 5 ani: 36-41%
Stadiul IIIB	T(1-2) N3M0 sau T (3-4) N2M0	Supraviețuire la 5 ani: 24-26%
Stadiul IIIC	T(3-4) N3M0	Supraviețuire la 5 ani: 12-13%
Stadiul IVA	orice T, orice N, M1a,b	Supraviețuire la 5 ani: 10%
Stadiul IVB	Orice T, orice N, M1c	Supraviețuire la 5 ani: <1%

Tab 1.3.3.2 Stadiile de cancer pulmonar

În funcție de extensia bolii la momentul diagnosticului, evaluată conform stadializării TNM, aceasta poate fi **localizată** (stadiile I și II, fără evidența afectării ganglionare: N0), **avansată loco-regional** (stadiile II și III cu afectare ganglionară: N pozitiv) **și avansată-metastatică** (corespunzătoare stadiul IV), cu impact important asupra supraviețuirii la 5 ani, aceasta fiind semnificativ mai mare în stadiile incipiente (61.4%) comparativ cu cele avansate (locoregional: 34.5% sau metastatice: 6.1%). (20)

1.3.4 Metode de diagnostic histopatologic în cancerul bronhopulmonar

Metodele de diagnostic pot fi nonchirurgicale sau chirurgicale (minim invazive/invazive), ținta fiind prelevarea unei biopsii, ce va fi ulterior prelucrată prin tehnici histopatologice, imunohistochimice și moleculare.

Acestea sunt reprezentate de:

1. Fibrobronhoscopia

- *Bronhoscopia cu autofluorescență*
- *EBUS-TBNA*
- *EBUS radial*
- *Bronhoscopia cu navigație în câmp electromagnetic sau virtuală, cu rată de diagnostic similară (65%) a leziunilor cu localizare periferică. (21)*
- *Lavajul bronhoalveolar*

2. Puncția- biopsie transtoracică ghidată imagistic (CT sau ecografic)

3. Toracocenteza

4. Biopsia pleurală chirurgicală și nonchirurgicală

5. Mediastinoscopia

6. Biopsia chirurgicală prin tehnica VATS (*Video Assisted Thoracoscopic Surgery*)

7. Biopsia altor leziuni suspecte de determinări secundare (biopsie echo ghidată leziuni hepatice/ suprarenaline, puncție biopsie osoasă, biopsie noduli subcutanați, biopsie adenopatie superficială, puncție lombară, pericardiocenteză)

1.3.5 Diagnosticul histopatologic și molecular al cancerului bronhopulmonar

Cancerul pulmonar, poate fi împărțit, în funcție de tipul celulei tumorale în două categorii: nonmicrocelular-NSCLC (adenocarcinomul, carcinomul scuamos), predominantă (85% din cazuri) și microcelular (SCLC), cu prognostic și valențe terapeutice diferite, dar tipurile histologice de tumori pulmonare sunt mult mai variate, fiind sistematizate în clasificarea histologică a tumorilor pulmonare, ultima ediție fiind lansată de Organizația Mondială a Sănătății (WHO) în 2015 .

Una dintre modificările cele mai importante ale ultimei ediții a clasificării WHO a tumorilor pulmonare constă în reclasificarea subtipurilor histopatologice ale adenocarcinomului pulmonar, în concordanță cu prognosticul și răspunsul diferit la tratament al acestora, cu gruparea în leziuni preinvazive, minim invazive de adenocarcinom și adenocarcinom invaziv.

Imunohistochimia, recomandată ori de câte ori e disponibilă, nu numai în cazul fragmentelor bioptice de mici dimensiuni sau citologiilor ci și pentru tumorile rezecate, scopul fiind acela a unei tipări/ subtipări histopatologice cât mai exactă, dată fiind concepția actuală de terapie personalizată în cancerul pulmonar, dar și prognosticul diferit pentru fiecare tip histopatologic.

Diagnosticul molecular în cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC) se adresează identificării mutațiilor genice ale diferitelor oncogene implicate în carcinogeneză contra cărora s-au dezvoltat terapii moleculare țintite și care au atât rol prognostic cât și de predicție a răspunsului la tratament.

Mutațiile genice pentru care există terapie țintită și recomandare de a fi testate în toate cazurile avansate de NSCLC, în special în cazul adenocarcinomului sunt următoarele:

1. *Mutațiile receptorului factorului de creștere epidermal: EGFR* (20) (22), (23) (24), (25), (26) (27), (28), (29)

Cele mai comune mutații activatoare ale EGFR sunt:

- deleția la nivelul exonului 19 (**EGFR 19-del**)

- substituția punctuală a leucinei cu arginină (L858R) la nivelul exonului 21 (EGFR 21-L858R)
 - aceste două mutații, reprezintă împreună, aproximativ 85-90% din totalul mutațiilor EGFR
 - mutațiile exonilor 18, 19 și 21, asociate cu sensibilitatea celulelor tumorale la terapia moleculară țintită ce constă în inhibitori de tirozin- kinază (TKI)
2. *Fuziunea (rearanjarea) genei ALK (anaplastic lymphoma kinase)*
 3. *Reararanjamente cromozomiale ale genei ROS*
 4. *Mutații ale exonului 14 a genei MET*
 5. *Rearanjamente cromozomiale ale genei RET*

În concluzie, ghidurile actuale de tratament al cancerului pulmonar, recomandă testarea genetică în vederea terapiei moleculare țintite în toate cazurile de cancer pulmonar nonmicrocelular, nonscuamos, metastatic, mutațiile testate de rutină fiind: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET ex14 și RET.

De asemenea se recomandă testarea pentru PD-L1 (Programmed cell death-protein1) în toate cazurile de cancer nonmicrocelular (NSCLC) metastatic, existând o legătură între expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale (exprimată ca scor procentual) sau a PD-1 (receptor exprimat de limfocitele T citotoxice infiltrante la nivelul tumorii) și probabilitatea unui răspuns clinic favorabil la imunoterapie (agenți inhibitori de PD-L1 (atezolizumab și durvalumab) sau PD-1(nivolumab și pembrolizumab)).

1.4 Principii de tratament în cancerului bronhopulmonar

Există trei mari principii de tratament al cancerului pulmonar nonmicrocelular (tratamentul chirurgical, terapia sistemică și radioterapia), aplicate separat sau combinate între ele, în funcție de stadiul tumorii:

1. *Tratamentul chirurgical*, adresat în special stagiilor nonavansate (I și II) de cancer pulmonar nonmicrocelular (NSCLC) cu condiția îndeplinirii a două criterii importante: rezecabilitatea tumorii și operabilitatea pacientului .

Rezecabilitatea tumorii presupune absența metastazelor (la distanță sau în plămânul controlateral), a adenopatiilor mediastinale controlaterale sau supraclaviculare (N3 confirmat histopatologic), a invaziei nervului laringeu recurent, traheei, carinei sau vaselor mari.

2. Terapia sistemică (chimioterapie clasică, terapie moleculară țintită, imunoterapie)

Chimioterapia clasică, bazată pe diferite combinații cu săruri de platină, are triplă valență terapeutică:

- *Chimioterapie neoadjuvantă* recomandată anterior tratamentului chirurgical în scop de citoreducție tumorală și asanarea micrometastazelor, actualmente recomandată pentru stadiul III A rezecabil (T3-4, N0-1, M0), combinată cu radioterapie concomitentă în cazurile rezecabile de tumori de șanț superior
- *Chimioterapie adjuvantă*, administrată post intervenție chirurgicală cu scop de <<sterilizare a micrometastazelor>> și reducerea recidivelor, cunoscut fiind faptul că o mare parte din pacienții cu rezecție completă, recidivează în primii 3 ani, iar chimioterapia adjuvantă scade mortalitate cu aproximativ 10%.

Se recomandă în stadiile IB, IIA (T2a,b N0) cu margini de rezecție neinfiltate tumoral, dar cu factori de risc: grad scăzut de diferențiere a tumorii, invazie vasculară, rezecție atipică sau dimensiuni > 4 cm.

- *Chimioterapie adresată stadiilor avansate (IIIB, IIIC) sau metastatic fără mutații*

Terapia moleculară țintită (inhibitori de tirozin kinază), recomandată ca primă linie de tratament la pacienții cu NSCLC metastatic și identificare de mutații "targetabile" (20),

EGFR+	ALK+	ROS1	BRAF	HER2
Osimertinib	Crizotinib	Crizotinib	Dabrafenib+trametinib	Capmatinib
Erlotinib	Alectinib	Entrectinib	Dabrafenib	Tepotinib
Gefitinib	Brigatinib		Vemurafenib	
Afatinib	Ceritinib			
Dacomitinib				

Imunoterapia- linia 1 de tratament la pacienții cu NSCLC metastatic scuamos sau nonscuamos, fără mutații targetabile identificate și fără contraindicații pentru imunoterapie, cu: (20), (23)

3. Radioterapia

- indicații diferite în funcție de stadiul bolii, statusul de performanță al pacientului, operabilitatea/ rezecabilitatea tumorii

În ceea ce privește tratamentul cancerului pulmonar microcelular (SCLC), acesta se face în funcție de stadiul limitat sau extins al bolii.

Noutatea în abordul terapeutic al SCLC, constă în posibilitatea de aplicare a tratamentului chirurgical (obligatoriu în asociere cu limfadenectomia mediastinală extinsă) în cazuri selectate de pacienți, cu stadii localizate de boală (I,II cu cT1N0), consolidat de chimioterapie adjuvantă și radioterapie adjuvantă în caz de margini de rezecție pozitive, cele mai recente studii descriind o supraviețuire la 5 ani între 63.8% și 65.5% în cazul stadiilor I/II operate, cu o supraviețuire generală medie de 48.6 luni (comparativ cu 28.7 luni asociată chimioradioterapiei). (30)

Îngrijirea paliativă se recomandă pacienților cu stadiu avansat sau metastatic de cancer pulmonar, cel mai frecvent simptomatici, având rol de terapie suportivă adresată, în principal controlului simptomelor, preferabil a se institui cât mai precoce, concomitent cu tratamentul oncologic, cât și celor aflați în stadiul final de evoluție a bolii ("end of life"), scopul principal fiind îmbunătățirea calității vieții (și indirect a supraviețuirii prin reducerea morbidității)

Rolul echipei multidisciplinare formată, în principal, din medic pneumolog, chirurg toracic, medic oncolog/ îngrijiri paliative, radiolog, radioterapeut și anatomopatolog este esențial în diagnosticul și tratamentul cancerului pulmonar

S-a constatat o scurtare a duratei de timp între diagnostic și inițierea tratamentului în cazurile de cancer pulmonar ce au beneficiat de abordare multidisciplinară, cu o îmbunătățire a îngrijirii și creșterea calității vieții pacientului. (31)

În ceea ce privește datele de supraviețuire, rezultatele studiile sunt neuniforme, majoritatea însă relatând o creștere a supraviețuirii la 5 ani în rândul pacienților ce au beneficiat de discuție în echipă multidisciplinară, indiferent de stadiul de cancer. (31) (32)

1.5 Rolul inflamației sistemice în cancerul bronhopulmonar

Inflamația sistemică, prin intermediul celulelor și citokinelor inflamatorii, poate să inducă alterări la nivelul ADN-ul celular, promotoare a carcinogenezei diferitelor neoplazii, inclusiv pulmonare. Celulele tumorale, prin sinteza de citokine proinflamatorii și exprimarea de receptori, determină, la rândul lor, recrutarea celulelor inflamatorii (neutrofile, celule dendritice, mastocite, eozinofile și limfocite) ce vor contribui la dezvoltarea unui micromediu tumoral ce favorizează continuarea procesului de tumorigeneză

(prin stimularea creșterii și proliferării celulare, invazivității/ capacității de metastazare)
(33)

Există în literatura de specialitate din ce în ce mai multe studii despre impactul inflamației sistemice (prin intermediul constelației de citokine și celule inflamatorii) asupra răspunsului la tratament și supraviețuirii pacienților cu diagnostic de cancer pulmonar.

S-a încercat dovedirea valorii prognostice și de răspuns terapeutic pentru mai mulți biomarkeri inflamatori accesibili precum VSH (viteza de sedimentare a hematiilor), CRP (proteină C reactivă) și, mai nou, raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) precum și dintre trombocite și limfocite (PLR), cu scopul de a ajuta clinicianul în optimizarea diagnosticului și tratamentului cancerului pulmonar.

2. PARTEA SPECIALĂ/ Contribuții personale

2.1 Premize

Inflamația sistemică analizată prin diferiți biomarkeri poate fi implicată în gradul de extensie, răspunsul la tratament și supraviețuirea pacienților cu diferite tipuri de neoplazii, inclusiv cancer pulmonar.

Inflamația sistemică identificată la pacientul cu diagnostic de cancer pulmonar poate fi în contextul bolii neoplazice și/sau al comorbidităților pacientului (obezitate, BPOC, fibroză pulmonară), iar magnitudinea acesteia poate fi în relație cu statusul de performanță al pacientului dar și cu stadializarea și progresia bolii.

Relația între inflamația sistemică și gradul de extensie/ stadializarea al cancerului pulmonar este mai puțin studiată, deși există în literatură o serie de studii ce estimează valoarea prognostică a diferiți biomarkeri ai inflamației, printre care raportul neutrofile/limfocite și cel dintre trombocite și limfocite. (34), (35) (36) (37)

2.2 Obiective

Obiectivul principal al cercetării a constat în **analiza/evaluarea inflamației sistemice** la pacienții cu neoplasm pulmonar prin **metode simple și accesibile** (VSH, raportul neutrofile/ limfocite: Ne/Ly și trombocite/limfocite: Te/Ly) și **caracterizarea relației dintre acești biomarkeri ai inflamației și gradul de extensie al neoplaziei** (stadializare).

Obiectivele secundare au fost:

- Evaluarea relației dintre **inflamația sistemică** și **tipul histopatologic** de cancer pulmonar
- Evaluarea relației între **statusul de performanță** și **inflamația sistemică**
- Analiza **modificării opțiunii inițiale** a medicului curant în ceea ce privește decizia terapeutică după discuția cazului în **echipă multidisciplinară**

2.3 Material, metodă și structura loturilor de studiu

Cercetarea are la bază un studiu nonintervențional retrospectiv și parțial prospectiv, ce a inclus pacienți consecutivi adresați Secției IV Pneumologie din cadrul Institutului Național de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București în perioada 2015-2017 pentru diagnostic și/sau tratament al cancerului pulmonar, naivi de tratament oncologic (chimio sau radioterapie)

S-au colectat din foile de observație ale pacienților informații privind datele pașaportale, indicii antropometrice, istoricul de fumat, elementele hemoleucogramei (număr de neutrofile, limfocite, trombocite, valoare hemoglobină), biomarkerii inflamației sistemice (viteza de sedimentare a hematiilor: VSH, raportul dintre numărul de neutrofile și limfocite: Ne/Ly, raportul dintre numărul de trombocite și limfocite: Te/Ly), stadializarea tumorii conform ediției a-7-a TNM de stadializare a cancerului pulmonar, rezultatul histopatologic ce confirmă diagnosticul de cancer pulmonar, statusul de performanță al pacientului (PS), evaluat conform scalei ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) .

Pacienții decedați au fost identificați prin accesarea online a Sistemul Informatic Unic Integrat al Asigurărilor Sociale de Sănătate (SIUI) de pe platforma informatică a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate (CNAS) la 3 ani de la stabilirea diagnosticului

Au fost analizate 172 dosare medicale, pacienții fiind împărțiți (după ce au întrunit criteriile de includere) în funcție de obiectivele principale și secundare ale studiului, în 3 loturi:

- **Lotul A**, format din 102 pacienți, analizați din punct de vedere al relației dintre inflamația sistemică și gradul de extensie a bolii conform stadializării TNM, cu un sublot A1(56 pacienți) ce a constituit baza evaluării relației dintre tipul histopatologic de cancer pulmonar, stadializare și inflamație
- **Lotul B**, format din 58 pacienți, caracterizați din punct de vedere al statusului de performanță ECOG și al relației dintre acesta și inflamația sistemică sau alte

caracteristici clinice precum vârsta, istoricul de fumat și prezența comorbidităților

- **Lotul C**, alcătuit din 51 pacienți, discutați în cadrul echipei multidisciplinare, cu analiza impactului discuției multidisciplinare asupra deciziei terapeutice finale a medicului curant

Consimțământul informat al pacientului semnat la internare a permis prelucrarea statistică a datelor în scop de cercetare, cu respectarea anonimatului pacientului.

Analiza statistică și prezentarea rezultatelor

Pentru analiza statistică a datelor s-a folosit SPSS versiunea 20. Rezultatele au fost exprimate ca valori medii $\pm$ deviația standard sau ca număr absolut (procente).

Pentru analiza distribuției variabilelor s-a utilizat testul Shapiro- Wilk.

Pentru compararea variabilelor cu distribuție normală s-a folosit Student T test și s-a considerat diferență semnificativă statistic la o valoare $p < 0,05$.

Pentru compararea variabilelor cu distribuție anormală s-a folosit testul nonparametric Mann-Whitney U și s-a considerat o diferență semnificativă statistic pentru o valoare $p < 0,05$.

Pentru analiza relației de asociere dintre diferite variabile categoriale/ calitative s-a apelat la testul Chi-square, iar rezultatele au fost considerate semnificative statistic pentru o valoare $p < 0,05$.

Rezultatele au fost prezentate sub formă de tabele, grafice, scheme.

2.4 Rezultate și discuții:

Rezultatele obținute în urma prelucrării statistice a bazei de date vor fi prezentate detaliat în funcție de obiectivul principal și cele secundare ale cercetării în următoarele 3 subcapitole.

2.4.1 Relația dintre inflamația sistemică la pacienții cu neoplasm pulmonar, evaluată prin biomarkeri surogat: raportul neutrofile/limfocite (Ne/Ly), raportul trombocite/ limfocite (Te/Ly), și gradul de extensie a bolii conform stadializării TNM, precum și posibila legătură dintre inflamație, tip histopatologic și stadializare

Datele prezentate în acest subcapitol au fost publicate în Revista Pneumologia, vol 69, nr. 2 /2020

Inflamația sistemică asociată cancerului pulmonar, evaluată prin diferiți biomarkeri (sangvini, tisulari) pare să aibă valoare prognostică în ceea ce privește supraviețuirea pacienților, cel mai probabil în relație cu gradul de extensie și invazivitate a bolii, favorizat de contextul inflamator, cu impact asupra răspunsului la tratament.

Scopul principal al cercetării de față a fost acela de a analiza relația dintre inflamația sistemică la pacienți cu neoplasm pulmonar, evaluată prin biomarkeri surogat precum raportul Ne/Ly și raportul Te/Ly, și gradul de extensie a bolii conform stadializării TNM, cu un subpunct ce analizează posibila legătură între inflamație, tip histopatologic și stadializare.

Au fost analizate 172 dosare medicale, din care s-au selectat 102 pacienți eligibili, ce au constituit, în final, subiecții lotului A de studiu. Un număr de 56 de pacienți din lotul A au constituit subiecții sublotului A1.

Lotul A a fost divizat în două grupuri, în funcție de stadiul bolii, conform stadializării TNM ediția a 7-a (Grup AR: pacienți rezecabili, respectiv Grup AN: pacienți nerezecabili), fiecare din cele două subgrupuri fiind ulterior împărțite în supraviețuitori și decedați.

În tabelul de mai jos sunt reprezentate detaliat caracteristicile pacienților incluși în lotul A de studiu:

Caracteristicile lotului A de pacienți (N=102)	
<i>Vârstă (ani)</i>	65.49 ani $\pm$ 9.35
<i>Sex: număr, procent (%)</i>	Bărbați: 86 (84.31%) Femei: 16 (15.69%)
<i>Indice de masă corporală: IMC (kg/m²)</i>	25.45 $\pm$ 4.49 (N=94)
<i>Statutul de fumător: număr, procent (%)</i>	Fumători: 83 (81.37%) Nefumători: 19 (18.63%)
<i>Indicele tabagic: Nr.PA</i>	40 [3-100]
<i>Ne /mm³</i>	6425 [1800-27892]
<i>Ly (/mm³)</i>	1855 [500-15700]
<i>Tr (/mm³)</i>	316500[23000-709000]
<i>Ne/ Ly</i>	3.33 [0.70-25.60]
<i>Te/Ly</i>	156.75 [3.38-651.25]
<i>VSH (N=94)</i>	40 [3-135]
<i>VEMS (N=84)</i>	1.98 $\pm$ 0.62
<i>FVC (N=68)</i>	2.73 $\pm$ 0.77
<i>BPOC: număr, procent (%) (N=68)</i>	26 (38.24%)
Date prezentate ca medie $\pm$ DS sau ca mediană [interval]	

PA: pachete- an, Ne: Neutrofile, Ly: Limfocite, Tr : trombocite, Ne/Ly: raport neutrofile limfocite, Te/Ly: raport trombocite limfocite, VSH: viteza de sedimentare a hematiilor, IMC: Index de Masă Corporală, VEMS: Volum Expirator Măsurat în prima Secundă, FVC: Capacitatea Vitală Forțată, BPOC: Bronhopneumopatie Cronică Obstructivă

Tab 2.4.1.1 Caracteristicile lotului A de studiu

Din totalul celor 102 pacienți cu neoplasm pulmonar incluși în studiu, **86 (84.31%)** au fost bărbați, procent semnificativ mai mare ($\chi^2(1, N=102)=48.04, p < .001$) decât al femeilor, ce au fost în număr de **16**, reprezentând **15,69%** aspect similar datelor din literatură (38), una din explicații fiind prevalența mai mare a fumatului în rândul bărbaților, dar și expunere profesională mai frecvent întâlnită ca și factor de risc (39) .

Vârsta medie în lotul studiat a fost de **65,49 ani $\pm$ 9,35**, similară datelor din literatură (40), (41), omogen distribuită, bărbații și femeile având vârste medii apropiate (65,78 ani $\pm$ 9,61 vs. 63,94 ani $\pm$ 7,82, $p=0.47$)

Majoritatea pacienților s-au declarat fumători sau foști fumători, procentul acestora (**81.37%**) fiind semnificativ mai mare decât al nefumătorilor, ce au reprezentat **18.63%** din totalul pacienților ($\chi^2(1, N=102)=40.16, p < .001$), în conformitate cu datele din literatură, fumatul fiind principalul factor de risc pentru cancerul pulmonar. (13)

Din totalul pacienților fumători (**nr. 83**), majoritatea au fost de sex masculin (**nr. 77**), proporția acestora (**92.77%**) fiind semnificativ mai mare decât a celor de sex feminin (**7.23%**) ($\chi^2(1, N=83)=60.74, p < .001$).

Valoarea mediana a indicelui tabagic, cunoscut ca număr pachete-an , la pacienții fumători a fost **40 [3-100]**, superioară limitei inferioare de 30 PA, necesară includerii pacienților în programele de screening pentru cancerul pulmonar conform derulate de anumite țări.

De asemenea, procentul pacienților fumători cu indice tabagic mai mare de 10 PA, dovedit a fi asociat cu o creștere semnificativă a numărului de decese prin cancer pulmonar comparativ cu nefumătorii, a fost semnificativ mai mare decât a celor cu indice tabagic < 10PA (**94% vs 6%**, $\chi^2(1, N=83)=64.20, p < .001$).

Din punct de vedere al tipului histopatologic a predominat cancerul pulmonar nonmicrocelular (NSCLC), în proporție de 89,19% (similară datelor din literatură ce estimează un procent de 85% pentru NSCLC), cancerul microcelular (SCLC) fiind în procent de 10.81%

În ceea ce privește cancerul nonmicrocelular, tipul histopatologic dominant a fost adenocarcinomul, urmat de carcinomul scuamos și alte tipuri reprezentate de carcinomul adenoid chistic și carcinomul pleiomorf, în concordanță cu trend-ul ascendent al incidenței adenocarcinomului din ultimele decenii (începând cu 1990), acest tip histopatologic, devenind majoritar din 2004, atât în rândul bărbaților cât și al femeilor, în detrimentul carcinomului scuamos. (42), (43), (44), (45)

Trendul de diagnostic tardiv al cancerului pulmonar, validat prin studii, se regăsește și în cazul pacienților incluși în lotul A al cercetării prezente, 69.6% dintre aceștia fiind diagnosticați cu stadiu avansat/ nerezecabil de boală (IIIB, IV) conform stadializării TNM, procent semnificativ statistic mai mare ($\chi^2(1, N=102)=15.68, p < .001$) decât a celor cu stadii rezecabile de boală (IA, IB, IIA, IIB, IIIA)

Pentru atingerea obiectivului principal al cercetării, **lotul A** de pacienți (N=102) a fost împărțit în două grupuri: **Grupul AR** format din cei **31 pacienți cu stadii rezecabile** de cancer pulmonar și **Grupul AN**, format din restul de **71 pacienți cu stadii nonrezecabile**.

În ceea ce privește analiza descriptivă a subiecților incluși în **Grupul AR** (N=31), rezultatele sunt următoarele (Tab. 2.4.1.2):

Vârstă (ani)	64.71 ani $\pm$ 7.34
Sex: Nr., procent (%)	Bărbați: 23 (74.2%), Femei: 8 (25.8%)
Indice de masă corporală: IMC (kg/m ²)	25.80 $\pm$ 4.54
Statutul de fumător: Nr, procent (%)	Fumători: 23 (74.2%), Nefumători: 8 (25.8%)
Indicele tabagic: Nr.PA (N=23)	43.6 $\pm$ 23.22
Ne (/mm ³)	6380 [2600-22000]
Ly (/mm ³)	2000 [1020-13.600]
Tr (/mm ³)	294.000 [111.000-709.000]
Ne/ Ly	2.74 [0,87-12,94]
Te/Ly	133.95 [21,61-416,66]
VSH (N=94)	35 [6-135]

Date prezentate ca medie $\pm$ DS sau ca mediană [interval]

PA: pachete- an, Ne: Neutrofile, Ly: Limfocite, Tr : trombocite, Ne/Ly: raport neutrofile limfocite, Te/Ly: raport trombocite limfocite, VSH: viteza de sedimentare a hematiilor, IMC: Index de Masă Corporală

Tab 2.4.1.2 Caracteristicile Grupului AR (N=31)

În **Grupul AN** au fost incluși **71 pacienți cu stadii avansate/ norezecabile** de cancer pulmonar (IIIB, IV), caracteristicile acestora fiind sintetizate în tabelul de mai jos (Tab. 3.1.3)

Vârstă (ani)	65.83 ani $\pm$ 10.13
Sex: Nr., procent (%)	Bărbați: 63 (88.7%), Femei: 8 (11.3%)
Indice de masă corporală: IMC (kg/m ²)	25.28 $\pm$ 4.48 (N=63)
Statutul de fumător: Nr, procent (%)	Fumători: 60 (84.5%), Nefumători: 11 (15.5%)
Indicele tabagic: Nr.PA (N=60)	40 [4-90]
Ne (/mm ³)	6450 [1800-27892]
Ly (/mm ³)	1800 [500-15.700]
Tr (/mm ³)	327.000 [23.000-661.000]
Ne/ Ly	3.51 [0,70-25,60]
Te/Ly	170.37 [3.38-651.25]
VSH (N=64)	40 [3-120]
<i>Date prezentate ca medie $\pm$ DS sau ca mediană [interval]</i>	
PA: pachete- an, Ne:Neutrofile, Ly: Limfocite, Tr: trombocite, Ne/Ly: raport neutrofile limfocite, Te/Ly: raport trombocite limfocite, VSH: viteza de sedimentare a hematiilor, IMC: Index de Masă Corporală	
Tab 2.4.1.3 Caracteristicile Grupului AN (N=71)	

În ceea ce privește analiza comparativă a celor două grupuri de pacienți (Grupul AR vs Grupul AN) s-au obiectivat următoarele:

- nu s-a constatat o relație semnificativă statistic între stadiile de boală (*rezecabile sau norezecabile*) și sexul pacienților ($X^2(1, N=102)=3.44$, $p=0.07$), procentul bărbaților (88.7%) sau femeilor (11.3%) din Grupul AN nefiind semnificativ mai mare față de cel al omologilor din grupul AR (74.2% și 25.8%)
- nu s-a găsit o relație semnificativă statistic între stadiile de boală (*rezecabile sau nonrezecabil*) și sexul pacienților, indiferent dacă aceștia au fost fumători ($X^2(1, N=19)=0.54$, $p=0.46$) sau nefumători ($X^2(1, N=83)=1.60$, $p=0.20$)
- vârstă medie a subiecților celor două grupuri a fost asemănătoare (65.83 ani $\pm$ 10.13 în Grupul AN vs. 64.71 ani $\pm$ 7.34 în grupul AR), neexistând diferență semnificativă statistic ($p=0.58$)
- nu s-a constatat o relație semnificativă statistic între stadiile rezecabile sau norezecabile ale bolii și statutul de fumător, procentele fumătorilor și nefumătorilor din cele două grupuri fiind similare ($X^2(1, N=102)=1.51$, $p=0.21$), indiferent dacă subiecții au fost bărbați ($X^2(1, N=86)=0.22$, $p=0.63$) sau femei ($X^2(1, N=16)=0.001$, $p=1$).
- de asemenea, nu a fost diferență semnificativă statistic între valoarea indicelui tabagic la fumătorii din grupul AR, comparativ cu cei din grupul AN

Pentru evaluarea inflamației sistemice la pacienții cu neoplasm pulmonar incluși în studiu s-au folosit biomarkeri accesibili precum raportul neutrofile/ limfocite (Ne/Ly), raportul trombocite/limfocite (Te/Ly), citați în literatura ca fiind determinanți sensibili în aprecierea gradului inflamației sistemice în diferite tipuri de cancer, inclusiv cel pulmonar, precum și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH).

Scopul a fost acela de a caracteriza relația dintre acești biomarkeri ai inflamației și gradul de extensie al neoplaziei (stadializare).

S-au analizat comparativ cele două grupuri de pacienți, cu stadii rezecabile și respectiv nonrezecabile de cancer pulmonar (Grupul AR vs. Grupul AN), din punct de vedere al nivelului inflamației și a posibilei relații dintre aceasta și gradul de extensie, rezultatele fiind următoarele:

- valoarea mediană a raportului Ne/Ly în Grupul AN a fost 3.51 [0,70-25,60], semnificativ statistic mai mare ($U=823$, $p=0.043$) decât mediana raportului Ne/Ly în Grupul AR, aceasta fiind 2.74
- valoarea mediană a raportului Te/Ly în Grupul AN a fost 170.37 [3.38-651.25], semnificativ statistic mai mare ($U=840$, $p=0.05$) decât mediana raportului Te/Ly în Grupul AR, aceasta fiind 133.95 [21,61-416,66]
- nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între valoarea VSH, marker inflamator utilizat de rutină, în grupul pacienților cu stadii rezecabile comparativ cu grupul celor cu stadii nerezecabile ($U=924$, $p=0.77$)

În continuarea, cele două grupuri de pacienți, AR (stadii rezecabile) și AN (stadii nonrezecabile), au fost împărțite în câte două subgrupuri în funcție de statutul pacienților de supraviețuitori sau decedați, astfel:

- **Subgrupul ARs** (pacienți cu stadii rezecabile supraviețuitori): **11** subiecți
- **Subgrupul ARd** (pacienți cu stadii rezecabile decedați): **20** subiecți
- **Subgrupul ANs** (pacienți cu stadii nerezecabile supraviețuitori): **8** subiecți
- **Subgrupul AND** (pacienți cu stadii nerezecabile decedați): **63** subiecți

Valorile markerilor de inflamație pentru fiecare subgrup în parte sunt redată în tabelul de mai jos:

	NeLy	TeLy	VSH
Subgrup ARs	2.36	132.58	15

(N=11)	[0.88- 8.36]	[41.11- 371.18]	[6-110]
Subgrup Ard (N=20)	2.77 [1.26-12.94]	138.82 [21.62- 416.67]	62 [11-135]
Subgrup ANs (N=8)	1.53 [1.32- 10.86]	112.89 [59.69- 554.29]	31 [9-90]
Subgrup And (N=63)	3.72 [0.70- 25.60]	183.50 [3.38- 651.25]	44 [3-120]

Tab 2.4.1.4 Valorile Ne/Ly, Te/ Ly, VSH în cele 4 subgrupuri

În cadrul grupului cu stadii rezecabile de boală, nu s-a constata o diferență semnificativă statistic între valoarea celor două rapoarte NeLy și TeLy .

În ceea ce privește grupul subiecților cu stadii avansate/ nonrezecabile de boală, valoarea raportului Ne/Ly cât și a Te/ Ly a fost semnificativ mai mare în cazul subiecților decedați prin boală (Subgrup AND) comparativ cu cei supraviețuitori (Subgrup ANs): $p=0.017$ pt. Ne/Ly și $p=0.032$ pt. Te/Ly

Valoarea mediană a raportului Ne/Ly în subgrupul pacienților cu stadii avansate de boală decedați (AND) a fost **3.72**, similară datelor din literatură, existând raportate valori cut-off pretratament între **3.25 și 5**, asociate cu o supraviețuire redusă la pacienții cu stadii avansate de cancer pulmonar nonmicrocelular. (46)

Valoarea mediană a raportului Te/Ly a fost **183.50**, apropiată de rezultatele unei meta-analize care a demonstrat că o valoare crescută a acestui raport ar putea fi un factor de prognostic negativ pentru pacienții cu cancer nonmicrocelular. (47)

Un subpunct al analizei efectuate a fost **evaluarea relației dintre inflamația sistemică și tipul histopatologic** de cancer pulmonar nonmicrocelular (NSCLC) precum și posibila legătură dintre inflamație, tip histopatologic și stadializare pe un sublot (A1) de 56 pacienți.

Cei **56 de subiecți ai sublotului A1** au fost împărțiți, în funcție de tipul histopatologic, în două grupuri: **NSCLC-ADK** (pacienți cu adenocarcinom) și **NSCLC-SC** (pacienți cu carcinom scuamos), divizate la rândul lor în două subgrupuri în funcție de rezecabilitatea stadiului de boală

Caracteristicile sublotului A1 precum și a celor două grupuri rezultate în urma divizării pacienților sublotului A1 în funcție de tipul histopatologic sunt evidențiate în tabelele de mai jos:

Sublot A1 (56 pacienți)	
Vârstă (ani)	65.83 ani $\pm$ 10.13
Sex: Nr., procent (%)	Bărbați: 49 (87.5%), Femei: 7 (12.5%)
Indice de masă corporală: IMC (kg/m ²)	25.70 $\pm$ 4.53
Statutul de fumător: Nr, procent (%)	Fumători: 45 (80.4%), Nefumători: 11 (19.6%)
Indicele tabagic: Nr.PA (N=45)	40 [3-100]
Ne/ Ly	3.58 [0.70-20.72]
Te/Ly	166.25 [3.38-651.25]
VSH	30 [3-120]
<i>Date prezentate ca medie $\pm$ DS sau ca mediană [interval]</i>	
PA: pachete- an, Ne:Neutrofile, Ly: Limfocite, Tr: trombocite, Ne/Ly: raport neutrofile limfocite, Te/Ly: raport trombocite limfocite, VSH: viteza de sedimentare a hematiilor, IMC: Index de Masă Corporală	

Tab 2.4.1.5 Caracteristicile sublotului A1

Caracteristicile grupurilor din cadrul sublotului A1:

	NSCLC-ADK	NSCLC-SC
Vârstă (ani)	63.29 ani $\pm$ 9.07	64.09 ani $\pm$ 9.26
Sex: Nr., procent (%)	Bărbați: 30 (88.2%) Femei: 4 (11.8%)	Bărbați: 19 (86.4%), Femei: 3 (13.6%)
Indice de masă corporală: IMC (kg/m ²)	25.21 $\pm$ 4.49	26.55 $\pm$ 4.58
Statutul de fumător: Nr, procent (%)	Fumători: 27 (79.4%), Nefumători: 7 (20.6%)	Fumători: 18 (81.8%), Nefumători: 4 (18.2%)
Indicele tabagic: Nr.PA (N=45)	38.48 $\pm$ 20.02	41.11 $\pm$ 22.91
Ne/ Ly	3.94 [0.70-14.67]	3.56 [1.26-20.72]
Te/Ly	186.51 [13.82-651.25]	157.45 [3.38-416.25]
VSH	28 [3-120]	42 [6-110]
<i>Date prezentate ca medie $\pm$ DS sau ca mediană [interval]</i>		
PA: pachete- an, Ne:Neutrofile, Ly: Limfocite, Tr: trombocite, Ne/Ly: raport neutrofile limfocite, Te/Ly: raport trombocite limfocite, VSH: viteza de sedimentare a hematiilor, IMC: Index de Masă Corporală, NSCLC-ADK (Non Small Cell Lung Cancer- Adenocarcinom), NSCLC-SC (Non Small Cell Lung Cancer- Carcinom Scuos)		

Tab 2.4.1.6 Caracteristicile grupurilor NSCLC-ADK și NSCLC-SC

În urma analizei statistice a datelor nu s-a constatat diferență semnificativă statistic în ceea ce privește valoarea markerilor de inflamație sistemică, reprezentați de rapoartele

Ne/Ly (U=368, p=0.920), Te/Ly (U=343, p=0.603) și VSH (U=319.50, p=0.360), în grupul pacienților cu NSCLC-ADK comparativ cu grupul pacienților cu NSCLC-SC

De asemenea, cele două grupuri de pacienți cu adenocarcinom (NSCLC-ADK), respectiv carcinom scuamos (NSCLC-SC) au fost împărțite în câte două subgrupuri, în funcție de stadiile de boală (rezecabile: NSCLC-ADK-R, NSCLC-SC-R vs nonrezecabile: NSCLC-ADK-NR, NSCLC-SC-NR), fiind analizată posibila relație între inflamație, tipul histopatologic și stadializare.

Valorile markerilor de inflamație pentru fiecare subgrup în parte sunt redată în tabelul de mai jos:

	NeLy	TeLy	VSH
NSCLC-ADK-R (N=10)	2.54 [0.88- 6.20]	128.60 [21.62- 416.67]	17.50 [10-120]
NSCLC-ADK-NR (N=24)	5.65 [0.70-14.67]	215.42 [13.82- 621.25]	35 [3-120]
NSCLC-SC-R (N=9)	3.4 [2.01- 8.36]	151.26 [67.54- 307.84]	50 [10-110]
NSCLC-SC-NR (N=13)	3.72 [1.26- 20.72]	158.47 [3.38- 416.25]	40 [6-110]

Tab 2.4.1.7 Valorile Ne/Ly, Te/ Ly, VSH în cele 4 subgrupuri ale grupurilor NSCLC-ADK și NSCLC-SC aparținând subplotului A1

Analiza statistică efectuată pe subplotul A1 de pacienți a evidențiat că valorile Ne/Ly și respectiv Te/Ly nu diferă semnificativ în funcție de tipul histopatologic (adenocarcinom vs carcinom scuamos), în conformitate cu date din literatură (48), totuși valorile acestor rapoarte fiind semnificativ statistic mai mari în stadiile nerezecabile de adenocarcinom, comparativ cu cele rezecabile

În concluzie, inflamația sistemică evaluată prin biomarkeri accesibili precum raportul neutrofile limfocite (Ne/Ly) și raportul trombocite limfocite (Te/Ly) este mai pronunțată în stadiile avansate, nonrezecabile ale cancerului bronhopulmonar și pare să influențeze negativ, alături de stadiul bolii, supraviețuirea pacienților. În consecință, atât raportul neutrofile limfocite (Ne/Ly) cât și raportul trombocite limfocite (Te/Ly), metode simple și accesibile de evaluare a inflamației sistemice, ar putea avea aplicabilitate clinică în decizia terapeutică personalizată a pacienților cu stadii avansate ale cancerului pulmonar.

2.4.2 Evaluarea relației între statusul de performanță (PS) și inflamația sistemică

Există studii în literatură care au demonstrat că nivelul ridicat al inflamației sistemice din cancerul pulmonar, evaluată prin diferiți biomarkeri (ESR, WBC, PLT, CRP, albumină) reprezintă un factor de prognostic negativ în ceea ce privește supraviețuirea mai ales în stadiile avansate de cancer pulmonar nonmicrocelular, comparabil ca valoare prognostică cu cea a statusului de performanță PS >2. (49), (50)

Lotul B de studiu, format din **58 pacienți** care au fost caracterizați din punct de vedere al statusului de performanță (PS) conform scalei ECOG și al inflamației sistemice (Ne/Ly, Te/Ly,VSH) a reprezentat baza analizei relației dintre statusul de performanță și inflamația sistemică din cancerul pulmonar.

Caracteristicile Lotului B de studiu sunt redată în tabelul de mai jos:

Lotul B (58 pacienți)	
Vârstă (ani)	63.50 ani [30-84]
Sex: Nr., procent (%)	Bărbați: 47 (81%), Femei: 11 (19%)
Status de performanță (PS)	
PS=0	5 (8.6%)
PS=1	30 (51.7%)
PS=2	12 (20.7%)
PS=3	9 (15.5%)
PS=4	2 (3.4%)
Indice de masă corporală: IMC (kg/m ²) (N=43)	26.33 ± 6
Statutul de fumător: Nr, procent (%)	Fumători: 46 (79.3%), Nefumători: 12 (20.7%)
Indicele tabagic: Nr.PA (N=46)	39.28 ± 20.84
Comorbidități Nr., procent (%)	absente: 11 (19%) prezente: 47 (81%):
	• Cardio-metabolice (HTA, FIA, BCI, ICC, DZ tip2): 21 (44.7%) • BPOC: 4 (8.5%) • Cardiometabolice + BPOC: 22 (46.8%)
Tip histopatologic: procent (%), Nr	
NSCLC-ADK	31% (18)
NSCLC-SC	24.1% (14)
SCLC	4% (4)
Carcinom slab diferențiat	27.6% (16)
Altele	5.2% (3)
fără confirmare	5.2% (3)
Ne/ Ly (N=40)	3.42 [0.70-15]

Te/Ly (N=40)	166.25 [3.38-763.33]
VSH (N=49)	30 [1-110]

Date prezentate ca medie $\pm$ DS sau ca mediană [interval]

PA: pachete- an, Ne:Neutrofile, Ly: Limfocite, Tr: trombocite, Ne/Ly: raport neutrofile limfocite, Te/Ly: raport trombocite limfocite, VSH: viteza de sedimentare a hematiilor, IMC: Index de Masă Corporală, PS (status de performanță), HTA: hipertensiune arterială, BCI: boală cardiacă ischemică, FIA: fibrilație atrială, ICC: insuficiență cardiacă congestivă, Dztip2: diabet zahrat tip 2, BPOC: bronhopneumopatie cronică obstructivă, PS: status de performanță, NSCLC-ADK (Non Small Cell Lung Cancer- adenocarcinom), NSCLC-SC(Non Small Cell Lung Cancer- carcinom scuamos), SCLC (Small Cell Lung Cancer)

Tab 2.4.2.1 Caracteristicile lotului B de studiu

Prelucrarea statistică a datelor a presupus împărțirea lotului B de pacienți în două subloturi, în funcție de statusul de performanță, astfel:

- **Sublotul B-PS [0-2], format din 46 pacienți** considerați ca având status bun de performanță
- **Sublotul B-PS [3-4], format din 12 pacienți** considerați ca având status scăzut de performanță
- Relația între statusul de performanță și inflamația sistemică a fost analizată prin comparația nivelului inflamației, evaluat prin rapoartele Ne/Ly, Te/Ly în cele două subgrupuri de pacienți: cei cu status de performanță bun PS [0-2] și cei cu status scăzut de performanță PS [3-4], rezultatele fiind următoarele:
 - Valoarea mediană a Te/Ly în subgrupul B-PS [3-4] a fost 182.87 [3.38-763.33], mai mare decât valoarea TeLy în subgrupul B-PS [0-2] (149.42 [13.82-416.67]), dar fără semnificație statistică (U=112, p=0.235) (Fig.3.2.1)
 - Valoarea mediană a raportului NeLy în sublotul pacienților cu status scăzut de performanță B-PS [3-4] a fost de 7.15 [1.75-15], semnificativ statistic mai mare (U=84, p=0.03) decât mediana raportului Ne/Ly (3.4 [0.70-10.14]) în sublotul de pacienți cu status bun de performanță B-PS [3-4] (Fig.3.2.1) În concluzie, analiza lotului B de pacienți, a relevat faptul că:

2.4.3 Analiza impactului discuției multidisciplinare asupra deciziei terapeutice a medicului curant

Pentru a studia impactul discuției multidisciplinare în ceea ce privește managementul pacientului cu cancer pulmonar am analizat un lot de 51 de pacienți (**Lotul C**) ce au beneficiat de discuția cazului în cadrul reuniunii echipei multidisciplinare.

Au fost supuse discuției multidisciplinare, în principal, cazurile de pacienți cu dificultăți de diagnostic precum și cei discutabili din punct de vedere al stadializării, rezecabilității sau operabilității.

În ceea ce privește decizia terapeutică inițială a medicului curant, aceasta a suferit modificării în urma discuției în cadrul colectivului multidisciplinar, într-un număr de 10 din 51 de cazuri, adică în 19.6 % din cazuri, procent similar datelor din literatură, existând doar câteva studii care se fac referire la acest aspect al abordului multidisciplinar al cancerului pulmonar: Takeda et al. (51) relatând un procent de 24.1%, Kee et al. 26% (52), iar și Ungg et al. 19% (53).

Având în vedere faptul că majoritatea pacienților au beneficiat de tratament oncologic clasic (polichimioterapie, RT), terapiile țintite pe baza mutațiilor genetice sau imunoterapia în stadiile avansate, fiind în mică măsură disponibile la momentul studiului, au fost prezentate două cazuri ilustrative cu supraviețuire îndelungată, în care discuția acestora în cadrul colectivului multidisciplinar a avut o contribuție importantă.

1.6 Considerații finale și concluzii

În ceea ce privește **obiectivul principal al lucrării**, respectiv relația dintre inflamația sistemică (evaluată prin raport NeLy și TeLy) și stadializare, s-au constatat valori semnificativ statistic mai mari în cazul pacienților:

1. cu stadiile nonrezecabile de cancer pulmonar comparativ cu cele rezecabile
2. decedați comparativ cu cei supraviețuitori pentru stadii nonrezecabile
3. decedați comparativ cu cei supraviețuitori pentru stadii nonrezecabile metastice

Referitor la obiectivele secundare, am constatat următoarele:

- valori semnificativ statistic mai mari ale NeLy, TeLy în stadiile nerezecabile de adenocarcinom, comparativ cu cele rezecabile
- Valoarea raportului NeLy în sublotul pacienților cu status scăzut de performanță a fost semnificativ statistic mai mare în sublotul de pacienți cu status bun de performanță
- decizia terapeutică inițială a medicului curant a fost modificată la aprox 20% din cazuri în urma discuției în cadrul colectivului multidisciplinar, procent similar datelor din literatură.

Având în vedere cele de mai sus, se poate afirma că există o relație între inflamația sistemică prezentă în cancerul bronhopulmonar și stadializare, statusul de performanță și anumite tipuri histopatologice.

În consecință, atât raportul neutrofile limfocite (Ne/Ly) cât și raportul trombocite limfocite (Te/Ly), metode simple și accesibile de evaluare a inflamației sistemice, ar putea avea aplicabilitate clinică în decizia terapeutică personalizată a pacienților cu stadii avansate ale cancerului pulmonar.

Discuția cazului în cadrul colectivului multidisciplinar are o contribuție importantă în stabilirea atitudinii diagnostice și/s-au terapeutice adecvate, specifică fiecărui pacient (medicina personalizată).

Bibliografie:

1. <https://gco.iarc.fr/today/home>. [Interactiv]
2. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre,. “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, vol. 68 no. 6, pp. 394–424, 2018.
3. J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018:GLOBOCAN sources and methods. International Journal of Cancer, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, 2019.
4. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. s.l. : Lancet Oncol 2008;9:649–56.
5. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. Visbal A.L, Williams B.A et al. s.l. : Ann Thorac Surg, 2004 Jul;78(1):209–15.
6. Sex and survival in non-small cell lung cancer: A nationwide cohort study. Radkiewicz C, Dickman PW, Johansson ALV, Wagenius G, Edgren G, Lambe M. s.l. : PLoS ONE 14(6): e0219206, 2019.
7. Epidemiology and prognosis in young lung cancer patients aged under 45 years old in northern China. Jin Shi, Daojuan Li, Di Liang, Yutong He. s.l. : Scientific Reports, volume 11, Article number: 6817 (2021) , 2021.
8. Non-small cell lung cancer in young adults: presentation and survival in the English National Lung Cancer Audit. A.L. Rich, A. Khakwani, C.M. Free, L.J. Tata, R.A. Stanley, M.D. Peake, R.B. Hubbard, D.R. Baldwin. s.l. : QJM: An International Journal of Medicine, Volume 108, Issue 11, November 2015, Pages 891–897.
9. Risk Factors for Lung Cancer in Young Adults. al, Kreuzer et. s.l. : American Journal of Epidemiology, Volume 147, Issue 11, 1 June 1998, Pages 1028–1037.
10. Lung cancer in young adults aged 35 years or younger: A full-scale analysis and review. Bailong Liu, Xiaoyue Quan, Changgen Xu, Jincai Lv, Cheng Li, Lihua Dong, Min Liu. s.l. : Journal of Cancer 2019, Vol. 10, 2019; 10(15): 3553-3559.
11. A review of the management of elderly patients with non-small-cell lung cancer. R. Blanco, I. Maestu, M. G. de la Torre, A. Cassinello & I. Nuñez. s.l. : Annals of Oncology 26: 451–463, 2015.
12. Quoix E Advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. Breathe, September 2012, Volume 9 , No 1
13. B. Chmielowski, M.Territo. Manual of Oncology. s.l. : Wolters Kluwer, 2017
14. Schier JG, Meiman JG, Layden J, Mikosz CA, VanFrank B, King BA, Salvatore PP, Weissman DN, Thomas J, Melstrom PC, Baldwin GT, Parker EM, Courtney-Long EA, Krishnasamy VP, Pickens CM, Evans ME, Tsay SV, Powell KM, Kiernan EA, Marynak KL, Adjemian J, HoltonSevere Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette Product Use - Interim Guidance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Sep 13;68(36):787- 79
- 15 Pass H.I, Ball D, Scagliotti G.V. The IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology.International Association foe the Study of Lung Cancer, 2014.
16. Alex H. Krist et al. Screening for Lung Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement, The US Preventive Services Task Force (USPSTF) members. AMA March 9, 2021 Volume 325, Number 10
- 17 Buccheri G, Ferrigno D Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. European Respiratory Journal 2004 24: 898-904

- 18 Bradley SH et. al Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2019 Nov 28;69(689):e827- e835. doi: 10.3399/bjgp19X706853
19. McDonald F et al. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600764
- 20 NCCN Guideline Version 1.2022. Non Small Cell Lung Cancer. www.NCCN.org, December 7, 2021
- 21 . Akulian J.A and Belanger A.R An update on the role of advanced diagnostic bronchoscopy in the evaluation and staging of lung cancer. *Ther Adv Respir Dis* 2017, Vol. 11(5) 211–221
- 22 Greulich H, The genomics of lung adenocarcinoma: opportunities for targeted therapies. *Genes Cancer*. 2010 Dec;1(12):1200-10. doi: 10.1177/1947601911407324
- 23 Planchard D et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2018) 29(Suppl 4): iv192– iv237
- 24 Hsu W.H, Yang J.C-H, Mok T.S, Loong H.H. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 1): i3–i9, 2018
- 25 Peter Vu, Sandip Pravin Patel Non-small cell lung cancer targetable mutations: present and future. *Precis Cancer Med* 2020;3:5, <http://dx.doi.org/10.21037/pcm.2>
- 26 Siegelin M, Borczuk A Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Lab Invest* 94, 129–137 (2014) <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.147>
- 27 Liu TC, Jin X, Wang Y, Wang K Role of epidermal growth factor receptor in lung cancer and targeted therapies. *Am J Cancer Res*. 2017 Feb 1;7(2):187-202
28. Quintanal-Villalonga A, Paz-Ares L, Ferrer I and Molina-Pinelo S. Tyrosine Kinase Receptor Landscape in Lung Cancer: Therapeutical Implications. *Disease Markers*, vol. 2016, Article ID 9214056, 14 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9214056>
29. O'Leary C, Gasper H, Sahin KB, Tang M, Kulasinghe A, Adams MN, Richard DJ, O'Byrne KJ Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Sep 25;13(10):273. doi: 10.3390/ph13100273
30. Dingemans A-M.C, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks L.E, Lantuejoul S, Peters S, Reguart N, Rudin C.M, De Ruysscher D, Van Schil P.E., Vansteenkiste J and Reck M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . April 14, 2021 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>
31. Gebbia V, Guarini A, Piazza D et al. Virtual Multidisciplinary Tumor Boards: A Narrative Review Focused on Lung Cancer. *Pulm Ther* (2021) 7:295–308
- 32 Hardavella G, Frille A, Theochari C et al. Multidisciplinary care models for patients with lung cancer.. *s.l. : Breathe* 2020; 16: 200076
33. Erhan I.M, Dumitrache-Rujinski S, Toma C, Bogdan M.A. Systemic inflammation, TNM staging and survival in patients with lung cancer. *Pneumologia*, DOI: 10.2478/pneum 2020-0016 , 69 , 2020 , 81-86 99.
- 34 Takahashi Y, Horio H, Hato T, Harada M, Matsutani N, Morita S, et al. Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Patients With Stage I Non Small Cell Lung Cancer After Complete Resection. *Ann Surg Oncol* (2015) 22 Suppl 3:S1
35. Yuan C, Li N, Mao X, Liu Z, Ou W, Wang SY Elevated Pretreatment Neutrophil/White Blood Cell Ratio and Monocyte/Lymphocyte Ratio Predict Poor Survival in Patients With Curatively Resected Non-

Small Cell Lung Cancer: Results From a Large Cohort. *Thorac Cancer* (2017) 8(4):350–8. 10.1111/1759-7714.12454

36. Gao Y, Zhang H, Li Y, Wang D, Ma Y, Chen Q Preoperative Increased Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Prognosis in Patients With Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Chim Acta* (2018) 484:272–7. 10.1016/j.cca.2018.05.059

37. Guo W, Cai S, Zhang F, Shao F, Zhang G, Zhou Y, et al Systemic Immune Inflammation Index (SII) Is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients With Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Cancer* (2019) 10(4):761–8. 10.1111/1759-7714.12995

38. Brosseau S, Pluvy J, Soussi G, Zalcmán G, Gounant V Epidemiology of lung cancer in France and in the world]. *Rev Prat*. 2020 Oct;70(8):844-848

39. Brey C, Gouveia FT, Silva BS, Sarquis LMM, Miranda FMA Consonni D. Lung cancer related to occupational exposure: an integrative review. *Rev Gaúcha Enferm*. 2020;41:e20190378

40. Chen T, Zhou F, Jiang W et al. Age at diagnosis is a heterogeneous factor for non small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis* 2019;11(6):2251-2266

41. Clément-Duchêne C, Gauchotte G, Martinet Y, Vignaud J-M, Paris C. Lung cancer in patients before the age of 45: A retrospective analysis of 62 patients. *European Respiratory Journal* Sep 2015, 46 (suppl 59)

42. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-644. doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001

43. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):8. Published 2019 Jan 22. doi:10.5334/aogh.2419

44. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014 Apr;84(1):13-22. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.01.009. Epub 2014 Jan 25

45. Mao et al. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 25 (2016) 439–445

46. Kiriū T, Yamamoto M, Nagano T, Hazama D, Sekiya R, Katsurada M, Tamura D, Tachihara M, Kobayashi K, Nishimura Y The time-series behavior of neutrophil-to lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*. 2018;13(2): e0193018

47. Zhao Q, Yuvan Z, Zhang H, Zhang X-P, Wang H-E, Wang Z-K et al Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. *International Journal of Cancer*. 2016;139(1): 164–170

48. Şahin F, Aslan AF Relationship between Inflammatory and Biological Markers and Lung Cancer. *J Clin Med*. 2018;7(7):160. Published 2018 Jun 25 doi:10.3390/jcm7070160

49. Isaksson J. et al. Highly elevated systemic inflammation is a strong independent predictor of early mortality in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treatment and Research Communications* 31 (2022) 100556

50. Simmons C.P et al. Prognosis in advanced lung cancer – A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer* 88 (2017) 304–309

51. Takeda T, Takeda S., Uryu K., Ichihashi Y, Harada Y, Iwase A, Tamura Y, Hibino M, Horiuchi, S and Kani H. Multidisciplinary Lung Cancer Tumor Board Connecting Eight General Hospitals in Japan via a High-Security Communication Line. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2019 :3, 1-7

52. Kee F, Owen T, Leathem R. Decision Making in a Multidisciplinary Cancer Team: Does Team Discussion Result in Better Quality Decisions?. *Med Decis Making*. 2004 Nov Dec;24(6):602-13. doi: 10.1177/0272989X04271047. PMID: 15534341

53. Ung K.A et al. Impact of the lung oncology multidisciplinary team meetings on the management of patients with cancer. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2016, 12, e298–e304