

## REFERATE GENERALE

# Evoluția naturală a leziunilor bronșice preneoplazice

Ruxandra Ulmeanu<sup>1</sup>, Ruxandra Râjnovanu<sup>2</sup>, Eugenia Halic<sup>3</sup>, Oana Deleanu<sup>4</sup>, Florin Mihăilăan<sup>4</sup>

1. Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București; Facultatea de Medicină și Farmacie - Universitatea Oradea - Catedra de Pneumoftiziologie; 2. Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello” Cluj-Napoca; Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca - Catedra de Pneumoftiziologie; 3. Dispensarul de Pneumoftiziologie - Spitalul „Maria Burghiele” Bufta, județul Ilfov; 4. Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București; Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București - Catedra de Pneumoftiziologie

## REZUMAT

Progresele în tehnologia endoscopică au îmbunătățit rata de detecție a leziunilor bronșice incipiente asociate cu apariția cancerului pulmonar proximal cu celule scuamoase la indivizii cu risc înalt pentru neoplasmul bronhopulmonar. Dezbaterile și controversele privind controlul și tratamentul leziunilor bronșice intraepiteliale se datorează faptului că rata de regresie a tuturor leziunilor bronșice preneoplazice este de 54%. Dar progresia către carcinom in situ sau cancer cu celule scuamoase este semnificativ mai mare pentru displazia severă față de leziunile preneoplazice cu un grad mai scăzut de displazie precum metaplazia scuamoasă și displazia ușoară sau moderată. Rata de progresie către carcinom in situ sau cancer cu celule scuamoase variază între 19 și 46% pentru pacienții cu displazie severă. Diagnosticul și rezecția cancerului pulmonar în stadiile incipiente ameliorează spectaculos ratele de supraviețuire ale pacienților rezecați comparativ cu cei neopeși.

**Cuvinte-cheie:** bronhoscopie, leziuni preneoplazice, cancer in situ

## ABSTRACT

### Natural course of preneoplastic bronchial lesions

Advances in endoscopic technology have improved the detection of precancerous bronchial lesions associated with the occurrence of proximal squamous cell lung cancer (SCC) in high-risk individuals for broncho-pulmonary neoplasm. The debates and controversies regarding the control and treatment of intraepithelial bronchial lesions is due to the fact that the regression rate of all preneoplastic bronchial lesions is 54%. But the progression to carcinoma in situ or to cancer is significantly higher for severe dysplasia, than for preneoplastic lesions showing lower-grade dysplasia, such as squamous metaplasia and mild or moderate dysplasia. The progression rate to carcinoma in situ or cancer with squamous cells varies between 19% and 46% for patients with severe dysplasia. The diagnosis and resection of pulmonary cancer in incipient stages increases spectacularly the survival rates of the resected patients, by comparison to the non-operated patients.

**Keywords:** bronchoscopy, preneoplastic lesions, cancer in situ

Neoplasmul pulmonar rămâne cauza cea mai importantă de deces din întreaga lume dintre toate tipurile de neoplazii. Majoritatea neoplasmelor pulmonare sunt diagnosticate în stadii avansate, semnele clinice aparând târziu datorită evoluției frecvent asimptomatice (7 din 8 pacienți)<sup>(1)</sup>. Rata de supraviețuire la cinci ani este de numai 15% pentru toate stadiile. Pentru pacienții cu neoplasm bronhopulmonar în stadii avansate, rata de supraviețuire la 5 ani este de numai 17-18%, iar pentru cei cu metastaze devine practic nulă<sup>(2)</sup>.

Pacienții cu rată crescută de supraviețuire sunt cei diagnosticați în stadii precoce de boală:

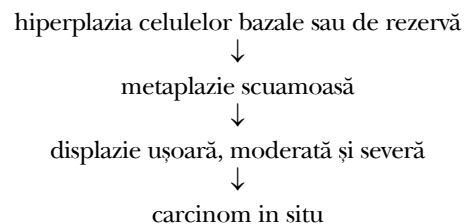
- stadiul IA are supraviețuire la 5 ani de aproximativ 90%;
- stadiul IA și B are supraviețuire la 5 ani de aproximativ 70%.
- stadiile localizate ale bolii, rezecabile, au o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 48<sup>(3,4)</sup>.

Diagnosticul și rezecția cancerului pulmonar în stadiile incipiente ameliorează spectaculos ratele de supraviețuire ale pacienților rezecați comparativ cu cei neopeși.

Progresele în tehnologia endoscopică au îmbunătățit rata de detecție a leziunilor bronșice incipiente asociate cu apariția cancerului pulmonar proximal cu celule scuamoase la indivizii cu risc înalt pentru neoplasmul bronhopulmonar<sup>(5)</sup>. Apariția, evoluția și prognosticul leziunilor preneoplazice ale epitelului bronșic au legătură cu diverși factori de risc, cum ar fi: istoricul

de fumat, antecedentele altor neoplazii, prezența bronho-pneumopatiei obstructive cronice<sup>(6,7)</sup>.

Carcinoamele cu celule scuamoase au următorul model de progresie al leziunilor premaligne către cancerul invaziv<sup>(8)</sup>:

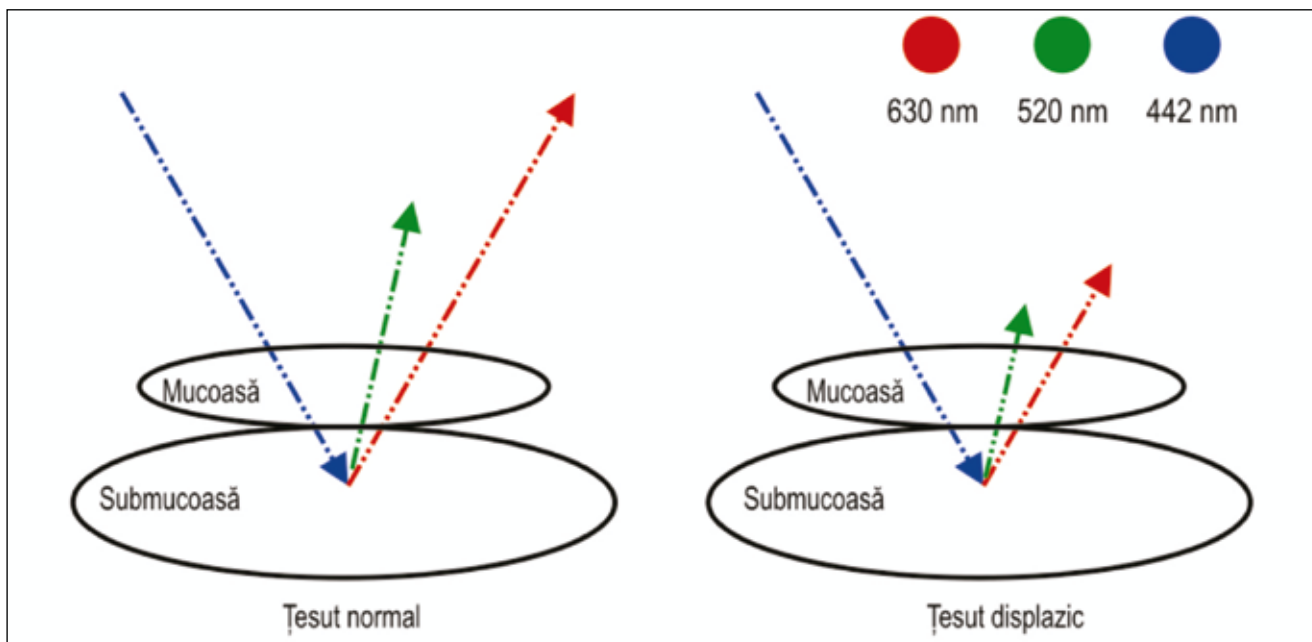


Abordul standardizat pentru evaluarea și tratamentul acestor leziuni bronșice intraepiteliale încă nu a fost stabilit deoarece evoluția naturală a leziunilor bronșice precanceroase este încă puțin cunoscută<sup>(9)</sup>.

### Evoluția naturală a leziunilor preneoplazice ale epitelului bronșic

Dezbaterile și controversele privind controlul și tratamentul leziunilor bronșice intraepiteliale se datorează faptului că rata de regresie a tuturor leziunilor bronșice preneoplazice

**Figura 1. Autofluorescența epitelului bronșic normal și cu modificări preneoplazice sau carcinom in situ (după John A. Nakhosteen, Barbara Khanavar)<sup>(16)</sup>**



este de 54%<sup>(8,10,11)</sup>. Dar progresia către carcinom in situ sau cancer cu celule scuamoase este semnificativ mai mare pentru displazia severă față de leziunile preneoplazice cu un grad mai scăzut de displazie, precum metaplazia scuamoasă și displazia ușoară sau moderată. Rata de progresie către carcinom in situ sau cancer cu celule scuamoase variază între 19 și 46% pentru pacienții cu displazie severă<sup>(9)</sup>. Carcinomul in situ apare mai frecvent la pacienții cu un istoric anterior de cancer sau cu un cancer concomitent. Punctele de vedere actuale ale specialiștilor în domeniu sugerează că leziunile epiteliale cu grad mic de displazie se pot urmări din punct de vedere endoscopic, în siguranță, la intervale de la 1-2 ani. Displazia severă trebuie tratată dacă persistă la controlul endoscopic efectuat la trei luni. Carcinomul in situ impune tratament imediat<sup>(12,13)</sup>.

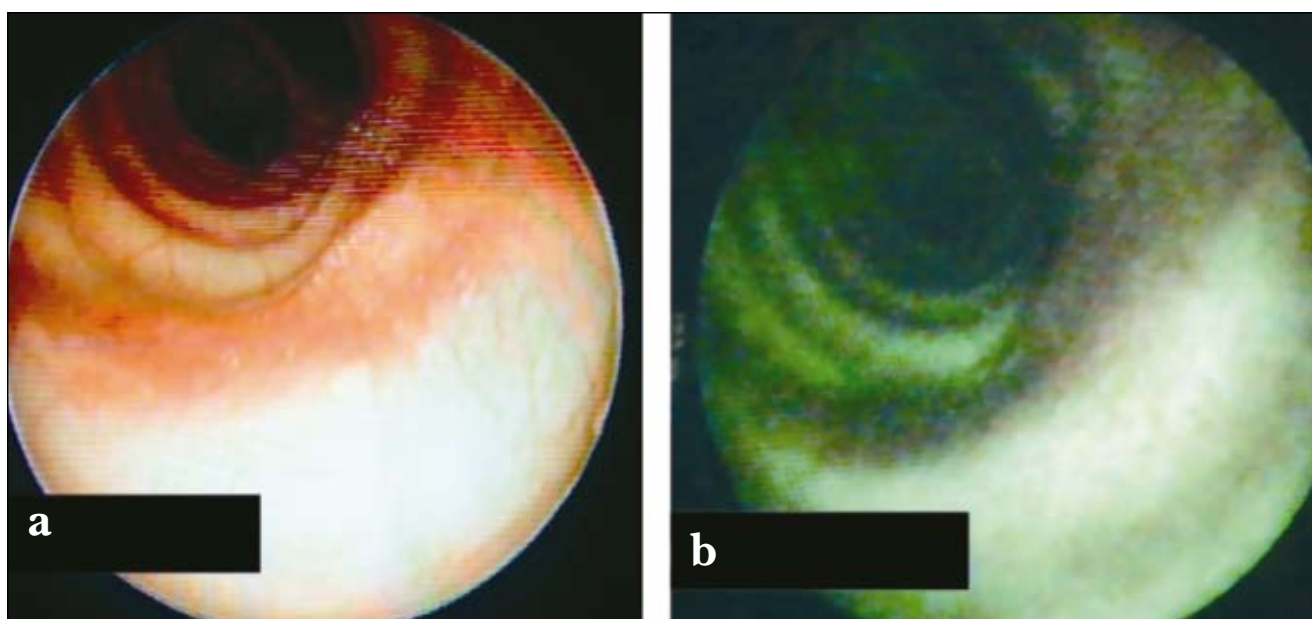
**Metode moderne de diagnostic endoscopic în leziunile bronșice preneoplazice și cancerul in situ**

*Bronhoscopia cu autofluorescență (autofluorescence bronchoscopy)*

Folosește lumina albastră pentru a induce autofluorescența țesuturilor. Bronhoscopia cu autofluorescență este utilizată în asociere cu bronhoscopia uzuală cu lumina albă. Carcinomul in situ și displazia pot avea un aspect normal în bronhoscopia convențională cu lumina albă<sup>(14,15)</sup>. La examinarea cu lumină albastră epitelul bronșic preneoplazic și cel malign prezintă o fluorescență redusă față de țesutul normal (figura 1).

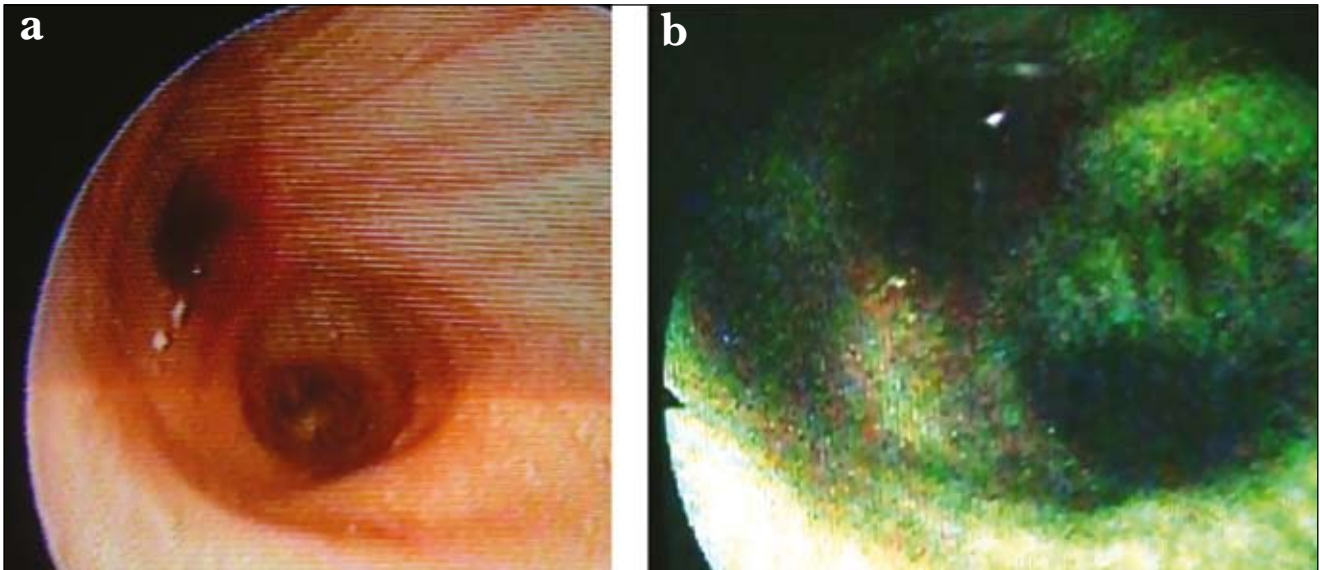
Astfel, țesuturile normale și cele patologice apar colorate

**Figura 2. Displazie severă confirmată histologic situată în treimea medie a traheei, anterior (a) bronhoscopie convențională (lumina albă); (b) bronhoscopie cu autofluorescență (lumină albastră)\***

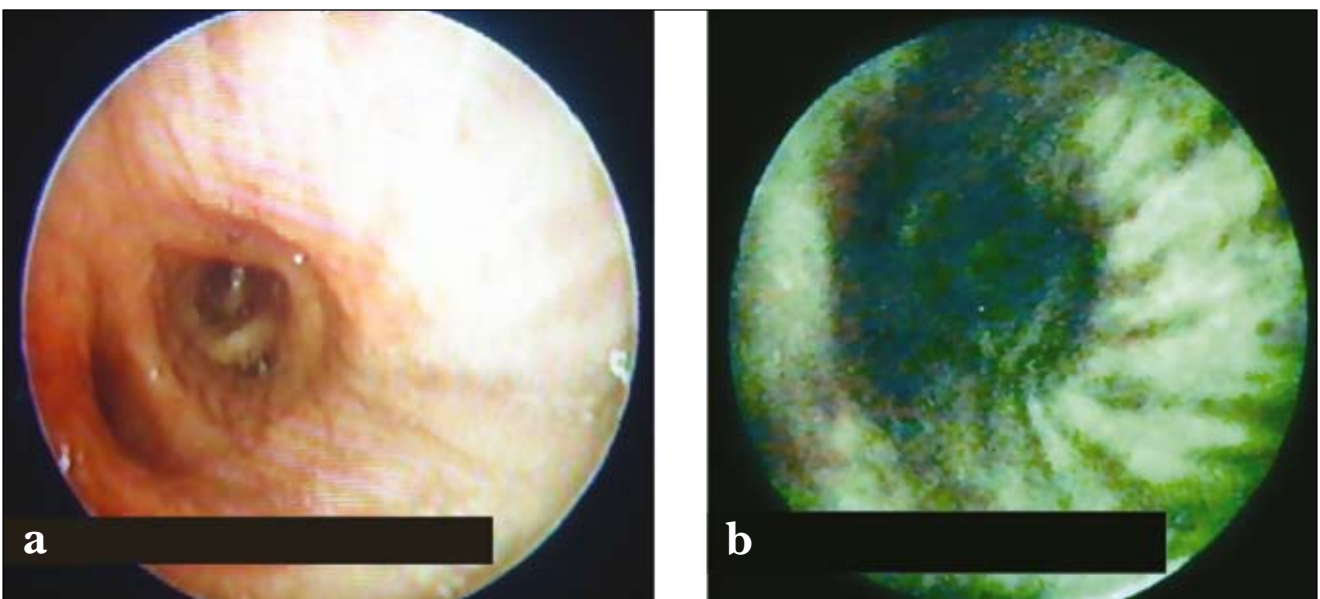


\*arhiva personală Ruxandra Ulmeanu

**Figura 3. Bronhoscopie standard (a); bronhoscopie cu autofluorescență (b); aspect endoscopic în lumină albastră fals pozitiv pentru leziune displazică sau carcinom in situ la nivelul pintenului lobarei superioare drepte: biopsie bronșică prelevată cu 7 zile anterior\***



**Figura 4. Bronhoscopie standard (a); bronhoscopie cu autofluorescență (b); aspect endoscopic la joncțiunea intermediară lobară medie: biopsie bronșică, carcinom in situ (epidermoid)\***



diferit când sunt examinate cu un bronhoscop specializat, cu lumină albastră<sup>(16)</sup> (figura 2).

Fibrobronhoscopul cu autofluorescență are posibilitatea de a vizualiza căile aeriene atât în lumină standard, albă, cât și în lumină albastră pentru autofluorescență.

Sensibilitatea metodei pentru depistarea displaziilor severe și a carcinomului in situ este foarte bună, variind între 86 și 91% în comparație cu bronhoscopia standard, unde valorile sunt cuprinse între 35-41%<sup>(17,18,19, 20)</sup>.

Bronhoscopia cu autofluorescență are însă o specificitate mai redusă astfel încât pentru unele leziuni inflamatorii sau granulomatoase ale epitelului bronșic aspectele endoscopice (la examinarea în lumină albastră) pot fi similare cu displaziile sau carcinoamele in situ. Rezultatele fals pozitive apar și în cazul așa-numitelor „artefacte” post-traumatice - teritoriul bronșic

în care au fost prelevate, anterior bronhoscopiei cu fluorescență, biopsii bronșice<sup>(21)</sup> (figura 3).

Bronhoscopia cu autofluorescență prezintă o sensibilitate net superioară bronhoscopiei convenționale pentru colectarea fragmentelor bioptice din teritoriile suspecte pentru displazii sau carcinom in situ (figura 4).

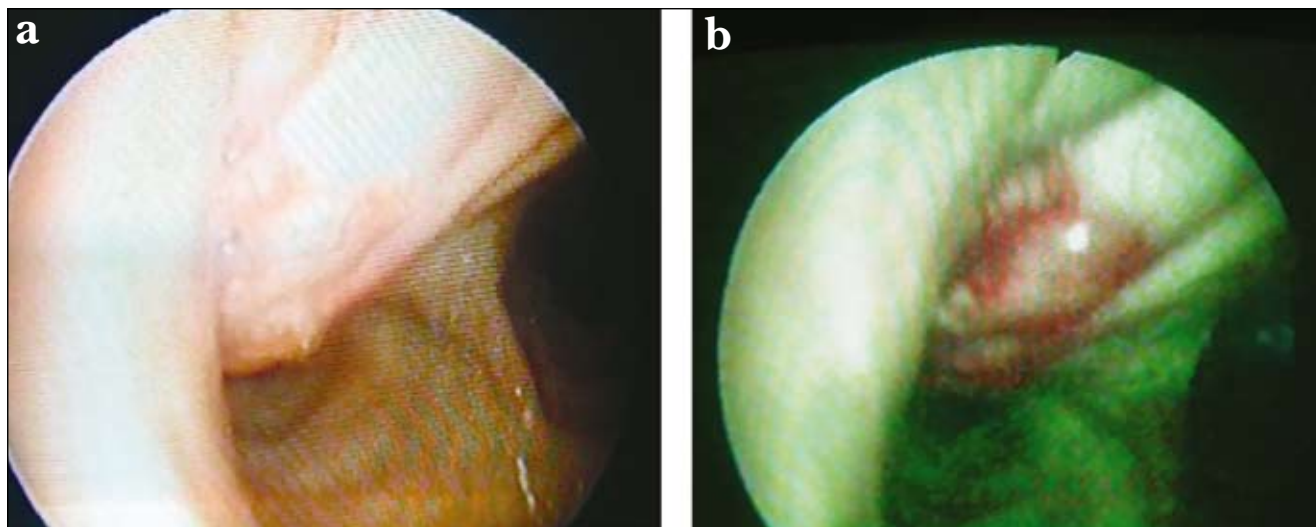
Această metodă are, de asemenea, o valoare deosebită pentru delimitarea și localizarea “marginilor” leziunilor pre-neoplazice sau neoplazice, fiind extrem de utilă pentru evaluările endoscopice prechirurgicale<sup>(17)</sup> (figura 5).

#### *Tomografia optică coerentă (optical coherence tomography)*

Tomografia optică coerentă este o metodă imagistică endoscopică prin care se permite vizualizarea epitelului bronșic la rezoluție micronică. Această metodă promițătoare

\*arhiva personală Ruxandra Ulmeanu

**Figura 5. Este posibilă pneumonectomia dreaptă? Bronhoscopie standard: (a) - DA, poate fi posibilă; Bronhoscopie cu autofluorescență; (b) - NU, extensia tumorală este prezentă la nivelul traheei distal și posterior\***



realizează scanarea radială a căilor aeriene prin intermediul unor sonde milimetrice, care sunt introduse prin canalul de lucru al unui bronhoscop examinându-se astfel țesutul endobronșic prin intermediul luminii infraroșii<sup>(22,23)</sup>.

Astfel se realizează prin intermediul endoscopiei o “tomografie computerizată” la scala de micron a epitelului bronșic (figura 6).

Tomografia optică coerentă detectează diferențele dintre metaplazie și displazie, dintre carcinomul in situ și carcinomul invaziv, fiind astfel extrem de utilă în clarificarea rezultatelor fals pozitive ale autofluorescenței, care sunt relativ frecvente<sup>(24)</sup>.

*Bronhoscopia prin vizualizare prin bandă îngustă (narrow band imaging)*

Vizualizarea prin bandă îngustă detectează din punct de vedere endoscopic anomalii incipiente ale mucoasei și submucoasei epitelului respirator, evidențiind modificările incipiente ale rețelei microvasculare. Această tehnică endoscopică utilizează un filtru de bandă îngustă al spectrului

vizual: unul pentru lumină albastră (415 nm) și altul pentru lumină verde (540 nm)<sup>(17)</sup>.

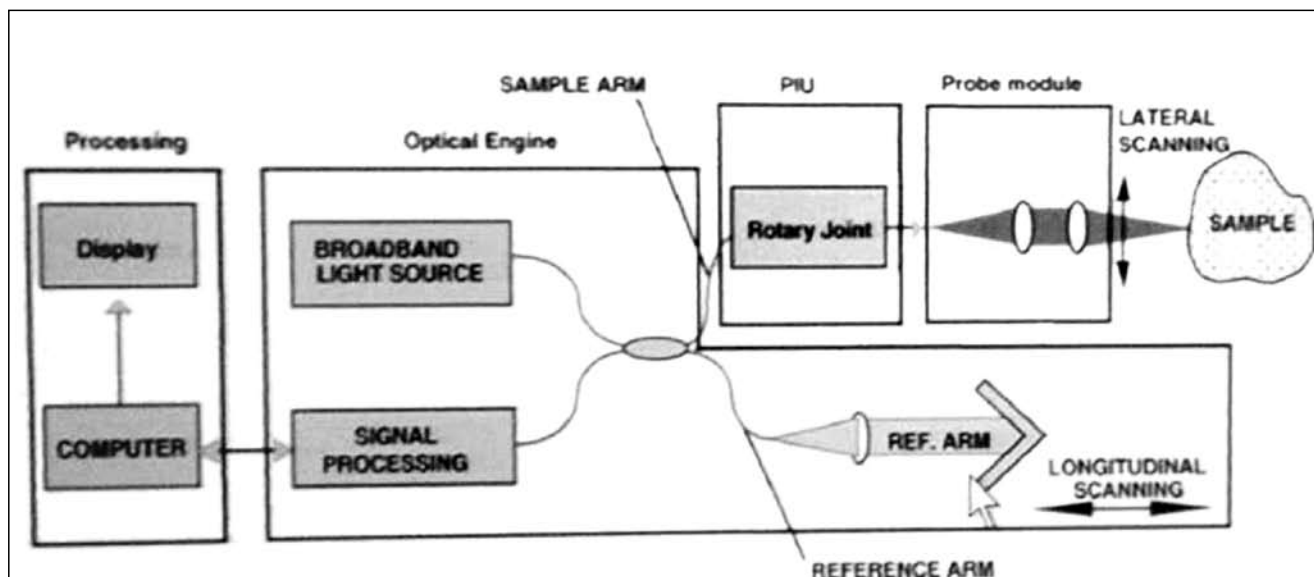
Filtrul îngust pentru lumină albastră evidențiază rețeaua capilară superficială, în timp ce filtrul pentru lumină verde evidențiază rețeaua vasculară subepitelială. Tehnologia tip “narrow band” realizează imagini endoscopice cu un contrast extrem de înalt, ce permite detectarea leziunilor preneoplazice<sup>(22)</sup> (figura 7).

*Microscopia fluorescentă confocală fibrobronhoscopică (fibered confocal fluorescence microscopy)*

Această metodă endoscopică vizualizează prin autofluorescență imagini microscopice ale țesuturilor vii, prin intermediul unei sonde cu fibră optică (1 mm diametru) care este introdusă prin canalul de lucru al bronhoscopului specializat.

În acest mod, prin microscopie cu autofluorescență, se analizează structura mucoasei bronșice normale și patologice, fiind posibilă, de asemenea, examinarea structurilor alveolare. Pentru excitație, se utilizează lumină laser de 488 nm<sup>(25)</sup>.

**Figura 6. Tomografia optică coerentă - principiu de funcționare (după Kunst P.)**



### Leziunile bronșice preneoplazice și cancerul in situ - așteptăm și reevaluăm periodic sau tratăm imediat?

Aceste întrebări sunt justificate și creează încă dezbateri extrem de aprinse privind atitudinea corectă pentru leziunile bronșice preneoplazice ale epitelului bronșic. Există numeroase controverse în legătură cu potențialul invaziv al carcinomului in situ cu celule scuamoase și cu necesitatea tratamentului curativ.

Aceste leziuni prezintă o evoluție naturală către regresie în 54% din totalul cazurilor; doar 26-39% din totalul displaziilor evoluează către carcinom in situ.

Însă până la 46% din pacienții cu displazie severă vor dezvolta ulterior cancer cu celule scuamoase și 20-67% dintre carcinoamele in situ vor progresa către cancer invaziv.

În momentul actual majoritatea centrelor specializate optează pentru tratamentul imediat al leziunilor bronșice preneoplazice.

Tratamentul chirurgical reprezintă încă standardul de aur pentru displaziile severe, pentru neoplasmul in situ sau neoplasmul minim invaziv<sup>(6,12,13,26,27)</sup>.

Tratamentul endoscopic pentru leziunile preneoplazice sau carcinomul in situ prezintă mai multe opțiuni: terapia fotodinamică (încă extrem de costisitoare), crioterapia și brahiterapia (necesită mai multe ședințe terapeutice și urmărire prelungită), electrocauterizarea (cea mai eficientă în momentul actual, cu efect imediat și cu un raport cost/eficiență excelent). Intervențiile endoscopice laser nu sunt recomandate la această categorie de pacienți datorită riscului crescut de perforație a peretelui bronșic<sup>(13,28,29)</sup>.

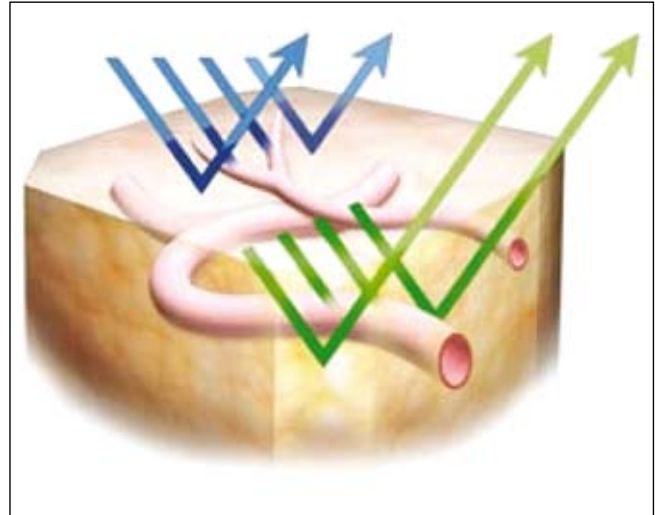
Tratamentul bronhoscopic reprezintă o alternativă pentru pacienții cu contraindicații pentru chirurgia toracică standard, dar poate fi luat în considerație și pentru pacienții operabili dacă se întrunesc anumite criterii pentru carcinomul in situ epidermoid sau cancerul minim invaziv (<1 cm adâncime) cu:

- limite (marginii) vizibile (delimitate) clar la bronhoscopia cu autofluorescență;
- invazie tumorală extrabronșică exclusă prin ecoendoscopie și/sau examen CT<sup>(6,13)</sup>.

#### Concluzii

Tomografia optică coerentă sau microscopia cu autofluorescență sunt folosite în acest moment numai în scop de cercetare, fiind încă extrem de costisitoare. Valoarea lor

Figura 7. Diagrama endoscopiei "narrow band" (www. olympuskeymed.com)



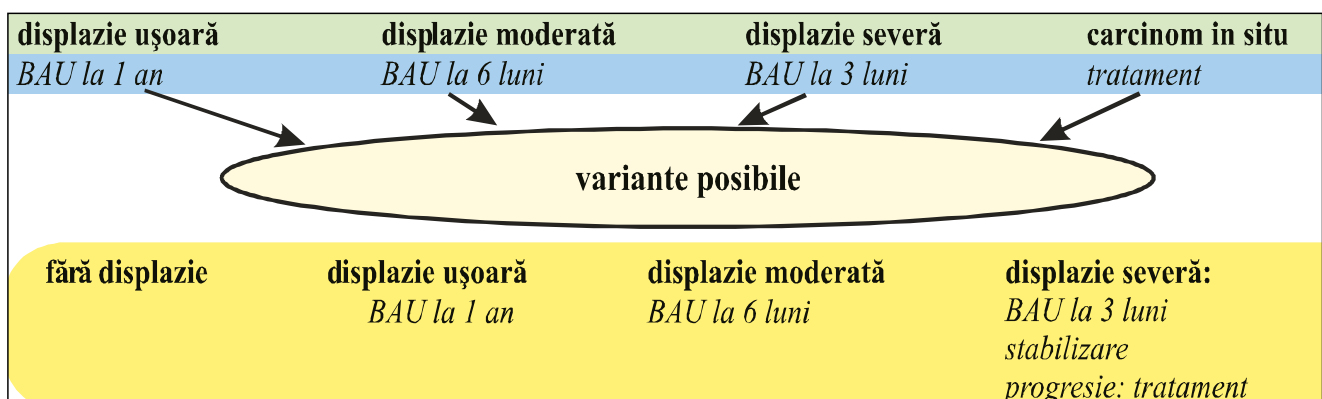
diagnostică este însă de o însemnătate deosebită pentru detectarea precoce a leziunilor preneoplazice. Sperăm că în viitorul cât mai apropiat să devină accesibile pentru diagnosticul cât mai rapid al cancerului bronhopulmonar.

Bronhoscopia cu autofluorescență și bronhoscopia tip "narrow band" pot fi utilizate în acest moment pentru screening la pacienții cu factori de risc pentru neoplasm bronhopulmonar, prețul acestor investigații nemaifiind unul prohibitiv. Aceste investigații sunt însă complementare, diagnosticul unei leziuni preneoplazice sau al unui cancer in situ nu trebuie să se bazeze numai pe aspectul sugestiv endoscopic, necesitând obligatoriu examenul histopatologic concludent în acest sens.

Algoritmul de diagnostic și tratament agreat de specialiști în momentul actual (figura 8) utilizează bronhoscopia cu autofluorescență pentru diagnosticul și urmărirea pacienților cu risc pentru leziuni preneoplazice sau cancer minim invaziv, confirmarea histologică prin biopsii de mucoasă bronșică fiind însă obligatorie<sup>(8,9,13)</sup>.

Bronhoscopia cu autofluorescență rămâne în momentul actual cea mai sensibilă și mai accesibilă metodă pentru detectarea leziunilor precanceroase proximale ale epitelului respirator.

Figura 8. Algoritm de diagnostic și tratament prin bronhoscopie cu autofluorescență (BAU) pentru leziunile preneoplazice sau carcinomul in situ



## Bibliografie

1. Schwartz MI, Epstein PE, Pulmonary Medicine and Critical Care. Knowledge self – assessment Program, Atlanta 1999
2. Alberg A, Samet J, Epidemiology of Lung Cancer. CHEST 2003; 123: 21S-49S
3. Tarlea A. Epidemiologia si factorii de risc in cancerul bronhopulmonar. Ed. Universul Bucuresti 2000, p. 15-22
4. Edell E, Lam S, Pass H, et al. Detection and localization of intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma using fluorescence-reflectance bronchoscopy: an international, multicenter clinical trial. J Thorac Oncol 2009; 4: 49–54.
5. Ruxandra Ulmeanu, Doina Tofolean, Diana Leonte, Ioan Cordos, Eugenia Halic, Cap: Cancerul bronhopulmonar in Actualitati in endoscopia toracica diagnostica si terapeutica , sub redactia Ruxandra Ulmeanu, F.D. Mihaltan, Ioan Cordos, Dan Ioan Ulmeanu, 2009, Ed. Universitara Carol Davila, ISBN 978-973-708-405-7, p.224-241
6. Field JK, Brambilla C, Hirsch FR, Hittelman W, Hogan M, Marshall D, Mulshine JL, Rabbitts P, Sutedja T, Watson A, Weiss S. Molecular Biomarkers Workshop. A European strategy for developing lung cancer molecular diagnostics in high risk populations. Lung Cancer 2001;31:339–345.
7. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1385–1391.
8. Suzana Bota, Jean-Bernard Auliac, Christophe Paris, Josette Métayer, Richard Sesboué, Georges Nouvet, and Luc Thiberville, Follow-up of Bronchial Precancerous Lesions and Carcinoma in Situ Using Fluorescence Endoscopy, American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine Vol 164, 2001, p 1688-1693
9. Breuer R, Pasic A, Smit E, Esther van Vliet, Vonk A Noordegraaf, Elle J. Risse, Pieter E. Postmus, and Thomas G. Sutedjal The Natural Course of Preneoplastic Lesions in Bronchial Epithelium Clinical Cancer Research Vol. 11, 537–543, 2005
10. Sato M, Saito Y, Endo C, et al. The natural history of radiographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma: a retrospective study of overdiagnosis bias. Chest 2004; 126: 108–113.
11. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, et al. American College of Chest Physicians. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: Suppl. 3, 221S–233S.
12. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2009
13. McWilliams, B. Lam and T. Sutedja, Early proximal lung cancer diagnosis and treatment, Eur Respir J 2009; 33: 656–665
14. Haüssinger K, Becker H, Stanzel F, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomized controlled multicentre trial. Thorax 2005; 60: 496–503.
15. Hung J, Lam S, leRiche J, Palcic B. Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. Laser Surg Med 1991; 11: 99–105.
16. Kunst P, With blue light into the depth, Annual Congress of ERS, Vienna 2009
17. Nakhosteen J, Khanavkar B, Autofluorescence Bronchoscopy: The Laser Imaging Fluorescence Endoscope, in Bollinger CT, Mathur PN (eds): Interventional Bronchoscopy, Prog Respir Res. basel, Karger, 2000, vol 30, pp. 237
18. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio A, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 1035–1040.
19. Pierard P, Faber J, Hutsebaut J, et al. Synchronous lesions detected by autofluorescence bronchoscopy in patients with high-grade preinvasive lesions and occult invasive squamous cell carcinoma of the proximal airways. Lung Cancer 2004; 46: 341–347.
20. van Rens M, Schramel F, Elbers J, Lammers J. The clinical value of lung imaging fluorescence endoscopy for detecting synchronous lung cancer. Lung Cancer 2001; 32: 13–18.
21. Doina Tofolean, Ioan Tiberiu Tofolean, Cap: Bronhoscopia cu autofluorescentă in Actualitati in endoscopia toracica diagnostica si terapeutica , sub redactia Ruxandra Ulmeanu, F.D. Mihaltan, Ioan Cordos, Dan Ioan Ulmeanu, 2009, Ed. Universitara Carol Davila, , ISBN 978-973-708-405-7, p.70-72
22. Yung R.C. , Lawler L.P, Advances in diagnostic bronchoscopy> virtual bronchoscopy and advanced airway imaging, in Thoracic Endoscopy – Advances in Interventional Pulmonology, Edited by Michael J. Simoff, Daniel H. Serman & Armin Ernst, 2006 ISBN 1-4051-2204-8, p44-75
23. Frush DP, Slack CC, Hollingsworth CL, et al. Computer-simulated radiation dose reduction for abdominal multidetector CT of pediatric patients, AJR Am J Roentgenol 2002; 179L 1107-1113
24. Choi YW, Mc. Adamas HP, Jeon SC et al, Low-dose spiral CT: application to surface-rendered three –dimensional imaging of central airways. J Comput Assist Tomogr 2002; 26(3): 335-341
25. Thiberville L, Moreno-Swirc S, Vercauteren T, Peltier E, Cave C, Bourg HecklyG, In Vivo Imaging of the Bronchial Wall Microstructure using Fibered Confocal Fluorescence Microscopy, AmJR and Critical care Medicine vol 175 pp 22-31
26. Vonk-Noordegraaf A, Postmus P, Sutedja T. Bronchoscopic treatment of patients with intraluminal microinvasive radiographically occult lung cancer not eligible for surgical resection: a follow-up study. Lung Cancer 2003; 39: 49–53.
27. Woodward RM, Martin ML, Cronin KA, Cutler DM. The value of medical interventions for lung cancer in the elderly. Results from SEER-CMHSF. Cancer 2007; 110: 2511–2518
28. Venmans B, van Boxem T, Smit E, Postmus P, Sutedja T. Outcome of bronchial carcinoma in situ. Chest 2000; 117: 1572–1576.
29. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. Chest 2001; 120: 26–31.