



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Tumorile maligne ale plămânului

Protocol clinic național

PCN - 118

Chișinău, 2019

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr.844 din 16.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Tumorile maligne ale plămânului”**

Elaborat de colectivul de autori:

Corneliu Prepeșița	IMSP Institutul Oncologic
Serghei Doruc	IMSP Institutul Oncologic
Tamara Prisacari	IMSP Institutul Oncologic
Valeriu Bîlba	IMSP Institutul Oncologic
Iurie Bulat	IMSP Institutul Oncologic
Ana Balagur	IMSP Institutul Oncologic
Inga Chemencedji	IMSP Institutul Oncologic
Igori Gavrilašenco	IMSP Institutul Oncologic
Liliana Prodan	IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinschi	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghenadie Curocichin	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Tamara Andrușca	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
PREFAȚA.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	
A.1. Diagnosticul (<i>exemple de formulare a diagnosticului clinic</i>).....	5
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	5
A.3. Utilizatorii.....	5
A.4. Scopurile protocolului.....	5
A.5. Data elaborării protocolului.....	5
A.6. Data revizuirii protocolului.....	5
A.7. Data următoarei revizurii.....	6
A.8. Listele autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului.....	6
A.9. Definiții folosite în document.....	6
A.10. Informații epidemiologice.....	8
B. PARTEA GENERALĂ	
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	10
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional).....	12
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	14
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată.....	18
C.1. ALGORITMUL DE CONDUITĂ	
C.1.1. Algoritmul general de conduită a pacientului cu tumora malignă a plămânului.....	22
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	
C.2.1. Clasificarea histopatologică și clinică, TNM și stadializare ale tumorilor maligne ale plămânului (casetă 1 - 4)	22
C.2.2. Factorii etiologici (caseta 5,6).....	26
C.2.3. Screening-ul (caseta 7).....	26
C.2.4. Conduita pacientului cu tumora malignă ale plămânului(casetă 8,9).....	27
C.2.4.1. Anamneza (casetă 10).....	27
C.2.4.2. Manifestările clinice (caseta 11,12).....	27
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice (tabelul 1).....	29
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial (tabelul 2).....	31
C.2.4.5. Tratamentul (tabelul 3,4, caseta 13,14).....	33
C.2.4.5.1. Tratamentul chirurgical.....	35
C.2.4.5.1.1. Pregătirea preoperatorie.....	36
C.2.4.5.1.2. Intervenția chirurgicală (casetă 15).....	36
C.2.4.5.1.3. Conduita postoperatorie (casetă 16).....	37
C.2.4.5.2. Tratament chimioterapic (casetă 17 – 24, tabelul 5,6).....	37
C.2.4.5.3. Tratamentul radioterapic (casetă 25 - 35).....	41
C.2.4.6. Supravegherea (casetă 36 - 44, tabelul 7,8).....	45
C.2.5. Complicațiile (casetă 45 - 47).....	46
C.2.6. Reabilitarea.....	46
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	
D.1. Nivel de asistență medicală primară.....	47
D.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional).....	47
D.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	48
D.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată.....	48
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	50

ANEXE	
Anexa 1 Ghidul pacientului cu Tumora malignă a plămînelui.....	51
Anexa 2 Fișa standardizată de audit bazată pe criterii pentru protocolul clinic național „Tumorile maligne ale plămînelui”	52
BIBLIOGRAFIE	53

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

MSMPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
IMSP	Instituția Medico Sanitară Publică
CCD	Centrul Consultativ Diagnostic
CBP	Cancer bronhopulmonar
SATI	Secția Anestezie și Terapie Intensivă
CBPNMC	Cancer bronhopulmonar (<i>non small-cell</i>) non-microcelular
CBPMC	Cancer bronhopulmonar (<i>small-cell</i>) microcelular
MT	Metastază
CT	Tomografie computerizată
ECG	Electrocardiografia
USG	Ultrasonografie
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FR	Frecvența respiratorie
TA	Tensiunea arterială
RT	Radioterapie
TRD	Tratament radiant distanționat
DS	Doza sumară
RR	Rata de răspuns
I.V.	Administrare intravenoasă
I.M.	Administrare intramusculară
P/O	Administrare per orală
PERF.	Perfuzie

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS RM), constituit din reprezentanții IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema tumorilor maligne ale esofagului și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor, etc.) în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Cancer bronhopulmonar

Exemple de diagnostice clinice:

1. Cancer periferic lob mediu plămîn drept $T_{1a}N_0M_0$ st I A1
2. Cancer periferic lob superior plămîn stîng cu Mt în hil $T_{1c}N_1M_0$ st.IIB
3. Cancer central bronhului lobului superior plămîn drept cu Mt în hil și meditin $T_{2a}N_2M_0$ st IIIA

A.2. Codul bolii (CIM 10): C 34

- C34.0. Tumora malignă trunchiului bronhial
- C34.1. Tumora malignă lobului superior, bronhului sau pneumonului
- C34.2. Tumora malignă lobului mediu, bronhului sau pneumonului
- C34.3. Tumora malignă lobului inferior, bronhului sau pneumonului
- C34.8. Tumora malignă, leziunea depășind bronhii sau pneumonul
- C34.9. Tumora malignă bronhii și pneumon, fără precizare.

A.3. Utilizatorii:

- AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- AMSA (medici ortopezi-traumatologi, oncologi raionali, medicii imagiști, medicii anatomopatologi)
- AMS (secțiile de profil terapeutic ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici internști; secțiile de pneumologie și boli interne ale spitalelor municipale și republicane (medici pneumologi, ftiziopneumologi), ale spitalelor raionale, municipale și republicane, medicii anatomopatologi);
- Institutul Oncologic (oncologi, pneumologi, imagiști, radioterapeuți, chimioterapeuți anatomopatologi etc.).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului

1. Implementarea obligatorie a screening-ului radiologic al populației cu indicația rezultatelor în fișa de ambulator
2. Implementarea obligatorie a screening-ului radiologic al populației din grupuri de risc cu indicația rezultatelor în fișa de ambulator
3. Sporirea numărului de bolnavi cu cancer pulmonar în stadiile precoce
4. A oferi un algoritm de prevenire, diagnostic precoce/screening, stabilirea diagnosticului, stadializării și morfologiei
5. A oferi un algoritm de includere în Cancer Regstru Național,
6. A oferi un algoritm al conduitei și protocolului de tratament, supraveghere, asistența de reabilitare și paliativă
7. A ameliora rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical la bolnavii cu tumorile maligne ale plămînului
8. A ameliora rezultatele la distanță ale tratamentului la bolnavii cu tumorile maligne ale plămînului prin perfecționarea tehnicii chirurgicale și aplicarea tratamentului combinat

A.5. Data elaborării protocolului 2010

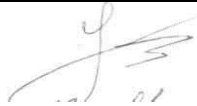


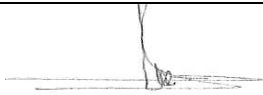
A.6. Data revizuirii protocolului 2019

A.7. Data următoarei revizuirii 2024

A.8. Listele ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele, prenumele	funcția deținută
Corneliu Prepețița	d.ș.m., Vicedirector medical IMSP Institutul Oncologic
Serghei Doruc	Șef secție Toraco-abdominală, IMSP Institutul Oncologic
Tamara Prisacari	medic ordinator secția Toraco-abdominală IMSP Institutul Oncologic
Valeriu Bilba	d.ș.m. onco-pulmonolog, secretar științific IMSP Institutul Oncologic
Iurie Bulat	d.h.ș.m., Vicedirector știință, IMSP Institutul Oncologic
Ana Balagur	Medic ordinator Secția Radioterapie, IMSP Institutul Oncologic
Inga Chemencedji	Șef secție Morfopatologie, IMSP Institutul Oncologic
Igori Gavrilaşenco	Șef secție Radioimagică, IMSP Institutul Oncologic
Liliana Prodan	Șef secție Reabilitare, IMSP Institutul Oncologic

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea	Persoana responsabilă, semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Oncologie și radioterapie; hematologie și hemotransfuzie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.9. Definițiile folosite în document

Cancerul bronhopulmonar – tumora malignă care se dezvoltă, de regulă, din epiteliu bronșic, invadând ulterior și parenchimul pulmonar. Carcinomul pulmonar se caracterizează printr-o creștere progresivă și arhaică (autonomă) a țesutului cu compresia și infiltrarea invazivă destructivă a organelor din jur, cu metastaze la distanță și intoxicația întregului organism.

Cancerul central – tumora malignă cu punctul de pornire din bronhiile mari (bronhiile principale, lobare, segmentare)

Cancerul periferic – tumora malignă cu pornire din bronhiile mici, care se află mai aproape de periferie.

Formele atipice (cerebrală, hepatică, osoasă, abdominală) ale cancerului bronhopulmonar se întîlnesc în cazul metastazelor la distanță în organele respective a unui proces primar cu evoluție asimptomatică.

Screening – este examinarea inițială, aplicată “în masă”, care constă în aplicarea unui ansamblu de procedee și tehnici de investigație unei populații în scopul identificării prezumtive a unei boli, anomalii sau a unor factori de risc.

Diagnosticul - este ansamblul de investigații clinice și paraclinice care au ca obiectiv definirea stării patologice a unui pacient. Diagnosticul poate fi stabilit numai de o persoană cu calificare medicală și competență recunoscută în domeniu

Recomandabil – nu poartă un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

Prevenția primară, conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) este „depistarea pacienților înainte de declanșarea bolii”. Scopul principal al prevenției primare îl reprezintă diminuarea frecvenței cancerelor prin identificarea și, eventual, suprimarea factorilor de risc. Aceștia sunt foarte diverși (incluzând: modul de viață, obiceiurile alimentare, factori de mediu, profesionali, hormono-genitali și genetici) cu pondere diferită de la un individ la altul și de la o localizare canceroasă la alta (a se vedea capitolu „ Prevenția cancerului”)..

Prevenția secundară presupune tratamentul unor leziuni precanceroase sau cancere în stadii precoce, fără expresie clinică, a căror eradicare poate suprima evoluția spre neoplazie invazivă și metastazantă, ceea ce corespunde depistării precoce. Prevenția secundară detectează boala după debutul patogenezei și include screening-ul (diagnosticul bolii în faza asimptomatică) și depistarea precoce (diagnosticul în faza simptomelor minime de boală) și supravegherea ca scopuri ale prevenirii dezvoltării bolii spre stadiile avansate, incurabile. Se apreciază că circa 1/3 din cancere ar fi vindecate dacă ar fi depistate precoce. Noțiunea de depistare precoce este deci diferită de aceea de diagnostic precoce sau screening, care semnifică descoperirea bolii asimptomatice, într-un stadiu inițial, asimptomatic.

Prevenția terțiară este definită uzual ca prevenția recidivei loco-regionale și/sau a bolii metastatice după terapia inițială cu intenție curativă prin chirurgie și radioterapie ca și tratamentul cancerelor deja avansate (invazive), dar asimptomatice sau în faza absenței complicațiilor. Aceasta ar permite o diminuare a sechelelor post-terapeutice și o scădere a nivelelor de mortalitate. Particular, în oncologie, prevenția terțiară este definită uzual prin prevenția recidivei loco-regionale și/sau a bolii metastatice după tratamentul curativ primar prin chirurgie, radioterapie. Prevenția terțiară presupune terapiile adjuvante (chimio-radio- și hormonoterapia), cu scopul prelungirii intervalului liber de boală și eventual, la prelungirea supraviețuirii. Unii autori includ și măsurile de de reabilitare care pot conduce la ameliorarea calității vieții; în termenul de prevenție terțiară; experții OMS includ menținerea calității vieții pacienților ca obiectiv a prevenției suferinței (prin durere, boală și combaterea efectelor secundare datorate tratamentului și complicațiilor) concepute de unii ca „ nivelul patru” a prevenției cancerului.

Tratament paliativ – semnifică îngrijirea activă a pacienților cu o boală ce avansează încontinuu și nu mai răspunde la tratamentul curativ, fiind vizate durerea și alte simptome, precum și asigurarea susținerii psihologice, sociale și spirituale. Scopul principal al tratamentului paliativ este obținerea celei mai bune calități posibile a vieții pacienților și a familiilor acestora (definiția îngrijirii paliative a OMS, 1990).

Reabilitarea - utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilității integrării sociale optime a persoanelor cu dizabilități. Kinetoterapie: reprezintă totalitatea măsurilor și mijloacelor necesare pentru prevenirea, tratamentul și recuperarea medicală, utilizând ca mijloc fundamental exercițiul fizic, mișcarea.

Nivelul de dovadă științifică și gradul de recomandare

Trimiterile în din text au fost evaluate în funcție de nivelul lor de dovadă științifică.

Nivelul de dovadă	Caracterizarea dovezilor
I	Dovezi din cel puțin un studiu de control randomizat, de bună calitate, de calitate metodologică (potențial scăzut de bias) sau meta-analiză a studiilor randomizate bine dirijate, fără eterogenitate
II	Trialuri randomizate mici sau studii mari randomizate cu suspiciune de prejudecată (calitate metodologică inferioară) sau meta-analiză a unor astfel de studii sau a studiilor cu eterogenitate demonstrată

III	Studii de cohorta prospective
IV	Studii de cohortă retrospectivă sau studii de caz-control
V	Studii fără grup de control, rapoarte de caz, avize ale experților

Gradul de recomandare nu are întotdeauna o legătură directă lineară cu nivelul de evidență științifică datorită diferențelor metodologice sau a unor limitări de ordin științific. Astfel o dovadă științifică mare, nu întotdeauna poate fi transpusă direct în activitatea practică, iar absența unui nivel înalt de dovadă nu se opune gradului A de recomandare, în cazul când există o experiență clinică mare și un consens a experților, fapt care trebuie totuși menționat în text.

<i>Grad de recomandare</i>	<i>Caracteristica recomandării</i>
A	Dovadă puternică de eficacitate cu un beneficiu clinic substanțial, recomandată cu tărie
B	Dovezi puternice sau moderate pentru eficacitate, dar cu un beneficiu clinic limitat, în general recomandate
C	Dovezile insuficiente pentru eficacitate sau beneficii nu depășesc riscul sau dezavantajele (evenimente adverse, costuri, etc.), opțional
D	Dovezi moderate împotriva eficacității sau pentru rezultate negative, în general, nu sunt recomandate
E	Dovezi puternice împotriva eficacității sau pentru rezultate adverse, nu au fost niciodată recomandate

A.10. Informația epidemiologică

Interesul sporit ce ține de cancerul pulmonar în oncologia contemporană din țările industrial dezvoltate este determinat de majorarea indicilor morbidității și mortalității precum și de rezultatele modeste ale tratamentului acestei maladii. În SUA în 2002 s-au îmbolnăvit de cancer pulmonar 169 399 de oameni. În Franța în perioada anilor 1997-2002 au fost înregistrate 105 000 cazuri noi de cancer pulmonar și în România – circa 13 000 cazuri noi anual. În 2004 în SUA au decedat de cancer bronhopulmonar 160 439 pacienți; în Franța în 2000 – 22 649 pacienți și în Marea Britanie anual decedează 33 000 bolnavi.

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă tumoare malignă a plămânului ce se dezvoltă din epiteliul arborelui bronșic. Dintre tumorile maligne el este cel mai perfid, repede se dezvoltă și se supune cu greu tratamentului.

Pe parcursul a 70 de ani se atestă o creștere permanentă a cancerului pulmonar și ocupă primul loc la bărbați în mai multe țări ale lumii. Bărbații fac cancer pulmonar de 7-10 ori mai frecvent în comparație cu femeile. În Rusia, în fiecare an se îmbolnăvesc de cancer pulmonar 63 000 de oameni, 53 000 dintre ei fiind bărbați.

Sunt progrese neesențiale în ameliorarea tratamentului cancerului pulmonar. Din numărul bolnavilor tratați chirurgical peste 5 ani rămân în viață numai 20-35%. La baza supraviețuirii joase a bolnavilor nu stă eficacitatea metodelor de tratament, ci tumora avansată în timpul depistării sau la începutul tratamentului.

În Republica Moldova incidența cancerului pulmonar în ultimii ani constituie 21,7 în 2006 și 22,8 în 2007. Mortalitatea în urma maladii date este 20,4 în 2006 și 20,0 în 2007.

O particularitate extrem de gravă este creșterea continuă a mortalității prin cancer bronhopulmonar. Potrivit statisticilor, cancerul pulmonar este cel mai mare ucigaș din Europa cu 342 000 de cazuri anual, ceea ce înseamnă 937 vieți în fiecare zi. În țările din Europa, unul din trei decese provocate de cancer, în rândul bărbaților și unul din patru decese, în cazul femeilor, sunt cauzate de cancer pulmonar.

Pentru Republica Moldova actualitatea acestei maladii este determinată de faptul că din 1982 cancerul pulmonar s-a deplasat pe primul loc în structura oncologică și-l deține pînă în prezent. Incidența în ultimii ani constituie 21,7 în 2006 și 22,8 în 2007. Mortalitatea în urma maladii date este 20,4 în 2006 și 20,0 în 2007.

Este alarmantă majorarea indicelui de vîrstă a morbidității prin cancer bronhopulmonar în rîndurile populației tinere a republicii noastre. În perioada anilor 1991-1997 indicele morbidității în grupul de vîrstă 30-34 ani s-a majorat de la 0,8‰ pînă la 4,6 ‰, adică de 5 ori mai mult. La vîrsta 35-39 ani – de la 4,4‰ pînă la 12,5‰ (3 ori) și de 2 ori s-a mărit indicele morbidității în grupul de vîrstă 40-44 ani. Datele prezentate denotă faptul că neoplazmul pulmonar a întinerit și este necesar de a schimba conceptul de formare a grupelor de risc conform vîrstei.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Scopul prevenției primare este reducerea incidenței cancerelor prin controlul (îndepărtarea) factorilor de risc sau prin creșterea rezistenței individuale la factorii de risc • Tutunul conține mai mult de 4000 substanțe toxice, inclusiv cancerigene. • Câmpul magnetic și substanțele radioactive au o acțiune cancerigenă asupra oricărui țesut. • Inhalarea aerului poluat duce la creșterea ratei patologiilor cronice inflamatorii pulmonare, ce la rândul său duce la creșterea incidenței cancerului pulmonar 	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață: <ul style="list-style-type: none"> ✓ combaterea tabagismului, ✓ limitarea (pînă la 2 ore) la expunerea la câmpul magnetic (TV, computer etc.) • Controlul respectării normativelor igienei muncii în condițiile agresive: <ul style="list-style-type: none"> ✓ contact cu substanțe chimice: cupru, beriliu, crom, oțelul, asbest, hidrocarburi aromatice ciclice, siliciu, radon ✓ contact cu radiații ionizante și câmpuri magnetice de intensitate mărită ✓ poluarea aerului interior (inclusiv fumatul pasiv)
2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Maladiile cronice specifice și nespecifice sunt stări precanceroase ale plămînilor • Permite vindecarea în stadiile incipiente printr-o strategie terapeutică corectă. Impune, o instruire oncologică corespunzătoare a medicului de familie 	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trimiterea pacienților cu patologii cronice specifice și nespecifice a organelor respiratorii la ftiziopneumolog pentru tratament • Educarea populației pentru cunoașterea semnelor precoce ale bolii,
3. Screening - ul	<ul style="list-style-type: none"> • Screeningul este folosit pentru a depista cazuri de cancer înainte de apariție a simptomelor sau semnelor. Oamenii de știință au dezvoltat și continuă să dezvolte teste care pot fi folosite pentru a determina o persoană cu anumite tipuri de cancer. Obiectivele generale ale screeningului cancerului sunt reducerea mortalității prin cancer sau eliminarea totală a deceselor cauzate de cancer. [I,A] (35) 	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningul anual cu o scanare CT cu doze reduse este recomandat persoanelor cu vîrsta cuprinsă între 55 și 74 de ani care au fumat timp de 30 de ani sau mai mult. De asemenea, este recomandat pentru cei cu vîrsta cuprinsă între 55 și 74 ani care au renunțat în ultimii 15 ani. • Screening-ul CT nu este recomandat persoanelor care au fumat mai puțin de 30 de ani, au mai puțin de 55 ani sau mai mult de 74 ani, au renunțat la

		fumat cu mai mult de 15 ani în urmă sau au o stare gravă care ar putea afecta tratamentul cancerului sau poate scurta viață. NB! Un an/pachet este egal cu fumatul 20 de țigări (1 pachet) pe zi în fiecare an.
4. Necesitatea consultului specialistului	<ul style="list-style-type: none"> • Suspectarea la pacient clinic și radiologic al cancerului bronhopulmonar ✓ prezența proceselor pulmonare inflamatorii fără răspuns la tratament adecvat administrat mai mult de 3 luni ✓ prezența hemoptiziei ✓ sindrom algic la nivelul cutiei toracice în lipsa patologiei cardiace și/sau neurologice ✓ manifestarea proceselor paraneoplazice (caseta 12) ✓ pierderea ponderală nemotivată >10% în ultimele 6 luni ✓ tabloul radiologic ce pledează în favoare cancerului bronhopulmonar 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Orice bolnav cu suspexie la cancer bronhopulmonar este necesar de trimis la oncologul raional pentru efectuarea investigațiilor prevăzute de programul unic. • Pacientul va fi obligatoriu trimis cu rezultatele investigațiilor la CCD Institutul Oncologic (cu rezultatele investigațiilor efectuate)
5. Supravegherea <i>C.2.4.6</i> <i>Algoritmul C.1.1.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Scopul supravegherii este de a monitoriza tratamentul indicat de către oncopneumonolog al Institutului Oncologic, precum și tratamentul maladiilor concomitente (hepatice, endocrine, neurologice, etc.) 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea se va face în comun cu oncologul raional conform recomandărilor pulmonologului IMSP Institutul Oncologic (<i>caseta 35-39</i>).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)

Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III

1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Fumatul este recunoscut unanim de toate centrele mari medicale din lume ca principalul factor etiologic în dezvoltarea cancerului bronhopulmonar [I,A] • Câmpul magnetic și substanțele radioactive au o acțiune cancerigenă asupra oricărui țesut. • Posibilitatea dezvoltării cancerului pulmonar la fumătorii pasivi a fost demonstrată în rezultatul investigațiilor efectuate în SUA • Inhalarea aerului poluat duce la creșterea ratei patologiilor cronice inflamatorii pulmonare, ce la rândul său duce la creșterea incidenței cancerului pulmonar 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață: <ul style="list-style-type: none"> ✓ combaterea tabagismului, ✓ limitarea (pînă la 2 ore) la expunerea la câmpul magnetic (TV, computer etc.) • Controlul respectării normativelor igienei muncii în condițiile agresive: <ul style="list-style-type: none"> ✓ contact cu substanțe chimice: cupru, beriliu, crom, oțelul, asbest, hidrocarburi aromatice ciclice, siliciu, radon ✓ contact cu radiații ionizante și câmpuri magnetice de intensitate mărită ✓ poluarea aerului interior (inclusiv fumatul pasiv)
2. Profilaxia secundară	Prevede sistem organizațional de dispensarizare a populației cu scop de evidențiere și tratamentul stărilor de fon și stărilor precanceroase – factorii de risc major al CBP	<ul style="list-style-type: none"> • examinarea profilactică a populației cu forțele lucrătorilor medicale ai instituției curativo-profilactice, inclusiv în cabinetele medicale • dispensarizarea bolnavilor oncologici conform ordinelor în vigoare și dispensarizarea persoanelor cu afecțiuni pretumorale și stări de risc, care se află la evidența medicilor de familie, generaliști
3. Diagnosticul		
3.1 Confirmarea maladiei pulmonare maligne		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza • Inspecția • Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici • Percusia toracelui • Auscultația • Analiza generală a sîngelui • Analiza generală a urinei • Biochimia sîngelui (proteinele, bilirubina, ureea, creatinina, ALT, AST, glucoza, α-amilaza, fosfataza alcalină), ionograma (K, Ca, Mg). • Indicii coagulogramei

		<ul style="list-style-type: none"> • CT toracelui cu contrast • CT abdomenului cu contrast • CT creierului • FBS cu biopsie și examen morfologic al biopstatului • ECG • ECO cordului • Spirometrie • Doppler vaselor membrelor inferioare <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PET CT • Tomosinteza pulmonară
4. Trimiterea la consultația oncopulmonologului IMSP Institutul Oncologic	<ul style="list-style-type: none"> • Orice proces pulmonar stabilit clinic și radiologic suspectat nu exclude prezența sectoarelor malignizate, care pot fi stabilite numai în cadrul investigațiilor morfologice. Intervențiile chirurgicale e necesar de efectuat numai în cadrul secțiilor chirurgicale specializate, care dispune de utilaj pentru efectuarea investigației morfologice urgente, de morfologi cu calificare corespunzătoare, care ar califica corect procesul și de medici pulmonologi, care ar lua drept decizia de tratament ulterior 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienți la care a fost suspectat sau confirmat cancer bronhopulmonar se trimit la consultația oncopulmonologului la IMSP Institutul Oncologic.
5. Supravegherea temporară	<ul style="list-style-type: none"> • Scopul supravegherii este de a monitoriza efectul atât al tratamentului indicat de către onco pulmonologul, cât și al maladiilor concomitente (hepatice, endocrine, neurologice, cardiace etc.). 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea se va face în comun cu medicul de familie conform recomandărilor pulmonologului IMSP Institutul Oncologic • Lipsa eficacității tratamentului conservativ indicat de pulmonolog IMSP Institutul Oncologic, oncologul raional îndreaptă bolnavul la consultație repetată, independent de termenii indicați de pulmonolog.

B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Fumatul este recunoscut unanim de toate centrele mari medicale din lume ca principalul factor etiologic în dezvoltarea cancerului bronhopulmonar. • Câmpul magnetic și substanțele radioactive au o acțiune cancerigenă asupra oricărui țesut. • Posibilitatea dezvoltării cancerului pulmonar la fumătorii pasivi a fost demonstrată în rezultatul investigațiilor efectuate în SUA • Inhalarea aerului poluat duce la creșterea ratei patologiilor cronice inflamatorii pulmonare, ce la rândul său duce la creșterea incidenței cancerului pulmonar 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață: <ul style="list-style-type: none"> ✓ combaterea tabagismului, ✓ limitarea (pînă la 2 ore) la expunerea la câmpul magnetic (TV, computer etc.) • Controlul respectării normativelor igienei muncii în condițiile agresive: <ul style="list-style-type: none"> ✓ contact cu substanțe chimice: cupru, beriliu, crom, oțelul, asbest, hidrocarburi aromatice ciclice, siliciu, radon ✓ contact cu radiații ionizante și câmpuri magnetice de intensitate mărită ✓ poluarea aerului interior (inclusiv fumatul pasiv)
2. Profilaxia secundară	<p>Prevede sistem organizațional de dispensarizare a populației cu scop de evidențiere și tratamentul stărilor de fon și stărilor precanceroase – factorii de risc major al CBP</p>	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • coordonarea lucrului asistentei medicale controlului profilactic oncologic în vederea efectuării screening-ului profilactic a populației • consultarea bolnavilor care s-au adresat în legătură cu tumori benigne și maligne și procese pretumorale sau suspectii • tratarea în condiții de ambulator a bolnavilor cu neoformațiuni maligne conform recomandărilor IMSP Institutului Oncologic • organizarea spitalizării în IMSP IO a bolnavilor suspectați /cu prezența neoformațiunilor maligne pentru completarea unor examene clinice și tratament • supravegherea de dispensar a bolnavilor cu neoformațiuni maligne și unele forme de procese pretumorale • consultarea și patronarea la domiciliu a bolnavilor

		<p>oncologici</p> <ul style="list-style-type: none"> • organizarea spitalizării pentru tratament specializat sau simptomatic a bolnavilor cu neoplaști maligne • evidența de dispensar a bolnavilor de profil, completarea fișelor de control (f. 030-6)
3. Diagnosticul		
3.1. Confirmarea diagnosticului de cancer bronhopulmonar și aprecierea tacticii de tratament		<p><u>Obligatoriu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza • Inspecția • Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici • Percusia toracelui • Auscultația • Analiza generală a sîngelui* • Biochimia sîngelui *(proteinele, bilirubina, ureea, creatinina, ALT, AST, glucoza, α-amilaza, fosfataza alcalină), ionograma (K, Ca, Mg). • Indicii coagulogramei* • CT toracelui cu contrast* • CT abdomenului cu contrast* • CT creierului* • ECG* • Spirometrie* • ECO cordului* • Doppler vaselor membrelor inferioare • Fibrobronhoscopia cu preluarea biopsatului • Pregătirea frotiului pentru investigație citologică. • Investigația citologică a frotiului. • Investigația histologică materialului preluat • Scanarea scheletului osos • Puncția pleurală în cazul prezenței pleureziei cu examen clinic și citologic al lichidului • Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examen citologic • Excizia ganglionilor limfatici periferici cu

		<p>examen histologic</p> <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PET CT • Tomosinteza pulmonară • Examen molecular - genetic sau imunohistochimic în cazul Adenocarcinomului <p><i>Notă:</i> * în caz că procedura nu a fost efectuată la etapa precedentă sau pentru precizarea diagnosticului</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea diagnosticului diferențial (tabelul 2)
4. Deciderea tacticii de tratament:	Tactica de tratament al pacientului primar este elaborată de CMC multidisciplinar (chirurg, chimioterapeut, radioterapeut, imagist, morfopatolog) [I,A]	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții care au indicații pentru tratament chirurgical sunt consultați în mod obligatoriu de către chirurg din secția toracală, care îi prezintă unui consiliu medical • Conform deciziei consiliului sunt internați în secția ecțiilor chirurgicale specializate. • În cazul când tratamentul chirurgical nu este indicat pacientul se trimite pentru consultație la chimioterapeut și/sau radioterapeut, care îl prezintă unui consiliu medical • Conform deciziei consiliului pacienții sunt internați în secția chimioterapie (nr.1, 2,3) sau secția radioterapie (nr.1,2,3)
5. Tratamentul paliativ (simptomatic):	Tratamentul paliativ(simptomatic) se indică pacienților cu procese neoplazice în stadii avansate, cu patologii concomitente (cardiace, hepatice, renale, neurologice etc.) incompatibile cu administrarea tratamentului specific (chirurgical, chimioterapeutic, radioterapeutic). Scopul tratamentului paliativ (simptomatic) constă în ameliorarea temporară a stării generale și a calității vieții pacientului cu proces malign avansat	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se realizează prin conlucrarea medicului de familie și medicului oncolog raional. • Constă în supravegherea și controlul îndeplinirii tratamentului prescris de către medicul oncopulmonolog
6. Supravegherea temporară	Scopul supravegherii este de a monitoriza efectul tratamentului, inclusiv prin aplicarea metodelor speciale și a corija schema tratamentului în caz de ineficacitate.	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea se va face de rînd cu oncologul raional și medicul de familie conform recomandărilor onco-pulmonologului

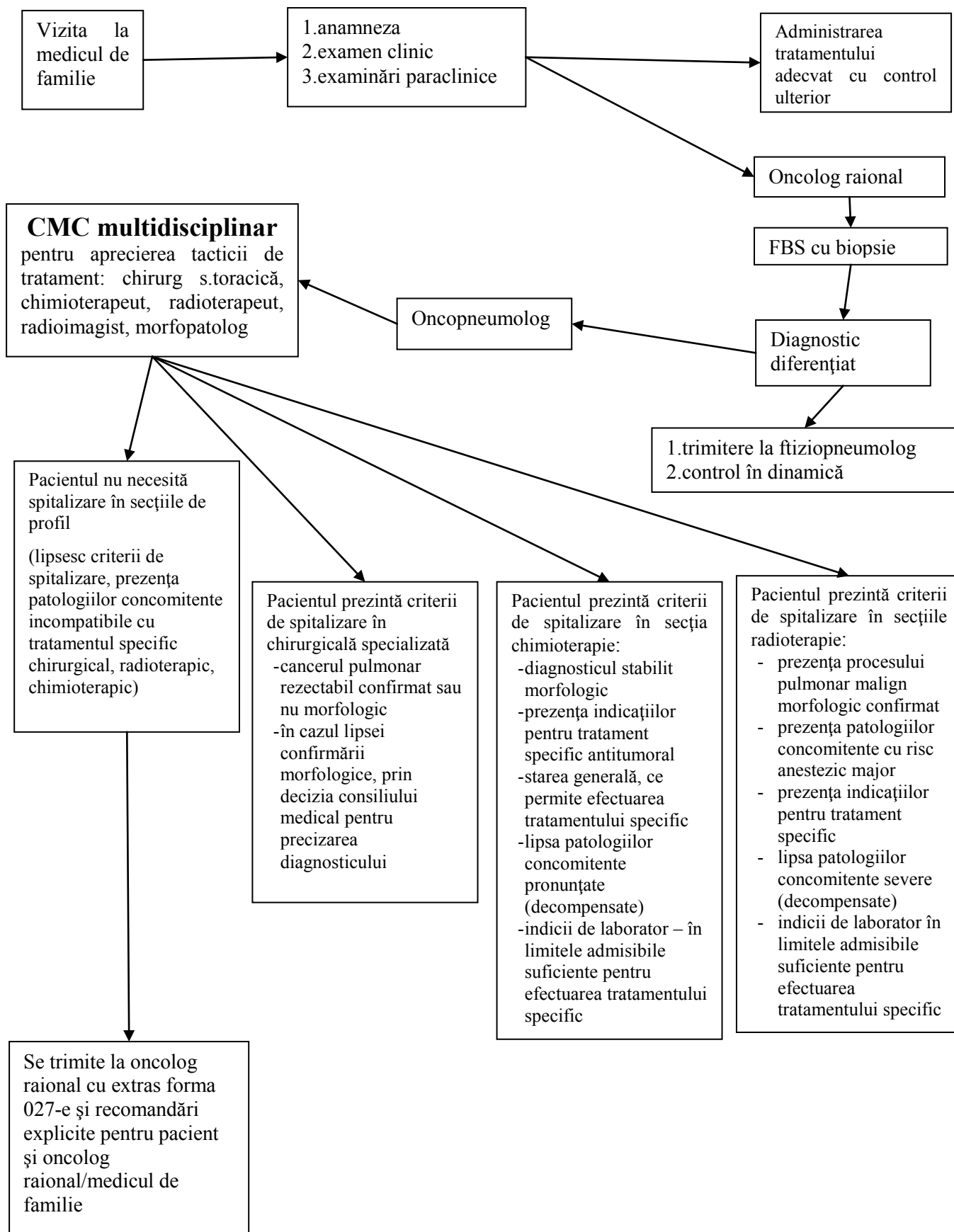
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea		Criteriile de spitalizare <ul style="list-style-type: none"> • Prezența formațiunii tumorale centrohilare sau periferice ale plămînelor (confirmată sau nu morfologic) pentru diagnostic și tratament
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului CBP, evaluarea stadiului tumorii maligne, diagnosticul diferențial.		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza • Inspecția • Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici • Percusia toracelui • Auscultația • Analiza generală a sîngelui* • Biochimia sîngelui * • Indicii coagulogramei* • ECG* • Spirometrie* • Fibrobronhoscopia cu preluarea biopsatului* • Pregătirea frotiului pentru investigație citologică* • Investigația citologică a frotiului* • Investigația histologică materialului preluat* • Puncția pleurală în cazul prezenței pleureziei cu examen clinic și citologic al lichidului* • Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examen citologic* • Excizia ganglionilor limfatici periferici cu examen histologic • CT toracelui cu contrast* • CT abdomenului cu contrast* • CT creierului*

		<ul style="list-style-type: none"> • Puncția transtoracică cu ghidare radiosopică a formațiunii tumorale** cu preluarea materialului pentru examen citologic și histologic și imunohistochimic • Toracotomia diagnostică cu preluarea materialului pentru examen morfologic** • Examen imunohistochimic al materialului postoperator • Toracoscopie cu preluarea materialului pentru examen morfologic** <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puncția transtoracică cu ghidare CT a formațiunii tumorale** • Examen imunogenetic în cazul Adenocarcinomului <p><i>Notă:</i> * în caz că procedura nu a fost efectuată la etapa precedentă sau pentru precizare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea diagnosticului diferențial (tabelul 2)
3. Tratamentul (Tabelul 3, Tabelul 4)		
3.1. Tratamentul chirurgical C.2.4.5.1.	Bolnavul cu cancer bronhopulmonar operabil	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conduita preoperatorie • Intervenția chirurgicală • Conduita postoperatorie
3.2. Tratament chimioterapic C.2.4.5.5.	Prezența patologiei pulmonare maligne avansate nerezectabile sau a patologiilor concomitente cu risc anestezic major	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprecierea schemei adecvate de tratament (în dependență de varianta morfologică, răspîndirea procesului, patologii concomitente) • Tratament de susținere
3.3. Tratament radioterapic C.2.4.5.6.	Prezența cancerului bronhopulmonar nerezectabil, refuzul pacientului la tratamentul chirurgical, patologii concomitente cu risc anestezic major	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definierea precisă a volumelor de tratat • Definierea precisă a dozei tumorale • Determinarea organelor critice • Aprecierea dozei totale și fracționarea • Alegerea fasciculelor • Tratament de susținere

<p>4. Externarea cu recomandări necesare</p>		<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul definitiv desfășurat cu indicația numărului și rezultatului investigației morfopatologice. • Rezultatele celorlalte investigații efectuate. • Tratamentul aplicat și rezultatele tratamentului. • Recomandările explicite pentru pacient. • Planul detaliat al tratamentului conservativ (în caz de necesitate) și termenii de monitorizare .
<p>9. Reabilitare</p>	<p>Utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilității integrării sociale optime a persoanelor cu dizabilități</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Măsurile de reabilitare medicală al pacienților după tratamentul chirurgical al patologiilor organelor respiratorii trebuie să vizeze prevenirea complicațiilor, adaptarea tuturor sistemelor organismului, în primul rând a sistemelor respirator și cardiovascular, la noile condiții de funcționare, restabilirea performanței fizice, ar trebui să fie stabilite ținând seama de patologii concomitente prezente. • Următoarele măsuri de reabilitare ar trebui incluse în programul de reabilitare obligatoriu: <ol style="list-style-type: none"> 1. regim de tratament; 2. dietoterapie; 3. metode de reabilitare fizică (gimnastică respiratorie, gimnastică de drenaj, exerciții individuale și de grup în fizioterapie, masaj și altele); 4. terapie de bază adecvată; 5. proceduri fizioterapeutice (terapie cu oxigen, terapie prin inhalare, fizioterapie cu aparate); 6. medicamente pe bază de plante; 7. psihoterapie;

C. 1. ALGORITMELE DE CONDUITĂ

C. 1.1. Algoritmul general de conduită a pacientului cu cancerul bronhopulmonar



C.2. DESCRIEREA METODELOR,TEHNICILOR ȘI A PROCEDURELOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificația histologică a tumorilor pulmonare (WHO Classification of Tumors of the Lung, Ediția a 4-a, Lyon, 2015)

I. Tumori epiteliale		12. Tumori de tip glandelor salivare	
1. Adenocarcinom	8140/3	carcinom mucoepidermoid	8430/3
lepidic	8250/3	carcinom adenocistic	8200/3
acinar	8551/3	carcinom epitelial-mucoepitelial	8562/3
papilar	8260/3		
micropapilar	8265/3	II. Tumori mezenchimale	
solid	2230/3	1. Tumori PEComatoase	
mucinos invaziv	8253/3	limfangiomioatoză	9174/1
mixtinvasiv mucinos și nonmucinos	8254/3	PECom malign	8714/3
coloidal	8480/3	2. Tumor congenital peribronșic miofibroblastic	8827/1
fetal	8333/3	3. Limfangiomioatoză difuză pulmonar	
enteric	8144/3	4. Tumor miofibroblastic inflamator	8825/1
minimal invaziv		5. Hemangioendoteliom epitelioid	9133/3
mucinos	8257/3	6. Blastom pleuropulmonar	8973/3
non-mucinos	8250/2	7. Sarcom sinovial	9040/3
leziuni preinvazive		sarcom sinovial cu celule fusiforme	9041/3
adenocarcinom in situ	8140/2	sarcom sinovial cu celule spitelioid	9042/3
non-mucinos	8410/2	sarcom sinovial bifazic	9043/3
mucinos	8253/2	8. Sarcom al intimei arterei pulmonare	9137/3
2. Carcinom squamos	8070/3	9. Sarcom pulmonar mixt cu translocarea EWSR1 - CREB1	8842/
cheratinizat	8071/3	10. Tumori mioepiteliale	
necheratinizat	8072/3	carcinom mioepitelial	8982/3
bazaloid	8083/3		
leziuni preinvazive		III. Tumori din limfohistiocite	
carcinom squamos in situ	8070/2	1. Limfom extraganglionar zonei marginale al țesutului asociat mucoasei (MALT limfom)	9699/3
3. Tumori neuroendocrine		2. Limfom difuz cu celule B	9679/3
carcinom cu celule mici	8041/3	3. Granulomatoză limfomatoidă	
carcinom cu celule mici combinat	8045/3	4. Limfom intravasculat cu celule B	
carcinom neuroendocrin cu celule mari	8013/3	5. Histiocitoză pulmonar cu celule Langherhans	9756/3
carcinom neuroendocrin cu celule mari combinat	8013/3	6. Boala Erdheim-Chester	
tumori carcinoide			
tipic	8240/3	IV. Tumori ectopice	
atipic	8249/3	1. Tumori din celule germinative	
4. Carcinom cu celule mari	8012/3	teratom imatur	9080/3
5. Carcinom adenosquamos	8560/3	tumor din celule geminative mixte	9085/3
6. Carcinom pleomorf	8022/3	2. Timom intrapulmonar	
7. Carcinom cu celule fusiforme	8032/3	3. Melanom	
8. Carcinom cu celule gigante	8031/3		
9. Carcinosarcom	8980/3	V. Tumori metastatice	
10. Blastom pulmonar	8972/3		
11. Carcinoame neclasificate și altele			

NB! Coduri morfologice reprezintă International Classification on Diseases for Oncology (ICD-O). Comportamentul tumorii este codificat prin /0 – pentru tumori benigne; /1 – pentru tumori nespecificate, de hotar sau cu comportament neclar; /2 – pentru carcinoma in situ și gradul III de neoplazie intraepitelială; /3 – pentru tumori maligne

Caseta 2. Clasificarea anatomo-clinică

1. Cancer pulmonar central
 - Endobronșic
 - Peribronșic
 - Ramificat
2. Cancer pulmonar periferic
 - Sferic
 - Pneumoniform
 - Cancer apical Pancoast – Tobias
3. Forme atipice
 - Mediastinal
 - Carcinomatoza miliară
 - Osoasă
 - Cerebrală
 - Cardio-vasculară
 - Gastro-intestinală
 - Hepatică

Caseta 3. Definierea tumorii primare, nodulilor limfatici și metastazelor la distanță

T – tumora primară

T_x – tumora primară ce nu poate fi evidențiată radiologic, bronhoscopic, dar cu prezența celulelor neoplazice în spută sau în lavajul bronșic.

T₀ – tumoră nedetectabilă

T_{is} – tumoră în situ

T₁ – tumoră mai mică sau egală cu 3 cm în diametru a cărei invazie proximală nu depășește bronșică lobară sau tumoră superficială de orice mărime cu invazie limitată la peretele bronșic și a cărei invazie poate fi extinsă și la bronșia primitivă

T_{1mi} – adenocarcinom minimal invaziv cu dimensiunile ≤ 3 cm în diametru cu predominarea paternului lepidic și cu invazie ≤ de 5 mm

T_{1a} – tumora ≤ 1 cm;

T_{1b} – tumor >1 cm, dar ≤ 2 cm;

T_{1c} – tumor >2 cm, dar ≤ 3 cm

T₂ – tumoră mai mare de 3 cm în diametru sau orice dimensiune, care invadează pleura viscerală sau este situată la cel puțin 2 cm de carină și care poate produce atelectazie lobară sau pneumonie

T_{2a} – tumora > 4cm, sau dimensiunile nu pot fi apreciate

T_{2b} – tumora >4cm dar ≤ 5 cm

T₃ – tumoră cu dimensiunile <5cm dar ≤ 7cm de orice dimensiune ce invadează peretele toracic (4), inclusiv sindromul Pancoast-Tobias, pleura mediastinală, pericardul fibros, diafragma, nervul frenic și țesut adipos mediastinal, sau noduli separate în același lob cu tumora primară

T₄ – tumoră > 7 cm sau de orice dimensiune ce invadează mai multe structuri carina, traheea, esofagul, mediastinul, cordul și vasele mari, corpurile vertebrale, nervul recurrens sau tumoră asociată cu revărsat pericardic și/sau pleural sau prezența nodulilor tumorali sateliți în alt lob pe partea ipsilaterală cu tumora primară

N – adenopatii metastatice

N₀ – adenopatie metastatică absentă

N₁ – metastază adenopatică peribronșică și/sau hilară în ganglionii de aceeași parte sau metastază adenopatică intrapulmonară directă extensiei tumorii primare (stațiile 10 hilari, 11 interlobari, 12 lobari, 13 segmentari, 14 subsegmentari)

N₂ – metastaze adenopatică de aceeași parte, mediastinale și/sau subcarinale (stațiile 1 mediastinali superiori, 2 paratraheali superiori, 3 prevasculari și retrotraheali, 4 paratraheali inferiori și ganglioni

crosei azygos, 5 subaortici, 6 paraaortici, 7 subcarinali, 8 paraesofagieni, 9 ai ligamentului triunghular

N₃ – metastaze adenopatice mediastinale controlaterale și/sau hilare, în ganglionii scalenici sau supraclaviculare sau ipsilateral sau controlateral

M – metastază la distanță

M_x – nu pot fi detectate metastaze la distanță

M₀ – absența metastazelor

M₁ – metastaze la distanță prezente

M_{1a} – nodul tumoral separat în lobul contralateral, tumor cu noduli pericardiace sau pleurali, revărsat pleural sau pericardic

M_{1b} – metastaz extratoracic solitar într-un singur organ, include și un ganglion limfatic nonregional

M_{1c} – multiple metastaze extratoracice

Caseta 4. Clasificarea clinică TNM

St 0	Tis	N0	M0
St I A1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
St I A 2	T1b	N0	M0
St I A 3	T1c	N0	M0
St I B	T2a	N0	M0
St II A	T2b	N0	M0
St II B	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
St III A	T3	N0	M0
	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N1	M0
St III B	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
St III C	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
St IV A	orice T	orice N	M1a
	orice T	orice N	M1b
St IV B	orice T	orice N	M1c

NB! Stadializarea corectă și minuțioasă prezintă factor decisiv în aprecierea tacticii de tratament și pronosticului de viață a pacientului [II,C]

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 5. Factorii de risc [IV,B]

Factorul de risc este acel factor, acțiunea căruia crește șansa unei persoane de a se îmbolnăvi. Cumularea acțiunii mai multor factori de risc crește posibilitatea îmbolnăvirii de cancer pulmonar

Fumatul – reprezintă elementul de risc cel mai important în geneza cancerului pulmonar. Pe lângă argumentele epidemiologice, demonstrația legăturii fumat-cancer pulmonar se bazează și pe argumente histologice (relația dintre prezența anomaliilor histologice în epiteliu bronșic al fumătorului). Sunt supuși riscului și fumătorii pasivi.

Expuneri profesionale și de mediu – Cercetările tind să lărgescă aria factorilor potențiali de risc din domeniu profesional sau al mediului. Unul din factorii de implicare certă este **radonul**. Au fost raportate și alte studii de expunere ocupațională la alte potențiale carcinogene (cupru, beriliu, crom, hidrocarburi aromatice ciclice, siliciu).

Factorul genetic – frecvența CP este evident mai ridicată la fumători cu antecedente canceroase în familie (de 14 ori mai frecvent)

Factorii modului de viață - alimentarea incorectă, abuzul de grăsimi de origine animală, abuzul de alcool

Factorul imun – bolnavii cu cancer pulmonar prezintă alterări de tip imunodepresiv. Plămânului îi este atribuit un rol primordial în apărarea imunologică a organismului. Toate stările ce impun imunodepresia favorizează activizarea proceselor cronice pulmonare, formarea focarelor de pneumoscleroză, metaplazia și atipia epitelului. Epiteliul bronșic are tendința spre displazie și formarea focarelor de carcinom in situ. Răspunsul imun umoral sau celular față de celulele canceroase depinde de starea imună a organismului în întregime. J. Kohout (1978) a stabilit diminuarea imunității celulare la toți pacienții cu cancer pulmonar.

Virurile – adenovirusii în asociere cu fumatul, papiloma virusii, virusul herpes

Factorii de nutriție – carențele de vitamine (A,E), carențe de seleniu

Factorul hormonal

Caseta 6. Codul anticancer [I,A]

Pentru a preveni cancerul, organizația *Europe Against Cancer* a elaborat o serie de măsuri (**codul anticancer**) care aplicate individual reduc riscul de apariție a cancerului:

- ✓ Nu fumați. Dacă ești fumător renunță la acest obicei sau nu fuma în prezența nefumătorilor.
- ✓ Evitați obezitatea
- ✓ Întreprindeți activități fizice în fiecare zi (recomandat efortul mediu minim 30 de minute).
- ✓ Consumați zilnic legume, fructe și cereale. Limitați consumul de alimente conținând grăsimi animale, precum și consumul de alcool.
- ✓ Evitați expunerea excesivă la radiațiile solare
- ✓ Urmați măsuri de igienă stricte și evitați expunerea la substanțele carcinogene cunoscute.
- ✓ Consultați imediat medicul dacă descoperiți prezența unui nodul, a unei plăgi care nu se vindecă (inclusiv în cavitatea bucală) sau dacă un nev pigmentar (aluniță) își modifică forma, dimensiunea și culoarea.
- ✓ Consultați imediat medicul dacă tusea persistă sau se schimbă, dacă apare o modificare a vocii, tulburări de tranzit intestinal sau urinar sau dacă ați scăzut în greutate rapid și inexplicabil
- ✓ După vârsta de 50 de ani participați la programele de screening pentru cancerul colo-rectal.
- ✓ Participați la programele de vaccinare împotriva virusului hepatic B.
- ✓ Pentru femei: după începerea vieții sexuale efectuați anual un control ginecologic. Participați la programele de screening pentru cancerul de col uterin sau cervical după vârsta de 25 de ani și pentru cancer mamar după vârsta de 50 de ani.
- ✓ Un stil de viață sănătos pentru un bărbat nu include fumatul și consumul de alcool; dieta trebuie să fie hipolipidică, dar bogată în fibre vegetale, să evite consumul nerațional de medicamente, să limiteze explorările radiografice prea dese și expunerea excesivă la soare. Aceleași recomandări sunt valabile și pentru femei, plus alte sugestii: prima sarcină să fie la o vârstă tânără (sub 30 de ani), iar numărul de parteneri sexuali să fie limitat.

C.2.3. Screening-ul cancerului bronhopulmonar

Caseta 7. Screening-ul. [I,A]

Screeningul este folosit pentru a depista cazuri de cancer înainte de apariție a simptomelor sau semnelor. Oamenii de știință au dezvoltat și continuă să dezvolte teste care pot fi folosite pentru a determina o persoană cu anumite tipuri de cancer. Obiectivele generale ale screeningului cancerului sunt reducerea mortalității prin cancer sau eliminarea totală a deceselor cauzate de cancer.

Pe baza rezultatelor studiului național privind screeningul pulmonar, mai multe grupuri, inclusiv ASCO, au

elaborat recomandări pentru depistarea cancerului pulmonar. În plus, screening-ul pentru cancerul pulmonar este aprobat de Medicare. Testarea recomandată pentru cancerul pulmonar se efectuează cu un test numit scanare prin tomografia computerizată cu doze reduse (CT sau CAT) [I,A]. O scanare CT creează o imagine tridimensională a interiorului corpului cu o mașină cu raze X. Un computer combină apoi aceste imagini într-o vedere detaliată, transversală, care prezintă orice anomalii sau tumori.

ASCO recomandă efectuarea screeningului cancerului pulmonar pentru persoanele care fumează sau care au renunțat la fumat:

1. Screeningul anual cu o scanare CT cu doze reduse este recomandat persoanelor cu vârsta cuprinsă între 55 și 74 de ani care au fumat timp de 30 de ani sau mai mult. De asemenea, este recomandat pentru cei cu vârsta cuprinsă între 55 și 74 ani care au renunțat în ultimii 15 ani.
2. Screening-ul CT nu este recomandat persoanelor care au fumat mai puțin de 30 de ani, au mai puțin de 55 ani sau mai mult de 74 ani, au renunțat la fumat cu mai mult de 15 ani în urmă sau au o stare gravă care ar putea afecta tratamentul cancerului sau poate scurta viața.

Notă: În caz de depistare a unor schimbări în plămâni în timpul investigațiilor de screening, bolnavul va fi trimis de către medicul de familie la oncologul raional sau Institutul Onologic pentru consultație și investigații aprofundate.

C.2.4. Conduita pacientului cu CBP

Caseta 8. Obiectivele procedurilor de diagnostic în CBP

- Prezența tumorii maligne
- Determinarea localizării procesului
- Stabilirea răspândirii procesului
- Estimarea factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă
- Aprecierea tacticii de tratament
- Aprecierea pronosticului

Caseta 9. Procedurile de diagnostic în CBP

- Anamneștic
- Examenul fizic
- Investigații de laborator și paraclinice
- Investigații imagistice (radiografia toracelui, tomosinteza toracelui, CT cu contrast al toracelui)

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 10. Recomandări pentru culegerea anamneșticului.

- Debutul bolii
- Simptoamele și semnele toracice (tusea, dispneea, expectorația, durerea toracică, hemoptizia, febra, disfonia, disfagia)
- Simptoame și semne paraneoplazice (sindroame neurologice, sindroame osteoarticulare, sindroame cutanate, sindroame hematologice, renale)
- Evidențierea factorilor de risc (fumatul, expuneri profesionale și de mediu)
- Evidențierea factorului ereditar
- Administrarea tratamentului anterior

C.2.4.2. Manifestările clinice

Caseta 11. Regulile examenului fizic în CBP [IV,B]

- Analiza cutiei toracice (aprecierea excursiei toracice, aprecierea întârzierii hemitoracelui în actul de respirație)
- Palparea cutiei toracice cu aprecierea punctelor dureroase și freamătului vocal
- Percuția cutiei toracice
- Auscultația cutiei toracice, aprecierea bronhofoniei
- Palparea zonelor de drenare limfatică (axilară, supraclaviculară, subclaviculară, cervicală)

Caseta 12. Manifestările clinice. [IV,B]

Cancer central. Simptomele primare (locale): tuse, hemoptizie, dispnee, dureri în hemitorace.

Semne secundare : apar ca rezultat al asocierii procesului inflamator, afectării metastatice regionale sau la distanță.

Simptome generale: fatigabilitate, slăbiciune generală, scăderea capacității de muncă, etc. Caracterul plângerilor,

aparitia, dezvoltarea depinde de localizarea initiala in una din bronhiile, tipul de crestere si raspandirea procesului.

Cancer periferic: dureri in torace, dispnee, tuse, hemoptizii; simptome generale.

In stadiile tardive, cand tumora se raspandeste pe o bronhie de calibru mare ingustandui lumenul tabloul clinic devine similar cancerului central.

Formele atipice simptomatice este determinata de metastazarea in organele si sistemele corespunzatoare: dureri osoase, fracturi patologice, obstructie traheala, hepatomegalie, icter, deficite motorii, paralizii, cefalee, deficite senzoriale;

Obiectiv: datele obiective in cazul cancerului pulmonar au importanta secundara in deosebi in cazul depistarii precoce a cancerului pulmonar. La examen obiectiv poate fi depistat ramnerea in urma la actul de respiratie a hemitoracelui afectat, marirea in volum a ganglionilor limfatici supraclaviculari, dilatarea venelor cervicale si toracice. Palpativ marirea in volum a ficatului si ganglionilor limfatici. Percutor atelectazia plamanului, prezenta lichidului in cavitata pleurala. Auscultativ : se determina raluri si diminuarea murmurului vezicular in zonele atelectazate.

C.2.4.3. Investigatii paraclinice

Tabelul 1. Etapizarea momentelor de depistare precoce si diagnosticul ale patologiei oncologice pulmonare

Notă: * in caz ca procedura nu a fost efectuata la etapa precedenta, sau pentru precizarea diagnosticului

** se va efectua numai in conditiile de stationar

Medicul de familie	Oncologul raional	Asistenta specializata de ambulator	Sectia chirurgicala specializata
<p>Obligativu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza Inspectia Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici Percusia toracelui Auscultatia Analiza generala a sangelui Analiza generala a urinei Grupa sanguina RW Markerii hepatitelor HIV/SIDA Biochimia sangelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalina, ionograma (K, Ca, 	<p>Obligativu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza Inspectia Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici Percusia toracelui Auscultatia Analiza generala a sangelui Analiza generala a urinei Biochimia sangelui (proteinele, bilirubina, ureea, creatinina, ALT, AST, glucoza, α-amilaza, fosfataza alcalina), ionograma (K, Ca, Mg). Indicii coagulogramei CT toracelui cu contrast CT abdomenului cu contrast CT creierului ECG ECO cordului Spirometrie Doppler vaselor membrelor inferioare <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> PET CT Tomosinteza toracelui 	<p>Obligativu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza Inspectia Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici Percusia toracelui Auscultatia Analiza generala a sangelui* Biochimia sangelui *(proteinele, bilirubina, ureea, creatinina, ALT, AST, glucoza, α-amilaza, fosfataza alcalina), ionograma (K, Ca, Mg). Indicii coagulogramei* CT toracelui cu contrast* CT abdomenului cu contrast* CT creierului* ECG* Spirometrie* ECO cordului* Doppler vaselor membrelor inferioare Fibrobronhoscopia cu preluarea bioptatului Pregatirea frotiului pentru investigatie citologica. Investigatia citologica a frotiului. Investigatia histologica materialului preluat Scanarea scheletului osos 	<p>Obligativu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza Inspectia Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici Percusia toracelui Auscultatia Analiza generala a sangelui* Biochimia sangelui *(proteinele, bilirubina, ureea, creatinina, ALT, AST, glucoza, α-amilaza, fosfataza alcalina), ionograma (K, Ca, Mg). Indicii coagulogramei* ECG* Spirometrie* Fibrobronhoscopia cu preluarea bioptatului* Pregatirea frotiului pentru investigatie citologica* Investigatia citologica a frotiului* Investigatia histologica materialului preluat* Punctia pleurala in cazul prezentei pleureziei cu examen clinic si citologic al lichidului* Punctia ganglionilor limfatici periferici cu examen citologic*

<p>Mg)).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicii coagulogram ei • Radiografia toracelui • Trimiterea la consultație la specialiști în dependență de patologia concomitentă 		<ul style="list-style-type: none"> • Puncția pleurală în cazul prezenței pleureziei cu examen clinic și citologic al lichidului • Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examen citologic • Excizia ganglionilor limfatici periferici cu examen histologic <p><u>Recomandabil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PET CT • Examen imunogenetic în cazul Adenocarcinomului • Tomosinteza toracelui 	<ul style="list-style-type: none"> • Excizia ganglionilor limfatici periferici cu examen histologic • Puncția transtoracică cu ghidare radiosopică a formațiunii tumorale** cu preluarea materialului pentru examen citologic și histologic și imunohistochimic • Toracotomia diagnostică cu preluarea materialului pentru examen morfologic** • Examen imunohistochimic al materialului postoperator • Toracoscopie cu preluarea materialului pentru examen morfologic** <p><u>Recomandabil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Puncția transtoracică cu ghidare CT a formațiunii tumorale** • Examen molecular-genetic sau imunohistochimic în cazul Adenocarcinomului • Tomosinteza toracelui
--	--	--	---

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Tabelul 2. Manifestările clinice ale maladiilor

Denumirea patologiei	Semne clinice	Anamneză	Radiologic	FBS	biopsie	morfologie	starea ganglionilor limfatici
Cancer pulmonar central							
Adenopatia cauzată de tuberculoza primară adultului	fenomene de intoxicație bacilară	Indivizi mai tineri, contact posibil cu pacienți cu tuberculoză	Opacitatea hilară este mai puțin compactă	Diferit de cancer	Pentru determinarea procesului morfologic	Cert confirmă diagnosticul	Periferici - norma
Limfogranulomatoza malignă (Hodjkin)	fenomene de intoxicație, febră	Indivizi mai tineri	Adenopatii voluminoase, mai bine conturate	Diferit de cancer	Ganglionilor periferici este certă după confirmarea morfologică	Cert confirmă diagnosticul	Pot fi mărite diferite grupuri de ganglioni limfatici periferici
Sarcoidoză	nu sunt	Evoluție benignă	Adenopatie bilaterală	Diferit de cancer	Toracoscopie diagnostică cu biopsie	Cert confirmă diagnosticul	norma
Adenopatii silicotice	pot fi	Lucrul în condiții nocive specifice	Aspecte radiologice în” coajă de ou”	Diferit de cancer	Certe	Cert confirmă diagnosticul	norma
Anomalii vasculare	Pot fi similare cancerului		Intervenție angiografică este cert, CT cutiei toracice	Fără dereglări esențiale	Inutil	Inutil	norma
Cancer pulmonar periferic:							
Tuberculom	Pot fi fenomene de	Indivizi mai tineri, contact	Intensitate mai mică, contur mai	Nu confirmă	Toracotomie cu rezecție a	Cert confirmă diagnosticul	norma

	intoxicație bacilară	posibil cu pacienți cu tuberculoză)	bine delimitat, în dinamică creștere mai lentă	diagnosticul	plămînelui		
<i>Silicom</i>	pot fi	Lucrul în condiții nocive specifice	Aspecte radiologice în” coajă de ou”	Diferit de cancer	Toracotomie cu rezecție a plămînelui	Cert confirmă diagnosticul	norma
<i>Hamartomul</i>	Pot lipsi	Prezența formațiunii radiologice depistată timp îndelungat cu creștere relativ mai lentă	În diagnosticul CT predomină semnele unei formațiuni benigne.	Nu confirmă diagnosticul direct.	Toracotomie cu rezecție a plămînelui	Cert confirmă diagnosticul	norma
<i>Chist hidatic</i>	pot lipsi	Lucrul cu animale	Intensitate mai mică, contur mai bine delimitat, în dinamică creștere mai lentă	Nu confirmă diagnosticul direct	Toracotomie cu rezecție a plămînelui	Cert confirmă diagnosticul	norma
<i>Abces pulmonar</i>	Sunt fenomene de intoxicație	Prezența formațiunii radiologice depistată timp îndelungat cu creștere relativ mai lentă	Intensitate mai mică, contur mai bine delimitat, în dinamică creștere mai lentă	Nu confirmă diagnosticul direct	Toracotomie cu rezecție a plămînelui	Cert confirmă diagnosticul	norma

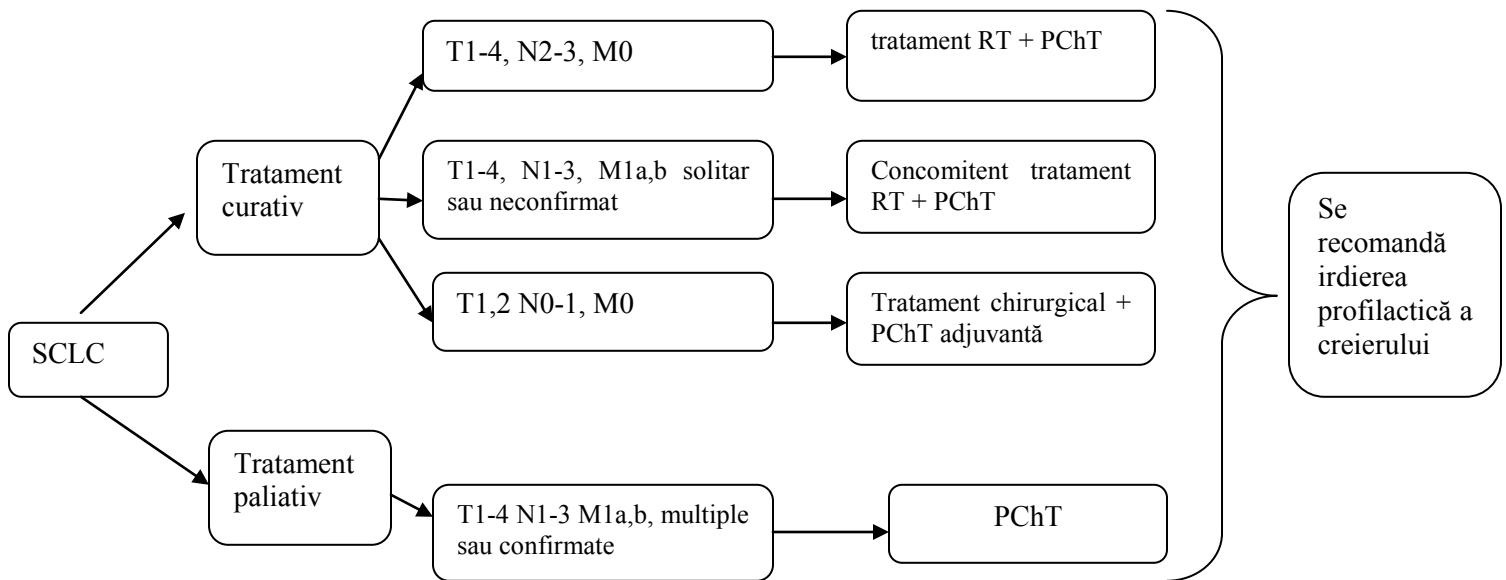
C.2.4.5. *Tratamentul*

Aprecierea tacticii de tratament depinde de localizarea și răspîndirea procesului, starea generală a pacientului și acordul pacientului.

Tabelul 3. *Strategia terapeutică în funcție de stadiul bolii în cazul CBPNMC [I,A]*

<p><i>Stadiul I</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Tratament chirurgical (+/-radioterapie adjuvantă)• Radioterapie curativă pentru pacienți care nu sunt candidați pentru chirurgie• Chimioterapie adjuvantă• Trialuri clinice (chimioterapie adjuvantă)	<p><i>Stadiul II</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Tratament chirurgical (+/- radioterapie adjuvantă)• Radioterapie curativă pentru pacienți care nu sunt candidați pentru chirurgie• Radioterapie după tratament chirurgical radical cu scop profilactic• Trialuri clinice (chimioterapie adjuvantă, chimioterapie neoadjuvantă)
<p><i>Stadiul III A</i></p> <p><i>Boala nerezecabilă</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Radioterapie +/- chimioterapie <p><i>Boala rezecabilă</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Tratament chirurgical +/-radioterapie +/- chimioterapie• Trialuri clinice (chimioterapie adjuvantă, chimioterapie neoadjuvantă)	<p><i>Stadiul IV</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Chimioterapie• Radioterapie• Tratament chirurgical +/- chimioterapie +/- radioterapie (pentru tumori rezecabile și metastază cerebrală unică)• Trialuri clinice (regimuri noi de tratament medical)
<p><i>Stadiul III B</i></p> <p><i>Boala nerezecabilă</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Chimioterapie +/- radioterapie +/- tratament chirurgical• Radioterapie• Chimioterapie (pacienți cu pleurezie malignă) <p><i>Boala rezecabilă</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Tratament chirurgical• Chimioterapie +/- radioterapie +/- rezecție chirurgicală extinsă• Trialuri clinice (chimioterapie neoadjuvantă, chimioterapie adjuvantă)	

Tabelul 4. Strategia terapeutică în funcție de stadiul bolii în cazul CBPMC [I,A]



<p>Stadiul I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chimioterapie +/- radioterapie curativă • Tratamentul chirurgical (în lipsa verificării morfologice) + chimioterapie adjuvantă (+/- radioterapie adjuvantă) • Trialuri clinice (chimioterapie, radioterapie) 	<p>Stadiul II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chimioterapie +/- radioterapie curativă • Tratament chirurgical (în lipsa verificării morfologice) + chimioterapie adjuvantă (+/- radioterapie adjuvantă) • Trialuri clinice (chimioterapie, radioterapie)
<p>Stadiul III</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chimioterapie + radioterapie curativă • Trialuri clinice (chimioterapie, radioterapie) 	<p>Stadiul IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chimioterapie + radioterapie curativă • Trialuri clinice (regimuri noi de tratament medical)

Caseta 13. Principii de tratament [I,A]

- În majoritatea cazurilor, vindecarea ar fi posibilă numai printr-o rezecție chirurgicală completă, dar aceasta este posibilă numai în 15-20% din cazuri.
- Majoritatea pacienților cu cancere bronho-pulmonare non-microcelulare (*non-small cell*) sunt diagnosticați în stadiul de boală avansată : loco-regional (stadiul III) și metastatică (IV).
- Stadiile localizate (I, II și III A) sunt considerate ca operabile și trebuie tratate cu chirurgie de primă intenție. Procedura chirurgicală standard este *lobectomy* sau *bilobectomy* cu rezultate echivalente cu pneumectomia; rezecția segmentară prezintă un risc substanțial de recidivă locală.
- Radioterapia toracică , considerată ca tratament standard pentru CBP inoperabile, local-avansate determină remisiuni pe tratament lung în numai 10% din cazuri.
- Rezultatele obținute după radioterapia (RT) singură în *formele local-avansate* sunt nesatisfăcătoare : timpul mediu de supraviețuire de **9-13** luni, supraviețuire la 2 ani de **15-20%** și supraviețuire la 5 ani de 3-5% dintre pacienți.
- Din aceste motive, majoritatea pacienților diagnosticați cu cancere bronhopulmonare *non-small cell* (CBPNSC) sunt potențial candidați pentru chimioterapie paliativă.
- Chimioterapia paliativă se poate administra numai la pacienții cu un bun status de performanță (OMS 0-1, IK>70%) și la pacienții care prezintă comprehensiune psiho-socială pentru acest tratament.
- Pacienții cu status de performanță depreciat (IK<60%), cu pierdere ponderală și comorbidități asociate la momentul diagnosticului prezintă un prognostic nefavorabil , cu o speranță de viață de 5 până la 7 luni, ce nu poate fi prelungită prin chimioterapie sau radioterapie; în aceste situații se recomandă tratamentul simptomatic.
- Nici una din asociațiile actuale de chimioterapie nu au demonstrat o superioritate evidentă față de celelalte în studiile clinice de fază III (tabel). Din acest motiv, regimurile de chimioterapie vor fi selectate în funcție de efectele secundare și costuri! O terapie agresivă asociată cu efecte secundare severe nu este indicată.
- În stadiile local-avansate inoperabile și nerezecabile (stadiul III B) dar fără metastaze la distanță (majoritatea pacienților) se va preconiza un regim de chimioterapie pe bază de Cisplatin (2 până la 4 cicluri) și radioterapie cu ameliorare a supraviețuirii numai la pacienții cu stare generală bună și fără pierdere importantă ponderală. *Chimioterapia neoadjuvantă* și radioterapia *secvențială* sau *concomitentă* cu chirurgie subsecventă au determinat rezultate promițătoare.

Caseta 14. Tratamentul simptomatic activ

- În toate stadiile bolii este importantă combaterea simptomelor; acestea includ simptomele secundare terapiei oncologice precum : greața, vărsăturile, anemia, alte simptome în relație cu boala , precum : durerea , dispneea, ataxia și confuzia mentală;
- Tratamentul antiemetic este esențial și trebuie administrat înainte și după chimioterapie, în funcție de potențialul emetogen al chimioterapicelor utilizate; acesta se bazează pe medicația antiserotonergică de tip *Ondansetron (Zofran)* și *Granisetron (Kitril)*;
- Anxietatea este o problemă frecventă la pacienții cu cancer;

Administrarea tratamentelor oncologice trebuie să țină seama de păstrarea calității vieții la nivelul maxim posibil

C.2.4.5.1. Tratamentul chirurgical

Metoda de tratament care apelează la intervențiile chirurgicale. În general această metodă este însoțită de un tratament medicamentos și recuperator post-operator.

C.2.4.5.1.1. *Pregătire preoperatorie*

Pregătirea preoperatorie va depinde de patologia concomitentă, și dereglările metabolice, determinate de ea. În caz de pregătire de lungă durată, ea se va efectua în condițiile secțiilor specializate ale spitalelor raionale sau în caz de patologii concomitentă severă – în instituțiile republicane de profil.

C.2.4.5.1.2. *Intervenția chirurgicală*

Intervenția chirurgicală poate fi efectuată cu țel paliativ sau curativ. Operația paliativă prevede intervenția chirurgicală îndreptată spre micșorarea suferințelor pacientului. Aceste intervenții se folosesc în cazuri tumorii neresectabile din cauza răspîndirii procesului tumoral, sau stării generale a pacientului

Caseta 15. Procedee chirurgicale în CBP.

a) **Lobectomie** – este cea mai frecventă rezecție în cancerul bronhopulmonar. Lobectomia prezintă avantaje mari, legate de prezervarea pulmonară anatomică și funcțională, având o tolerabilitate mai mare pentru pacient decât pneumonectomia. Pot fi : lobectomie superioară, inferioară, medie (numai pe dreapta).

b) **Lobectomie asociată cu tehnici bronhoplastice** - constă în extirparea lobului, la care se adaugă un segment din axul bronhic principal adiacent, urmată de reconstruirea acestuia prin sutura „cap la cap”, având drept scop prezevarea parenchimului pulmonar distal.

b) **Bilobectomiile** – intervenții chirurgicale care se referă doar la plămânul drept. Se practică în situațiile când tumora invadează doi lobi (cel mai frecvent prin depășirea micii scizuri, sau a mării scizuri, prin absența scizurii sau prin extensia endobronșică și perivasculară). Poate fi bilobectomia superioară, bilobectomia inferioară.

c) **Pneumonectomie** – este indicată în principal în situația în care se constată prin bronhoscopie infiltrația tumorală a bronhiei primitive. O altă indicație frecventă este extensia transcizurală a tumorii, chiar dacă tumora nu invadează axul bronhic principal. Se poate executa tehnic, clasic cu abordul extrapericardic al vaselor mari sau prin legătura intrapericardică a acestora (în situația în care disecția hilului pulmonar este dificilă și riscantă, sau vasele sunt invadate în porțiunea lor extrapericardică). Se poate asocia cu limfadenectomia mediastinală extinsă, rezecții parietale, diafragmatice, rezecții și reconstrucții traheale și ale marilor vase (în special vena cavă superioară)

d) **Segmentectomie** – a fost sugerată ca o tehnică posibilă, cu condiția cantonării leziunii tumorale într-un segment pulmonar sau necesare în cazul imposibilității funcționale a efectuării intervenției chirurgicale radicale lărgite.

e) **Rezecție atipică (marginală, superficială, „în clin”)** - intervenția chirurgicală necesare în cazul imposibilității funcționale a efectuării intervenției chirurgicale radicale.

f) **Toracotomie diagnostică** - intervenții chirurgicale necesare în cazul imposibilității funcționale a efectuării intervenției chirurgicale radicale pentru determinarea diagnosticului morfologic.

j) **Biopsia din ganglionul prescalenic (Daniels)** – este indicată în suspiciunea prezenței metastazelor tumorale în ganglionii cervicali

i) **Biopsia parasternală** - intervenții chirurgicale necesare în cazul imposibilității funcționale a efectuării intervenției chirurgicale radicale pentru determinarea diagnosticului morfologic.

k) **Biopsia transtoracică ghidată radiologic sau ghidată prin CT** - este folosită pentru tumorile localizate în periferia parenchimului pulmonar și stabilirea tipului celular (important pentru instituirea tratamentului)

l) **Intervenții chirurgicale videoasistate**

C.2.4.5.1.3. Conduita postoperatorie

Caseta 16. Conduita postoperatorie.

- Administrarea preparatelor antialgice și H1-antihistaminice (Sol. Metamizoli natrium 50% 3-4 ml, i.m. cu Sol. Difenhidraminum 1% 1 ml i.m. 1-2 ori în decurs de 3-5 zile după operație).
- Prelungirea tratamentului antialgic mai mult de 72 ore se hotărăște individual, conform intensității manifestării sindromului algic.
- Indicarea profilactică sau curativă (în caz că preoperator au fost stabilite manifestări inflamatorii) se indică tratament antibacterian (în funcție de sensibilitatea florei).
- Indicarea mucoliticelor timp de 4-5 zile
- Peste 11-12 zile se înlătură firele și bolnavul se externează pentru tratament conservativ etiopatogenic (în caz de necesitate) și sub supravegherea oncologului raional cu controale respective la Institutul Oncologic
- Indicarea tratamentului specific în cazul patologiilor concomitente

C.2.4.5.2. Tratament chimioterapic

Caseta 17. Divizarea cancerului bronhopulmonar microcelular.

Pentru determinarea tacticii optimale de tratament este importantă divizarea cancerelor bronhopulmonare microcelulare în 2 stadii: stadiu limitat și stadiu extins.

Boala limitată: extensia tumorală limitată numai la un hemitorace sau la un hemitorace și ganglionii regionali (inclusiv mediastinali, controlaterali hilari și supraclaviculari homolaterali), care poate fi cuprinsă într-un câmp de iradiere toracică.

Boala extinsă (metastatică): extensia tumorală controlaterală dincolo de limitele stadiului limitat, incluzând ganglionii la distanță și orice altă metastazare – creier, os, măduvă osoasă, ficat etc.

Caseta 18. Aspecte tactice ale tratamentului medical al cancerului bronhopulmonar non-microcelular.

- Inițial vor fi evaluate cel puțin 2 cicluri de tratament cu includerea compușilor de platină.
- Tratamentul medical va fi întrerupt după primul ciclu numai în caz de apariție a simptomelor evidente de avansare a maladiei.
- În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceluiași regim până la 4-6 cicluri.
- În caz de avansare a procesului după aplicarea I linii de tratament în prezența indicațiilor respective vor fi recomandate scheme de tratament de linia II, III (regimuri fără includerea compușilor de platină, agenți cu acțiune țintită ("target")).
- În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă se va recurge la optimizarea tratamentului de suport și/sau corecția dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane acceptate. Dacă aceste măsuri vor fi ineficiente, în cazul prezenței indicațiilor respective, planul tratamentului va fi modificat.

Caseta 19. Criteriile de spitalizare în secțiile chimioterapie:

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific antitumoral
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific

Caseta 20. Indicații pentru chimioterapie în cazul CBPNSC.

- Poate fi considerată în calitate de tratament adjuvant în stadiile IB, II, III (3-4 cure)
- Poate fi considerată în calitate de tratament neoadjuvant în stadiile II, III (1-4 cure)

- În formele metastatice
- În formele recidivate
- Administrare intrapleurală la pacienți cu pleurezie malignă

Caseta 21. Indicații pentru chimioterapie CBPSC.

- Poate fi considerată în toate stadiile bolii
- Poate fi considerată în calitate de tratament adjuvant în stadiile incipiente (4-6 cure)
- În formele recidivate
- Administrare intrapleurală la pacienți cu pleurezie malignă

Tabelul 5. Selectarea chimioterapiei în CBPNMC.

<i>Pentru tratament paliativ:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • GP: Gemcitabinum 1000-1250 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 80 mg/m² i.v. 1 zi; 1 zi fiecare 3 săptămâni. • GC: Gemcitabinum 1000-1250 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Carboplatinum AUC 5 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni. • PP: Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni. • PC: Paclitaxelum 175-200 mg/m² i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni ± Bevacizumabum 7,5 mg/kg i.v. fiecare 3 săptămâni. • CV: Cisplatinum 80 mg/m² i.v. 1 zi; Vinorelbinum 25-30 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni. • EP: Cisplatinum 80 mg/m² i.v. 1 zi; Etoposidum 120 mg/m² 1, 3, 5 zi; fiecare 3 săptămâni. • EC: Carboplatinum AUC 5 i.v. 1 zi; Etoposidum 120 mg/m² 1, 3, 5 zi; fiecare 3 săptămâni. • PemP: Pemetrexedum 500 mg/m² i.v. 1 zi (premedicare cu Acidum folicum și Cyanocobalaminum cu 7 zile înainte); Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni ± Bevacizumabum 7,5 mg/kg i.v. fiecare 3 săptămâni. • DP: Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni. • DC: Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni. • DG: Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; Gemcitabinum 1100mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni. • IP: Irinotecanum 250-300 mg/m² 1 zi; Cisplatinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni. • CPI: Carboplatinum AUC 5 i.v. 1 zi; Paclitaxelum 150 mg/m² i.v. 1 zi; Irinotecanum 125 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni. • DI: Docetaxelum 60 mg/m² i.v. 8 zi; Irinotecanum 60 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni. • CF: Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; Fluorouracilum 500 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3-4 săptămâni. • CAP: Cyclophosphamidum 500 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni. • MVP: Mitomycinum 10 mg/m² i.v. 1 zi; Vinblastinum 5 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni. • MACC: Methotrexatum 30-40 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 30-40 mg/m² 1.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 400 mg/m² i.v. 1 zi; Lomustinum*30-60 mg/m² p.o. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni
<p>Pentru chimioterapie adjuvantă și neoadjuvantă: Pot fi recomandate combinațiile: EP, CV, PC, DC, DP, GP, PemP.</p>
<p>Pentru chimioradioterapie: Pot fi recomandate combinațiile: PP, PC, EP, EC.</p>
<i>Monochimioterapie:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine 1000mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi fiecare 4 săptămâni sau 1250 mg/m² i.v. 1, 8 zi fiecare 3 săptămâni. • Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni. • Vinorelbinum 25-30 mg/m² i.v. 1, 8 zi fiecare 3 săptămâni. • Paclitaxelum 175-225 mg/m² i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni. • Etoposidum 120 mg/m² i.v. 1, 2, 3 sau 1, 3, 5 zi fiecare 3 săptămâni.

- **Pemetrexedum** 500 mg/m² i.v. 1 zi fiecare 3 săptămâni.
- **Topotecanum** 1,5 mg/m² i.v. 1-5 zi fiecare 3 săptămâni.

Terapia target:

- **Erlotinibum hydrochloridum** 150 mg per os zilnic.
- **Gefitinibum** 250 mg per os zilnic.
- **Afatinibum***40 mg per os zilnic.
- **Crizotinibum*** 250 mg 2 ori pe zi, zilnic.
- **Osimertinibum*** 80 mg per os zilnic

Notă: preparate utilizate în tratament de linia a II-a a III-a

Tabelul 6. Selectarea chimioterapiei în caz de CBPMC

Pentru boala metastatică:

- **EP:** Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 1 zi sau 25 mg/m² i.v. 1, 2, 3 zi; Etoposidum 100 mg/m² i.v. 1, 2, 3 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **EC:** Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; Etoposidum 100 mg/m² i.v. 1, 2, 3 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IP:** Irinotecanum 65 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 30 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IP₁:** Irinotecanum 60 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; Cisplatinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IC:** Irinotecanum 50 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; Carboplatinum AUC 5 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAV:** Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Vincristinum 1,4 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAM:** Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; Methotrexatum 30 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAE:** Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. 1 zi; Etoposidum 100 mg/m² 1, 2, 3 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **TP:** Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CPE:** Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi ; Paclitaxelum 200 mg/m² i.v. 1 zi; Etoposidum 50 mg/m² p.o. 1-10 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **VIP:** Etoposidum 75 mg/m² i.v. 1-4 zi; Ifosfamidum 1200 mg/m² + Uromitexanum 1200 mg/m² i.v. 1-4 zi; Cisplatinum 20 mg/m² i.v. 1-4 zi; fiecare 3 săptămâni.

Pentru boala localizată în asociere cu radioterapia pot fi recomandate combinațiile **EP, EC**.

Monochimioterapie:

- **Topotecanum** 1,5 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Irinotecanum** 125 mg/m² i.v. 1, 8, 15, 22 zi; fiecare 4 săptămâni, sau 350 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Docetaxelum** 75-100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Paclitaxelum** 200-225 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Gemcitabinum** 1000-1250 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **Etoposidum** 160 mg/m² p.o. 1-5 zi fiecare 4 săptămâni, sau 50 mg/m² p.o. 1-21 zi fiecare 4 săptămâni, sau 100 mg p.o. 1-10 zi fiecare 3 săptămâni.

Caseta 22. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice.

Cisplatinum – se va administra pe fon de hiperhidratare (prehidratare – până la 1l de ser fiziologic de clorură de natriu, posthidratare – până la 1l de ser de clorură de natriu) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) și corticosteroizi.

Gemcetabinum – se va administra în 250 ml ser fiziologic de clorură de natriu timp de 30 min. Cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifică (inhibitori de receptori 5HT3) și glucocorticosteroizi.

Paclitaxelum – se va administra după premedicare: dexametazon 20 mg i/m cu 12 ore și 6 ore prealabil, apoi diphenhydramin hidrocilorid 1% - 5ml i/v, ranitidin 150 mg p/o cu o oră prealabil, deasemenea prealabil se vor administra antiemetice specifice (inhibitorii de receptori 5HT3)

Docetaxelum – se va administra după premedicare: dexametazon 8mg i/m cu 13 ore, 7 ore și o oră prealabil, apoi în aceeași doză 2 ori pe zi timp de 3-5 zile; deasemenea prealabil se vor administra antiemetice specifice (inhibitorii de receptori 5HT3)

Pemetrexedum – se va administra după acid folic 350-1000μg/zi p/o timp de o săptămână și Vit. B12 1000μg/zi i/m timp de 1-2 săptămâni.

*Medicamentele nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentului, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

Caseta 23. Contraindicații pentru tratamentul specific medicamentos.

- Lipsa verificării morfologice a maladiei
- Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- Prezența patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- Lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral

Caseta 24. Gestionarea bolii metastatice în SCLC

Diagnostic

- Diagnosticul patologic trebuie efectuat conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)
- Biopsiile sunt obținute cel mai bine prin bronhoscopie. O biopsie de la o leziune metastatică este preferată dacă locația tumorii primare nu permite biopsie
- Metastazele pot fi accesate cu ușurință și în siguranță la biopsie (de exemplu, ficat, piele)
- În prezent nu este disponibil un marker molecular predictiv pentru selecția tratamentului

Stadializarea și evaluarea riscului

- Evaluarea inițială trebuie să includă istoricul fumatului, examinarea fizică, numărul total de sânge, enzimele hepatice, sodiul, Potasiu, calciu, glucoză, lactat dehidrogenază și teste pulmonare (în cazul bolii localizate) și teste renale
- Este recomandată o scanare cu tomografie computerizată (CT) cu contrast torace și abdomen
- La boala localizată sau dacă simptomele sau constatările clinice sugerează implicarea, scintigrafia osoasă suplimentară și CT sau RMN creierului sunt recomandate
- scanarea cu tomografie cu emisie de pozitron 2-fluor-2-desoxi-D-glucoză (FDG-PET CT) este opțională în cazul bolilor localizate. Constatările PET CT care modifică deciziile de tratament trebuie să fie confirmate patologic [III, C]
- Trebuie efectuată o aspirație a măduvei osoase și o biopsie în cazul unui număr anormal de sânge care sugerează implicarea, în special în boala localizată [V, C]

- Ar trebui folosită versiunea 8 a sistemului de staționare TNM conform Uniunii pentru Controlul Internațional al Cancerului (UICC) (Tabelele 1 și 2) [I, A]

Strategia de tratament

- Figura 1 rezumă algoritmul de tratament al pacienților cu SCLC
- În boala localizată, o abordare a tratamentului bimodalității este curativă, iar chimioterapia și radioterapia au ca rezultat o rată de supraviețuire de 5 ani de 20% -25%
- Tratamentul SCLC în stadiul IV este paliativ, iar diferite regimuri de chimioterapie combinate demonstrează rate de răspuns similare (RR) de 60% -70%. Datorită recidivei rapide frecvente și a activității limitate a tratamentului de a doua linie, supraviețuirea globală (OS) rămâne slabă (<10 luni)
- Toți pacienții SCLC care răspund la tratamentul de primă linie trebuie evaluați pentru iradierea craniană profilactică (PCI)

Tratamentul bolii localizate

- Un mic subset de pacienți care prezintă tumori T1, 2 N0, 1 M0 au un rezultat mai favorabil și au fost raportate rate de supraviețuire de 5 ani cu 50% la intervenția chirurgicală. Acești pacienți trebuie să primească patru cicluri de chimioterapie adjuvante [III, C] și radioterapie toracică postoperatorie dacă se pun pN1 sau pN2 [V, C]
- Toți ceilalți pacienți cu tumori T1-4, N0-3 M0 care sunt în stare bună de performanță (PS) trebuie tratați cu chimioterapie concomitentă și radioterapie toracică [I, A]
- Cele mai bune rate ale OS la pacienții în vârstă au fost demonstrate cu 1,5 g de două ori pe zi în 30 de fracții administrate concomitent cu patru cicluri de cisplatină și etopozidă [I, B]
- Pacienții care nu sunt suficient de fit pentru radioterapie de două ori pe zi sau nu doresc să accepte efecte toxice crescute pot fi tratați cu o schemă de radioterapie o dată pe zi cu 4-6 cicluri de etopozid-cisplatină concomitentă [I, B]
- La pacienții cu PS bine, radioterapia toracică trebuie inițiată cu primul sau al doilea ciclu (adică în decurs de 30 de zile) cu chimioterapie [II, B]
- Toți pacienții cu boală T1-4, N0-3 M0 fără progresia bolii după tratament și cu un PS rezonabil bun trebuie să li se ofere PCI [I, A]

Tratamentul de primă linie al bolii metastatice

- Se recomandă 4-6 cicluri de etopozidă plus cisplatină sau carboplatină [I, B]
- La pacienții tineri și la pacienții cu boală localizată se recomandă administrarea etopozidului-cisplatinei [II, B]
- Irinotecan-cisplatină, gemcitabină-carboplatină (numai la pacienți cu prognostic scăzut) și i.v. Sau topotecan-cisplatină pe cale orală sunt opțiuni alternative dacă etopozidul este contraindicat [II, C]
- Pacienții cu PS rezonabil, cu orice răspuns la tratamentul de primă linie, trebuie evaluați pentru PCI [II, B]
- Utilizarea de rutină a iradierii toracice la pacienții cu SCLC metastatic nu este recomandată [II, C]

Tratamentul de linia a doua a bolii metastatice

- Pentru pacienții refractari și pacienții rezultați cu recidivă precoce (<6 săptămâni), se recomandă participarea la un studiu clinic sau cel mai bun tratament de susținere [II, C]
- Administrarea Orală sau i.v. Topotecanul este recomandat pacienților care au o recădere rezistentă sau sensibilă, deoarece CAV este o opțiune alternativă [II, B]
- Pacienții cu recidivă sensibilă pot beneficia de reintroducerea regimului de primă linie (de obicei platină-etopozidă) [V, C]

Urmărirea și implicațiile pe termen lung

- Apariția unor malignități secundare, în special dacă fumatul este continuat, este de interes în supraviețuitori și consilierea privind renunțarea la fumat este esențială

- În cazul pacienților cu boală metastatică potențiali pentru tratamente ulterioare se recomandă scanări CT de două până la trei luni [V, C]
- Scanările CT pe șase luni, timp de 2 ani, cu prelungirea intervalelor ulterioare, sunt recomandate pacienților cu boală nemetastatică care au primit un tratament curativ [V, C]

C.2.4.5.3. Tratament radioterapic

Tratamentul radioterapic este indicat majorității bolnavilor cu CBP și poate fi aplicat ca component al tratamentului combinat cu tratament chirurgical, sinestătător și în complex cu chimioterapia, de asemenea ca tratament paliativ-simptomatic.

Caseta 25. Criteriile de spitalizare în secții specializate de radioterapie.

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific antitumoral radiant
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific

Caseta 26. Divizarea pacienților cu cancer pulmonar.

- În caz de tumor rezectabil (st.I-II) bolnavii ce au contraindicații la tratament chirurgical se îndreaptă la radioterapie.
 - Pacienții cu Ca local răspândit (T3-4 sau N2-3), acest grup primește tratament radiant sau chimioterapic, cu unele excepții T3-N2 pot fi tratați chirurgical.
- Pacienților cu Mt la distanță la momentul diagnosticării se aplică tratament simptomatic radiant și medicamentos

Caseta 27. Realizarea practică a planului de tratament.

1.Examenul clinic și sfaturile practice adresate pacientului. Înainte de planningul propriu-zis, este necesară studierea amănunțită a foii de observație, a examenelor radiologice și un examen clinic, este necesar de explicat pacientului motivația și scopul, modalitatea tratamentului, regulile de conduită ce trebuie respectate în timpul iradierii (îngrijirea tegumentelor iradiate, regim dietetic, urmărirea curbei ponderale, temperaturii, etc.), efectele secundare sau complicații ce pot surveni.

2.Etapele planului de tratament.

a)topometria - simularea – se realizează la simulator; permite direcționarea fascicolului și câmpurilor de tratament cu scop de protejare a structurilor normale de iradiere excesivă

b)tomografia computerizată

c)realizarea clișeului de centraj – prin care este permisă confirmarea alegerii limitelor

d)tatuarea centrului și altor puncte necesare

e)delimitarea câmpului – traseul protecțiilor pulmonare este adaptat fiecărui bolnav, după datele radiologice și bronhoscopice

f)poziționarea și controlul – poziționarea la aparatul de tratament este efectuată de medic la prima ședință și ulterior o dată pe săptămână

Caseta 28. Supravegherea în timpul tratamentului.

Bolnavii aflați în tratament trebuie să fie consultați o dată pe săptămână, luând în considerare următoarele puncte:

- verificarea ca tratamentul să se desfășoare conform planului terapeutic, asigurarea ca toți parametrii tehnici să fie corecți
- în cazul asocierii cu chimioterapia, verificarea ca intervalele de timp să fie respectate

- stabilirea toleranței imediate la tratament și prescrierea tratamentului simptomatic, dacă este necesar
- verificarea curbei ponderale sistematic
- verificarea faptului că nu au apărut modificări în extensia tumorii sau apariția de semne de diseminare la distanță, ceea ce ar putea determina schimbarea planului de tratament
- controlul săptămânal al hemoleucogramei complete
- legătura cu pacientul, răspunzând la întrebările și explicarea în detaliu planificarea etapelor următoare de tratament (chimioterapia, al doilea sau al treilea timp de iradiere, consultații de supraveghere)

Caseta 29. Indicațiile generale ale radioterapiei în cancer bronhopulmonare.

1) radioterapia cu viză curativă

- pacienții cu CBP confirmat morfologic inoperabili din motive chirurgicale sau medicale
- pacienții care refuză intervenția chirurgicală
- starea generală ce permite aplicarea tratamentului specific
- lipsa patologiilor concomitente severe (decompensate)

2) radioterapia cu viza paliativă

- pacienții cu CBP confirmat morfologic
- bolnavi metastatici
- bolnavi cu stare generală precară
- bolnavi cu insuficiența respiratorie

3) radioterapia preoperatorie

- tumori apexiene (Pancoast)
- tumori apropiate de carenă (pentru protecția zonei de incizie chirurgicală)
- tumori cu invazie limitată a peretelui toracic

4) radioterapia postoperatorie

- rezecții complete, dar cu ganglionii mediastinali invadați
- leziuni tumorale reziduale ± afectare ganglionară
- margini pozitive (vasculare, bronșice, etc.)
- tumori de perete toracic

Caseta 30. Contraindicații pentru tratamentul radioterapic în CBP.

1. Legate de complicațiile procesului tumoral:

- destrucția în tumora primară sau atelectazie cu formarea cavernei de destrucție
- hemoptizie
- manifestările clinice (febră, tusea, inflamație paratumorală, etc).

2. Legate de răspîndirea procesului tumoral:

- Mts multiple în plămâni
- tumora ce nu se limitează la un hemitorace
- sindrom de vena cavă superioară
- pleurezie malignă
- limfangită canceroasă
- semne de intoxicație accentuată (anemie, leucopenii, trombopenii).

3. Legate de maladiile concomitente:

- infarctul miocardic suportat recent
- forma activă de tuberculoză
- forma decompensată de diabet zaharat
- insuficiența cardiovasculară, renală, hepatică
- complicațiile postoperatorii
- dereglările psihice
- vârsta >70 ani

Caseta 31. Contramandarea tratamentului radiant.

- deteriorarea importantă a stării generale
- persistența unei disfagii severe ce împiedică aportul alimentar și antrenând o scădere ponderală de peste 4kg
- apariția unui tablou clinic concomitent sever(ex:pneumonie acută)
- progresarea procesului pe fond de RT
- hemoptizie
- hipoplazia medulară : 50000 trombocite/mm³
800 polinucleare/mm³

Caseta 32. Volum de iradiere pentru tratamentul radiant distanțional(TRD)

a) Include tumora primară cu margini circa 1,5-2,5cm.

b) Mediastinul, regiunea hilară, homolaterală gl/l mediastinali la o distanță de mai puțin de 5cm sub carină până la jugulare.

Caseta 33. Tratament RT în cazul CBP microcelular

- Cancerul bronhopulmonar microcelular este radiosensibil. Radioterapia are indicații în formele localizate de boală (50-60Gy) și cu scop de iradiere profilactică a encefalului.
- **Radioterapie toracică** determină regresia tumorii primare și a adenopatiilor în 90% din cazuri. Problema practică este prinderea tumorii intratoracice într-un câmp de iradiere.
- *În prezent, asocierea chimioterapiei (CHT) și RT reprezintă standardul actual de practică pentru majoritatea pacienților cu CBP microcelular cu boala limitată la un hemitorace*

Iradierea craniană profilactică

- *Iradierea profilactică cerebrală* a fost preconizată pentru a preveni dezvoltarea metastazelor cerebrale. Cancerele anaplazice cu celule mici sunt înalt metastazante și la nivelul SNC : 10% din pacienți prezintă metastaze cerebrale la debutul bolii și 25% din pacienți fac metastaze pe parcursul evoluției bolii (ratele cumulative la 2 ani ating 50% incidența metastazelor cerebrale).
- Iradierea profilactică a encefalului reduce incidența metastazelor cerebrale de la 20% la 6%. Tratamentul chimio-radioterapic la debut se recomandă la pacienții cu metastaze cerebrale sincrone cu tumora primitivă. Se recomandă doze de 24-30 Gy în 2 săptămâni, după ce s-a încercat obținerea remisiunii complete prin administrarea de 4-6 cicluri de chimioterapie primară. Experiența actuală privind radioterapia craniană profilactică la pacienții cu CBPSC demonstrează că :
 - 1.Nu există o indicație a radioterapiei decât la pacienții aflați în remisiune completă ;
 - 2.Rolul RPC la pacienții cu remisiune completă nu este precizat ;
 - 3.Riscul de apariție a metastazelor SNC poate fi redus cu mai mult de 50% prin administrarea de iradiere craniană profilactică în doză de 24Gy.

Caseta 34. Limitele câmpului de iradiere.

1) La pulmon și mediastin anterior-posterior

Limita superioară se delimitează cu câmpul supraclavicular.

Limita inferioară cu 4cm mai jos de carina și bifurcația traheei,

Limitele laterale cu 1cm de la corpul vertebral pe partea opusă de la tumor și la distanța 2-3cm de la tumor pe partea afectată.

2) Câmpurile laterale:

Limita superioară se delimitează cu câmpul supraclavicular.

Limita inferioară cu 4cm mai jos de carina și bifurcația traheei,
Limitele anterioară și posterioară cu 2cm de la marginea tumorului.

TRD a CBP radicală se aplică la st.T1-T2 Ca nonmicrocelular fără afectarea gl/l. În zona de iradiere se include tumorul primar,mediastinul și gl/l supraclaviculari. Doza sumară prevăzută 60-70 Gy la tumor, doza la ședință1,8-2Gy. Metoda-cu 4 câmpuri de iradiere la aparatele telecobalt.

TRD la CBP postoperator se incepe peste 4-6 săptămâni după operația radicală. Volumul iradiat include mediastinul, zona de rezecție și gl/l supraclaviculari, DS-50Gy.

TRD la CBP paliativ se administrează cu scop de ameliorare a stării generale și DS-30-40Gy.

Caseta 35. Tratamentul radioterapeutic al CBP non-microcelular

Stadiul I :

- RT cu viză curativă (pentru pacienți potențial rezecabili, dar cu contraindicații pentru actul chirurgical). Supraviețuirea la 3 ani 36-56%, iar la 5 ani 16-32%, iar intervalul liber de boală de 5 ani pentru cei cu remisiune completă a fost găsit pentru cca. 50% pacienți
- RT adjuvantă (adenocarcinom, Ca bronhioloalveolar, Ca pulmonar nediferențiat sau cu diferențiere joasă, refuzul pacientului la tratament chirurgical

Stadiul II :

- RT cu viza curativă (pentru pacienți potențial rezecabili, dar cu contraindicații pentru actul chirurgical). Supraviețuirea la 3 ani 36-56%, iar la 5 ani 16-32%, iar intervalul liber de boală de 5 ani pentru cei cu remisiune completă a fost găsit pentru cca. 50% pacienți
- RT adjuvantă postoperator (poate reduce semnificativ recidivele locale, dar nu și supraviețuirea)

Stadiul IIIA :

- RT (pentru rezecțiile complete reduce semnificativ recidivele locale);
- RT adjuvantă cu viză curativă în asociere cu PCT (pentru pacienții cu status de performanță satisfăcător)

Cazuri particulare :

a. tumora de șanț superior :

- RT precedată sau urmată de chirurgie ; pentru RT preoperator, supraviețuirea la 5 ani este de 20-35%
- RT adjuvantă ;

b. tumoră pe perete toracic :

- RT postoperator
- RT adjuvantă

Stadiul IIIB :

- RT adjuvantă (supraviețuire la 5 ani de 4-7%)
- chimioterapie asociată cu RT (supraviețuire medie de 53 săptămâni)
- chimioterapie asociată cu RT urmată de rezecție

Stadiul IV :

- RT paliativ pentru ameliorarea simptomatologiei locale

Recidivele :

- RT paliativ

C.2.4.6. Supravegherea prin dispensarizarea bolnavilor cu CBP

Dispensarizarea la nivel cuvenit, face posibilă organizarea adecvată a prevenirii, tratamentului cancerului, și supravegherii ulterioare a pacienților oncologici. Rolul centrelor de sănătate constă în identificarea pacienții cu tumori în stadii incipiente, monitorizarea și tratamentul pacienților cu boli precanceroase și cronice, precum și cele clasificate ca fiind boala cu risc ridicat

Caseta 36. Metodele de evaluare a eficienței tratamentului anticanceros.

- subiective
- fizicale (vizuală, palpate, percuție)
- radiologice
- endoscopice
- sonografice
- tomografia computerizată
- rezonanța magnetică nucleară
- izotopice
- biochimice

Caseta 37. Criterii de evaluare a eficienței tratamentului anticanceros.

Eficacitatea nemijlocită:

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).
2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Rezultatele la distanță:

1. Durata remisiunilor
2. Supraviețuirea fără semne de boală
3. Timpul până la avansare
4. Supraviețuirea medie.

Caseta 38. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros:

Se va efectua conform recomandărilor OMS (gradele 0-IV). Pentru evaluare se vor efectua următoarele metode de diagnostic:

- analiza generală a sângelui + trombocite (o dată pe săptămână)
- analiza biochimică a sângelui ((glicemia, urea, creatinina, bilirubina, transaminazele ș.a. în funcție de necesitate) înainte fiecărui ciclu de tratament)
- analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament)
- ECG ș.a. în funcție de necesitate.

Caseta 39. Principiile de bază ale dispensarizării în oncologie.

- Evidența strictă a bolnavilor cu cancer și patologii precanceroase.
- Observarea dinamică și tratamentul cancerului și patologiilor precanceroase.
- Studierea și corectarea la timp a condițiilor de muncă și de trai pacienților.
- Conlucrarea operativă serviciului oncologic cu instituții medicale din rețea generală.

Caseta 40. Frecvența controlului pacienților aflați la dispensarizare.

Frecvența examinării pacienților înregistrați la evidența oncologului este determinată de timpul scurs de la terminarea tratamentului special.

- Prima vizită la CCD IO peste o lună după tratament chirurgical.
- în timpul primului an după tratament - 1 dată pe trimestru;
- în al doilea și al treilea an - 1 dată la 6 luni;
- în viitor - cel puțin 1 dată pe an

Caseta 41. Examinările obligatorii în timpul supravegherii pacientului.

1. Examen clinic

2. Analiza generală a sîngelui + trombocite
3. Analiza biochimică a sîngelui (glucoza, ureea, creatinina, bilirubina, ALAT, ASAT, alfa-amilaza, fosfataza alcalină)
4. USG abdomenului + pelvis
5. CT toracelui cu contrast
6. CT creierului se va efectua 1 dată pe an
7. CT abdomenului cu contrast se va efectua la necesitate
8. Scintigrafia osoasă se va efectua la necesitate

Caseta 42. Urmărirea pacienților cu CBPNMC

În procesul tratamentului specific medical pacienții vor fi supravegheați în CCD și staționarul IMSP IO cu efectuarea investigațiilor și procedurilor terapeutice necesare. Urmărirea optimă postterapeutică a pacienților cu cancere bronho-pulmonare utilizând evaluarea radiologică este controversată. La pacienții tratați cu intenție curativă se vor efectua anamneza și examenul fizical la fiecare 3 luni în primii 2 ani și, ulterior, la fiecare 6 luni.

În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacienții vor primi tratament simptomatic ambulator sau staționar la locul de trai.

Caseta 43. Urmărirea pacienților cu CBPMC

În procesul tratamentului specific medical pacienții vor fi supravegheați în CCD și staționarul IMSP IO cu efectuarea investigațiilor și procedurilor terapeutice necesare. Nu există nici o evidență, că urmărirea pacienților asimptomatici cu cancere bronho-pulmonare microcelulare este necesară. Examinarea specifică este indicată numai când situația clinică o impune.

În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacienții vor primi tratament simptomatic ambulator sau staționar la locul de trai.

Caseta 44. Urmărirea pacienților cu CBPMC

În procesul tratamentului specific medical pacienții vor fi supravegheați în CCD și staționarul IMSP IO cu efectuarea investigațiilor și procedurilor terapeutice necesare. Nu există nici o evidență, că urmărirea pacienților asimptomatici cu cancere bronho-pulmonare microcelulare este necesară. Examinarea specifică este indicată numai când situația clinică o impune.

În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacienții vor primi tratament simptomatic ambulator sau staționar la locul de trai.

NOTĂ! Dispensarizarea pacienților oncologici este obligatorie pe viață!

Caseta 44. Aspecte ale dispensarizării pacienților din grupul clinic III:

- diagnosticul precoce a recidivelor și a metastazelor tumorilor maligne, care devine din ce în ce mai important ca urmare a extinderii capacităților tratamentului special
- depistarea și corectarea tulburărilor care au apărut după un tratament antitumoral radical
- efectuarea unui grup de măsuri complexe de tratament de reabilitare, inclusiv tratament balnear
- examinarea pierderii temporare și permanente a capacității de muncă a pacienților oncologici, reabilitarea lor rațională în câmpul muncii
- diagnosticul tumorilor maligne primar multiple metacrone, deoarece probabilitatea de apariție a unor noi tumori la acești pacienți este semnificativ mai mare decât în populația

Un element cheie în dispensarizarea adecvată în oncologie este separarea tuturor pacienților cu cancer în grupuri clinice (tab.7). Pentru pacienții din fiecare dintre aceste grupuri există un anumit standard de tratament, reabilitare și măsuri organizatorice.

Tabelul nr.7 Grupuri clinice în oncologie

<i>Grupul clinic</i>	<i>Caracteristica grupului</i>
Ia	Bolnavii cu maladiile suspecte pentru malignizare
Ib	Bolnavii cu maladiile precanceroase
II	Bolnavii cu maladiile oncologice, ce necesită tratament specific antitumoral
Ila	Bolnavii cu maladiile oncologice, ce necesită tratament antitumoral radical
III	Persoane ce au finisat tratament antitumorac (practice sănătoase)
IV	Bolnavii cu maladii oncologice avansate ce necesită tratament paliativ sau simptomatic

Tactica medicului de familie depinde de grupul clinic al bolnavului.

Tabelul nr. 8 Algoritmul dispensarizării

<i>Grupul clinic</i>	<i>Măsurile</i>
Ia	În cazul suspiciunii unei neoplașii maligne medicul este obligat să examineze pacientul conform standardelor în vigoare în cel mai scurt timp (10 zile). În cazul imposibilității efectuării investigațiilor la nivel de centrul de sănătate bolnavul se trimite la DCD IOM cu forma 027-e cu fixarea rezultatelor investigațiilor efectuate. Medicul de familie este obligat să controleze peste 5 – 7 zile dacă pacientul a fost la consultație. Internarea bolnavilor cu suspiciu la neoplașii maligne în spitalele de profil general este justificată numai în cazurile necesității unor investigații speciale. Supravegherea dinamică în condiții de staționar este inadmisibilă
Ib	Bolnavii cu stări precanceroase ce necesită tratament obligatoriu (chirurgical sau radioterapic) se trimit la oncolog. Bolnavii cu precancere facultative ce nu necesită tratament specializat se află la dispensarizare în rețea generală, urmează tratament conservativ și examinări profilactice conform maladei stabilite
II și Ila	În cazul depistării neoplașii maligne bolnavul se trimite la oncolog raional sau la DCD IOM cu forma 027 – e, cu fixarea minuțioasă tuturor investigațiilor efectuate și rezultatele acestora Peste 7 – 10 zile medicul de familie este obligat să verifice, dacă pacientul a plecat la tratament.
III	Conform indicațiilor medicului oncolog medicul de familie asigură prezentarea pacientului la control regulat pentru investigații necesare.
IV	Pacienții în stare gravă sunt consultați la domiciliu. În cazul stării relativ satisfăcătoare oncologul de familie prescrie schema tratamentului simptomatic. În cazul depistării primare pacientului cu cancer avansat se completează forma respectivă.

C.2.5. Complicațiile

Caseta 45. Divizarea complicațiilor.

1. Legate de patologia de bază
2. Legate de tratament chirurgical
3. Legate de tratament chimioterapic
4. Legate de tratament radiant

Caseta 46. Complicațiile legate de tratament chirurgical

1. Complicații sistemice

- *Febra* – hipertermia simpatogenică în primele zile
- *Tahicardia* – răspuns la agresiune chirurgicală
- *Algiile*
- *Dereglări respiratorii*

- *Dereglări cardio-vasculare* (hipovolemie, dereglările ritmului cardiac, hipotonie, hipertonie, stenocardie, embolia arterei pulmonare, tromboza venelor profunde, dereglările renale, atonia stomacului și intestinului)

2. *Complicații locale*

- *Hemoragiile*
- *Insuficiența suturilor*

Caseta 47. Complicațiile tratamentului radiant.

1. Precoce:

- pneumonite
- ezofagită
- hemoptizie
- formarea distrucției în tumor
- atelectazie

2. Tardive:

- fibroză postradiantă

C.2.6. Reabilitarea

Măsurile de reabilitare medicală la pacienți după tratamentul chirurgical al patologiilor organelor respiratorii trebuie să vizeze prevenirea complicațiilor, adaptarea tuturor sistemelor de organe, în primul rând a sistemelor respirator și cardiovasculare la noi condiții de funcționare, restabilirea performanțelor fizice, ar trebui să fie stabilite ținând cont de patologii concomitente prezente.

La indicarea unui complex de măsuri de reabilitare trebuie luată în considerare natura patologiei, proveniența multifactorială și eterogenitatea proceselor patologice, dificultatea de a anticipa comportamentul sistemelor de organe. Importanța esențială este etiologia și patogeneza bolii, prevalența procesului, volumul operației, natura complicațiilor postoperatorii. Durata de viață a pacienților, adesea este limitată prin prezența și progresia bolilor pulmonare obstructive concomitente, tulburări cardiovasculare și alte patologii. La elaborarea unui program de reabilitare, trebuie să se ia în considerare starea emoțională a pacientului, atitudinea sa față de boală, disponibilitatea motivației pentru tratament și reabilitare, caracteristicile sociale, severitatea reacției la o stare postoperatorie stresantă.

Eficiența procesului de reabilitare pentru această categorie de persoane este asigurată de începerea timpurie a activităților de reabilitare, utilizarea integrată a diferitelor instrumente de reabilitare, formarea unui program individual de reabilitare pentru fiecare pacient, stadiul procesului de reabilitare, continuitatea, continuitatea reabilitării în toate etapele și orientarea socială a activităților.

Următoarele măsuri de reabilitare ar trebui incluse în programul de reabilitare **obligatoriu**:

1. regim de tratament;
2. dietoterapie;
3. metode de reabilitare fizică (gimnastică respiratorie, gimnastică de drenaj, exerciții individuale și de grup în fizioterapie, masaj și altele);
4. terapie de bază adecvată;
5. proceduri fizioterapeutice (terapie cu oxigen, terapie prin inhalare, fizioterapie cu aparate);
6. medicamente pe bază de plante;
7. psihoterapie

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p><i>D 1. Instituțiile de asistență medicală primară</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală de familie <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fonendoscop; • Tonometru; • material ilustrativ pentru informarea pacienților despre necesitatea investigațiilor profilactice
<p><i>D2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog raional)</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog; • medic laborant; • medic funcționarist; • medic radiomagist; • medic imagist USG. • asistente medicale. <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cabinet radiologic cu echipament; • electrocardiograf; • Ultrasonograf; • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sîngelui (proteine, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sîngelui), indicilor coagulogramei. <p>Medicamente și consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antialgice opioide (Morphinum 1%-1ml, Trimeperidinum 2%-1ml, Omnopon 2%-1ml, Tramadolium 100mg-2ml.) • Antialgice neopioide (Sol. Metamizoli natrium 50%, Sol. Difenhidraminum 1%, Ketoprofenum, etc.) • Preparate antibacteriene în asortiment, pentru utilizare conform datelor antibioticogramei • Soluțiile antiseptice: Spiritus aeticum, Polividon-iod 10%, Furacilinum 0.02%-500ml. etc. • Tifon și bumbac. • Emplastru. • Instrumente pentru pansament (pense, foarfece etc.). • Mănuși de cauciuc sterile pentru personalul medical.

<p><i>D3. Instituțiile de asistență medicală specializată ambulatorie (CCD IMSP Institutul Oncologic)</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog pulmonolog; • medic radiomagist; • medic imagist (USG) • medic morfolog; • medic citolog. • medic funcționalist • medic laborant; • asistente medicale. <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf; • Ultrasonograf inclusiv dotat cu Doppler • Cabinet radiologic cu echipament, inclusiv dotat cu mamograf; • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sîngelui (proteine, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sîngelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei; • laborator citologic; • laborator patomorfologic; • fibrobronhoscop; • lame pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice; • seringi și ace sterile pentru preluarea biopsiilor <p>Medicamente și consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antialgice opioide (Morphinum 1%-1ml, Trimeperidinum 2%-1ml, Omnopon 2%-1ml, Tramadolium 100mg-2ml.) • Antialgice neopioide (Sol. Metamizoli natrium 50%, Sol. Difenhidraminum 1%, Ketoprofenum, etc.) • Preparate antibacteriene în asortiment, pentru utilizare conform datelor antibioticogramei • Soluțiile antiseptice: Spiritus aeticum, Polividon-iod 10%, Furacilinum 0.02%-500ml. etc. • Tifon și bumbac. • Emplastru. • Instrumente pentru pansamente (pense, foarfece etc.). • Mănuși de cauciuc sterile pentru personalul medical.
<p><i>D4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secția chirurgie toracică, secția oncologie medicală, secția radioterapie a</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog (pulmonolog chirurg); • medic anesteziolog; • asistente medicale, • medic laborant; • medic funcționalist; • medic radiomagist; • medic radioterapeut; • medic chimioterapeut; • medic imagist; • medic bacteriolog;

- medic morfolog;
- medic citolog.

Aparataj, utilaj:

- electrocardiograf;
- cabinet de diagnostic funcțional dotat cu utilaj pentru USG inclusiv cu Doppler;
- cabinet radiologic,
- fibrobronhoscop
- toracoscop
- laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sîngelui (proteine, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sîngelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei
- laborator citologic;
- blocul chirurgical dotat cu instrumente și utilaj pentru efectuarea intervențiilor chirurgicale în oncologie (instrumente standard + electrocoagulator);
- laborator patomorfologic inclusiv dotat cu utilaj pentru investigație morfopatologică urgentă și după includerea în parafină;
- lame pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice;
- seringi și ace sterile pentru preluarea biopsiei
- laborator bacteriologic;
- aparate pentru radioterapie

Medicamente și consumabile:

- Antialgice opioide (Morphinum 1%-1ml, Trimeperidinum 2%-1ml, Omnopon 2%-1ml, Tramadolium 100mg-2ml.)
- Antialgice neopioide (Sol. Metamizoli natrium 50%, Sol. Difenhidraminum 1%, Ketoprofenum, etc.)
- Preparate antibacteriale în asortiment, pentru utilizare conform datelor antibioticogramei (Gentamicinum 80 mg, Cefazolinum 1.0, Ciprofloxacinum 0.2%- 100 ml, Imipinemum 500mg, Metronidazolul 0.5%-100ml. etc.)
- Soluțiile antiseptice: Spiritus aeticum, Polividon-iod 10%, Furacilinum 0.02%-500ml. etc.
- Tifon și bumbac.
- Emplastru.
- Preparate chimioterapice
- Instrumente pentru pansamente (pense, foarfece etc.).
- Mănuși de cauciuc sterile pentru personalul medical.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Ameliorarea calității examinării clinice și celei paraclinice a pacienților cu scopul diagnosticul cancerul bronhopulmonar.	1.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de cancerul bronhopulmonar cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor PCN Cancerul bronhopulmonar (în %)	Numărul de pacienți/ persoane din grupul de risc cărora în mod documentat, de către medicul de familie, li s-a oferit informații privind factorii de risc în dezvoltare cancerului bronhopulmonar; și a fost efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național Cancerul bronhopulmonar pe parcursul ultimul an x 100.	Numărul total de persoane/pacienții persoane din grupul de risc care se află la evidența medicului de familie, medicului oncolog, pe parcursul ultimului an.
2.	Sporirea ratei de apreciere a riscului de deces prin cancerul bronhopulmonar.	2.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de cancerul bronhopulmonar, cărora li s-a evaluat riscul de deces de către medicul oncolog, conform recomandărilor PCN Cancerul bronhopulmonar. (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de, cancerul bronhopulmonar cărora li s-a evaluat riscul de deces de către medicul oncolog, conform recomandărilor protocolului clinic național Cancerul bronhopulmonar pe parcursul ultimul an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de cancerul bronhopulmonar de pe lista medicului oncolog pe parcursul ultimului an.
3.	A implementa screening-ul radiologic persoanelor de la 35 ani până la 64 ani.	3.1. Ponderea persoanelor din grupele de risc supuse screening-ul radiologic o dată în 6 luni. (în %)	Proporția persoanelor(35-64 ani) supuse screening-ului radiologic o dată în 6 luni, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de persoanelor (35-64 ani), care se află la evidența medicului oncolog, pe parcursul ultimului an.
4.	A reduce divergențele în diagnosticul pre-și postoperatoriu în maladiile neoplastice bronhopulmonare.	4.1. Ponderea bolnavilor cu divergențe în diagnostic în maladiile neoplastice bronhopulmonare, pe parcursul unui an (în %)	Numărul bolnavilor cu divergențe în diagnostic în maladiile neoplastice bronhopulmonare, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de bolnavi cu maladii neoplastice bronhopulmonare care se află la evidența oncologului la Institutul Oncologic, pe parcursul ultimului an.

ANEXE

Anexa nr.1 Ghidul pentru pacientul cu Cancer bronhopulmonar.

(ghid pentru pacient)

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu Cancerul bronhopulmonar în Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor bolnave de Cancer bronhopulmonar, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească, dacă o persoană are Cancer bronhopulmonar.
- prescrierea tratamentului pentru Cancer bronhopulmonar
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu Cancer bronhopulmonar

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați, trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce reprezintă Cancerul bronhopulmonar și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Cancer bronhopulmonar

CBP este o tumoare malignă ce se dezvoltă din epiteliu bronșic și parenchimul pulmonar. Cauzele nu sunt bine determinate.

Manifestările clinice ale Cancerului bronhopulmonar

Manifestările clinice în cancerul pulmonar depind de localizarea inițială a focarului tumoral, gradul de răspîndire al procesului tumoral în organism (stadiul clinic) și varianta morfologică. Tusea este una din simptomele cele mai constante, este mai ales seacă și persistentă, adeseori chinuitoare. Apariția ei impune întotdeauna un control medical. Expectorării cu striuri sangvinolente sau hemoptizia sunt prezente la 27% din pacienți. Nu este un factor de prognostic defavorabil. Dispneea survine într-o fază relativă tardivă, uneori se adaugă și o respirație șuierătoare, alteori “respirație scurtă” este un semn precoce. În stadiile incipiente boala deseori este asimptomatică sau oligosimptomatică, iar puținele simptome prezente (tuse, expectorații) – se confundă adesea cu cele de bronșită tabacică.

Diagnosticul de cancer bronhopulmonar se confirmă în mod obligatoriu prin efectuarea biopsiei (prin bronhoscopie, prin toracotomie diagnostic, prin puncție transtoracică).

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

Tratamentul include efectuarea intervenției chirurgicale, chimioterapiei și radioterapiei.

În stadiile I-II se efectuează intervenție chirurgicală în volum adecvat prevăzut de Protocolul clinic național. În caz de necesitate (prevăzute de PCN) tratamentul poate fi asociat cu chimioterapie și RT

În stadiile III rezectabile se efectuează intervenție chirurgicală în volum adecvat prevăzut de Protocolul clinic național urmată de chimioterapie și radioterapie. În cazul stadiilor III b-IV

nerezectabile se indică tratament chimioterapic în asociere cu radioterapic. Ulterior este posibil tratament chirurgical în cazuri prevăzute de Protocolul Clinic Național.

La persoanele cu patologii concomitente grave se aplică numai chimioterapia și/sau radioterapia în volum paliativ, sau tratament simptomatic la locul de trai.

Anexa nr 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile pentru Protocol clinic național „TUMORILE MALIGNNE ALE PLĂMÎNULUI”

	Domeniul Prompt	Definiții, Note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, Prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Data de naștere a pacientului	DD – LL – AAAA sau Necunoscută =9
5	Mediul de reședință	0 – urban, 1 – rural, 9 – nu se știe
6	Sexul	Masculin – 1, feminin - 2
7	Numele medicului curant	
	INTERNAREA	
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP - 1; AMU - 2; secția consultativă - 3; instituție medicală privată - 4; staționar - 6; secția internare - 7; alte instituții - 8; necunoscut - 9
9	Numarul internărilor	primară - 3; secundară - 4; mai mult de două ori - 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut - 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut -9
12	Transferul în alte secții	nu -0; da -1; nu a fost necesar -5; necunoscut - 9 terapie intensivă - 2; alte secții - 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
	DIAGNOSTICUL	
14	Stadiul CBP a pacientului la internare	St.I - 3; St.II - 4; St. - III; St. IV - 6; necunoscut - 9
15	Efectuarea metodelor de verificare morfologică a CBP	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea extinderii CBP	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
18	Cosultațiile de alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
20	Modul prin care s-a stabilit diagnoza	adresare directă - 2; screening - 3; centrul consultativ-4; oncologul raional - 4; necunoscut - 9
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce - 2; tardiv - 3; necunoscut - 9
23	Face parte pacientul (a) din grupul de risc	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
24	Managementul starilor de urgență	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
25	Maladii concomitente înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
	TRATAMENTUL	

26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP - 2; secția consultativă - 3; staționar - 4; instituție medicală privată - 6; alte instituții - 7; necunoscut - 9
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 chirurgical - 2; chimioterapie - 3; radioterapie - 4
28	Tratamentul simptomatic	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
29	Complicații înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9
32	Rezultatele tratamentului	vindecare - 2; stabilizare - 3; progresare - 4; complicații - 6; necunoscut - 9
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9; recomandări - 2; consilierea pacientei/lui - 3; consilierea rudelor - 4
35	Supravegherea pacientei/lui	nu - 0; da - 1; necunoscut - 9 medicul AMP - 2; oncologul raional - 3; institutul oncologic - 4
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9

Bibliografie

1. **Ozols RF, Herbst RS, Colson YL, et al.** Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening - a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2007;25(1):146
2. **William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink, Curtis C. Harris.** Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours. 2002
3. **AJCC Cancer Staging Manual**, 8th Edition, 2017;
4. **Schrump Ds, Giaccone G, Klesey C. R., Marks L.B.** Non-Small-Cell Lung Cancer. in *CANCER. Principle & Practice of Oncology* 8th Ed. pp 907. 2000
5. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):
6. **Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffy BG, Detterbeck FC, Wilson LD.** Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:2998- 3006. Abstract
7. **Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA.** Impact of Postoperative Radiation Therapy on Survival in Patients With Complete Resection and Stage I, II, or IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 24
8. Therapy in non-small-cell lung cancer. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2006. 13 p.
9. **Katherine M.W. Pisters, William K. Evans, Christopher G. Azzoli, Mark G. Kris.** Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 34 (December 1), 2007: pp. 5506-5518
10. **Graham, M., Paulus, R., Ettinger, D., Bradley, J., Pilepich, M., Machtay, M., Komaki, R., Atkins, J. and Curran Jr, W.:** RTOG 9705, A Phase II Trial of Postoperative Adjuvant Paclitaxel/Carboplatin and

- Thoracic Radiotherapy in Resected Stage II and IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients - Promising Long Term Survival Results. Proc Am Soc Thera Rad Oncol (ASTRO), Salt Lake City, UT, Int J Radiat Oncol Biol Phys, [57] (2) pg. S140-141, Abs. #28, 2003.
11. **Smart J.** Can lung cancer be cured by irradiation alone? JAMA 1966;195:1034-5, 2000
 12. **M.K. Martel, R.K. Ten Haken and M.B. Hazuka** , Estimation of tumor control probability parameters from 3D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer 24 (1999), pp. 31–37
 13. **Bradley JD, Ieumwananonthachai N, Purdy JA, Wasserman TH, Lockett MA, Graham MV, Perez CA.** Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jan 1;52(1):49-57.
 14. **Erdi Y, Rosenzweig K, Erdi A, et al.** Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). Radiother Oncol. 62: 51-60, 2002.
 15. **Steinert H, Hauser M, Allemann F.** Non-small cell lung cancer: Nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. Radiology. 202: 441-446, 1997.
 16. **RTOG 0515**, «A Comparative Study of Gross Tumor Volume Definition With or Without PET Fusion for Patients With Non-Small Cell Lung Carcinoma. 2008
 17. **Stevens CW, Munden RF, Forster KM, Kelly JF, Liao Z, Starkschall G, Tucker S, Komaki R.** Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Sep 1;51(1):62-8
 18. **Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, Amols H, Jackson A, Rusch V, Kris MG, Ling CC, Leibel SA.** Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma. Cancer. 2005 May 15;103(10):2118-27
 19. **Nyman J, Johansson KA, Hultén U.** Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients. Lung Cancer. 2006 Jan;51(1):97-103. Epub 2005
 20. **RTOG 0618** A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Operable Stage I/II Non-Small Cell Lung Cance, 2002
 21. **Mountain, CF** (1997) Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 111,1710-1717,
 22. **Perez, C.A., et al.,** A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung: Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer, 1980. 45: p. 2744-2753.
 23. **Saunders MI, Dische S.** Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990 Nov;19(5):1211-5.
 24. **Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR.** Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst. 1996 Sep 4;88(17):1210-5
 25. **Rowell NP, O'Rourke NP.** Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4
 26. **Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H,** et al Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2007 May 1;25(13):1698-704. Epub 2007 Apr 2
 27. **Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, et al.** Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003 May 15;21(10):2004-10
 28. **Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al.** Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):2981-9
 29. **Edelman MJ, Gandara DR, Roach M, Benfield JR.** Multimodality therapy in stage III non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 61:1564-72, 1996.

30. **Kraut MJ, Rusch VW, Crowley JJ, Gandara DR.** Induction chemoradiation plus surgical resection is a feasible and highly effective treatment for pancoast tumors: Initial results of SWOG 9416 (Intergroup 0160) Trial. Proc ASCO.19:487a, 2000
31. **Burdett S, Stewart LA, Ryzewska L:** A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 1:611-21, 2006
32. **Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al:** Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 23:7014-, 2005
33. **Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, Willich N, Hamm M, et al.** Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2008 Jul;9(7):636-48. Epub 2008 Jun 24.
34. **Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW;** American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):243S-265S.
35. <https://www.roswellpark.org/cancer/lung/prevention-screening/lung-screening-program>
36. **Odell, DD** (Spring 2010). „Sublobar resection with brachytherapy mesh for stage I non-small cell lung cancer”. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery 22 (1): 32–37 doi:10.1053/j.semtcvs.2010.04.003. PMID 20813314.
37. **Lovato, C** (1 octombrie 2011). „Impact of tobacco advertising and promotion on increasing adolescent smoking behaviours”. Cochrane Database of Systematic Reviews (10): CD003439. doi:10.1002/14651858.CD003439.pub2. PMID 21975739.
38. **Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al.** Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol 2013; 8: 823–859. 26.
39. **McCourt CM, McArt DG, Mills K et al.** Validation of next generation sequencing technologies in comparison to current diagnostic gold standards for BRAF, EGFR and KRAS mutational analysis. PLoS ONE 2013; 8: e69604. 27.
40. **Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA et al.** Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023–1031. 28.
41. **Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P et al.** Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387: 1415–1426.