



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

Tumorile maligne ale pleurei

Protocol clinic național

PCN - 150

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. 843 din 16.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Tumorile maligne ale pleurei”**

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
Inga Chemencedji	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	3
PREFAȚĂ.....	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.....	6
A.6. Data revizuirii protocolului	6
A.7. Data următoarei revizuirii.....	6
A.8. Listele și informații de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea PCN	6
A.9. Definiții folosite în document.....	7
A.10. Succint istoric.....	8
B.PARTEA GENERALĂ	
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	9
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional).....	11
B.3. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator.....	13
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească specializată.....	16
C.1. ALGORITMUL DE CONDUCĂ	
C.1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu tumorile maligne ale pleurei.....	20
C.1.2. Algoritm de conduită în pleurezii.....	21
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	
C.2.1. Clasificarea tumorilor maligne ale pleurei.....	22
C.2.1.1. <i>Clasificarea histopatologică și clinică ale tumorilor maligne ale pleurei (caseta 1)</i>	23
C.2.1.2. <i>Clasificarea TNM și stadializare ale tumorilor maligne ale pleurei (caseta 2 - 5)</i>	24
C.2.2. Factorii de risc (<i>caseta 6</i>).....	25
C.2.3. Screening-ul pentru depistarea tumorilor maligne ale pleurei (<i>caseta 7</i>).....	26
C.2.4. Conduita pacientului cu tumorile maligne ale pleurei (<i>caseta 8 - 10</i>).....	26
C.2.4.1. <i>Anamneza (caseta 11)</i>	27
C.2.4.2. <i>Manifestările clinice (caseta 12, caseta 13)</i>	27
C.2.4.3. <i>Investigații paraclinice (tabelul 1, caseta 14-16)</i>	28
C.2.4.4. <i>Diagnosticul diferențial (tabelul 2, tabelul 3)</i>	30
C.2.4.5. <i>Tratamentul (caseta 17, schema 1, tabelul 4)</i>	34
C.2.4.5.1. <i>Terapia analgezică (caseta 18,19,20, tabelul 5,6)</i>	35
C.2.4.5.2. <i>Tratamentul chirurgical (shema 2)</i>	36
C.2.4.5.3. <i>Pregătire preoperatorie</i>	37
C.2.4.5.4. <i>Procedee chirurgicale (caseta 21,22)</i>	38
C.2.4.5.5. <i>Conduita postoperatorie (caseta 23)</i>	39
C.2.4.5.6. <i>Tratament chimioterapic (caseta 24 - 28, tabelul 7)</i>	39
C.2.4.5.7. <i>Tratament radioterapic (caseta 29,30,31,32,33,34,35)</i>	41
C.2.4.6. <i>Supravegherea și dispensarizarea (caseta 36 - 42)</i>	43
C.2.5. <i>Complicațiile (caseta 43 - 46)</i>	44
C.2.6. <i>Prognosticul (caseta 47)</i>	46
C.2.7. <i>Reabilitarea</i>	46
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	47
D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional).....	49
D.3. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator	50
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: specializată.....	50
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	52
ANEXE.....	51
BIBLIOGRAFIE.....	54

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

MS	Ministerul Sănătății
RM	Republica Moldova
IMSP	Instituția Medico Sanitară Publică
WHO	World Health Organization (Organizația Mondială a Sănătății)
IO	Institutul Oncologic
SATI	Secția Anestezie și Terapie Intensivă
SR	Spitalul Raional
SCR	Spitalul Clinic Republican
CMF	Centrul Medicilor de Familie
SCHT	Secție Chimoiterapie
SRT	Secție Radioterapie
MPM	Mezoteliom pleural malign
SS	Sarcom sinovial
TDCR	Tumor desmoplastic cu celule rotunde mici
MPBD	Mezoteliom pleural bine diferențiat
Mts	Metastază
ECG	Electrocardiografie
ECO cordului	Ecocardiografie
CT	Tomografie Computerizată (Computer Tomography)
PET	Tomografie cu emiteri de protoni
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
FBS	Fibrobronhoscopie
FEGDS	Fibroesofagogastroduodenoscopie
USG	Ultrasonografie
PPC	Plasma Proaspăt Congelată
CE	Concentrat Eritrocitar
TA	Tensiunea Arterială
FCC	Frecvența Contractiilor Cardiace
FR	Frecvența Respiratorie
i/v	Administrarea intravenoasă
i/m	Administrarea intramusculară
s/c	Administrarea subcutană
perf.	Perfuzie
p/o	Administrarea per os
RT	Tratament radioterapic
PCT	Tratament polichimioterapic
neoCht	Chimioterapie neoadjuvantă
DS	Doza Sumară
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
TTPA	Timpul de tromboplastină parțial activat
TAR	Timpul activat de recalificare
LDH	Lactatdehidrogenaza
TEAP	Tromboembolie arterei pulmonare
TBC	Tuberculoza
Sol.	Soluție
Tab.	Tableta
Sirr.	Sirupus
Caps.	Capsule

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din reprezentanți ai IMSP Institutului Oncologic din RM.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema tumorilor maligne ale pleurei 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 MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Tumorilor maligne ale pleurei

Exemple de diagnostice clinice:

1. Mezoteliom al pleurei pe dreapta T₂N₁M₀ st.III. Pleurezie hemoragică pe dreapta
2. Mezoteliom al pleurei pe stînga T_{1b}N₀M₀ st.IB
3. Mezoteliom al pleurei pe dreapta T₃N₃M₁ st.IV. Sindrom algic persistent. Sindrom venei cave superioare.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

C45.0 Mesoteliomul pleurei

Exclude: alte tumori maligne ale pleurei (C38.4)

C45.1 Mesoteliomul peritoneului

Mezenter

Mesocolon

Epiplon

Peritoneu (parietal) (pelvian)

Exclude: alte tumori maligne ale peritoneului (C48.-)

C45.2 Mesoteliomul pericardului

Exclude: alte tumori maligne ale pericardului (C38.0)

C45.7 Mesoteliomul cu alte localizari

C45.9 Mesoteliom, nespecificat

A.3. Utilizatorii:

- AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- AMSA (medici ortopezi-traumatologi, oncologi raionali, medicii imagiști, medicii anatomopatologi)
- AMS (secțiunile de profil terapeutic ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici interniști; secțiunile 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.).
- secțiunile specializate (oncologi, imagiști, radioterapeuți, chimioterapeuți etc.).

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

A.4. Scopurile protocolului

1. A ameliora situația cu depistarea tardivă a bolnavilor cu tumori maligne ale pleurei prin sporirea ponderii depistării precoce a procesului.
2. A constitui grupele de risc înalt în dezvoltarea tumorilor maligne ale pleurei prin elaborarea criteriilor definitive acestui risc la nivelul CMF.
3. A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii cu suspjecție la tumorile maligne ale pleurei la nivelul medicinei primare și specializate.

4. A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii cu tumorile maligne ale pleurei la nivelul policlinicii IMSP Institutul Oncologic.
5. A elabora algoritmul tratamentului chirurgical și combinat la bolnavii cu tumorile maligne ale pleurei la nivelul IMSP Institutul Oncologic.
6. A ameliora rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical la bolnavii cu tumorile maligne ale pleurei.
7. A ameliora rezultatele la distanță ale tratamentului la bolnavii cu tumorile maligne ale pleurei prin perfecționarea tehnicii chirurgicale și aplicarea tratamentului combinat.
8. Sporirea vigilenței oncologice la nivelul medicinei primare
9. Ameliorarea asistenței medicale a bolnavilor cu tumorile maligne ale pleurei.

A.5. Data elaborării protocolului 2011

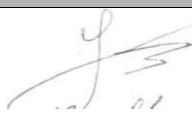

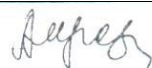
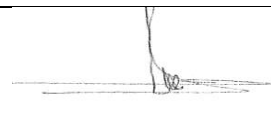
A.6. Data revizuirii protocolului 2019

A.7. Data următoarei revizuirii 2024

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

Nume, prenume	funcția deținută
Corneliu Prepeleța	d.ș.m., Vicedirector medical, IMSP Institutul Oncologic
Sergei Doruc	Șef secție toraco-abdominală, IMSP Institutul Oncologic
Tamara Prisacari	medic ordinator, secția toraco-abdominală IMSP Institutul Oncologic
Valeriu Bîlba	d.ș.m., oncopneumolog, Centrul Consultativ Diagnostic al 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 instituției	Persoana responsabilă
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

Mezoteliom pleural – tumoră malignă rară, care se dezvoltă din celule mezoteliale polipotente și se caracterizează prin afectarea tuturor suprafețelor pleurei parietale și apoi celei viscerale.

Screening – examinarea populației în scop de evidențiere a unei patologii anumite.

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

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 tumori pleurale maligne.

Factorii sanogeni – factorii care întrețin starea de sănătate, prin îndeplinirea condițiilor de calitate a aerului respirabil, alimentelor, apei potabile.

Tumor desmoplastice cu celule rotunde mici – prezintă neoplasm primitiv al pleurei polifenotipic ce afectează suprafețele seroase în cavitatea abdominală și pleura. Afectează persoane tinere de sex masculin.

Sarcom sinovial – neoplasm mezenchimal bifazic cu component epitelial și celule scuamoase sau monofazic reprezentat exclusiv de celule scuamoase, afectează pleura și poate fi confundat cu mezoteliom sau carcinom pulmonar sarcomatoid.

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 capitulu „ 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 nivelului 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 al prevenției suferinței (prin durere, boală și combaterea efectelor secundare datorate tratamentului și complicațiilor) concepute de unii ca „ nivelului 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.

<i>Nivelul de dovadă</i>	<i>Caracterizarea dovezilor</i>
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. Succint istoric

În anul 1767 *Leutaud J.* pentru prima dată a descris tumora primară a pleurei. Mai târziu, în secolul XX, în 1937 *Klemperer D.* și *Rabin C.* au prezentat prima descriere detaliată a MPM. În 1942 experiențele lui *Stout A.* și *Murray M.* au permis precizarea etiologiei mezoteliale a tumorii. Însă, o perioadă îndelungată, în literatură au fost descrise doar cazuri unice de MPM. În 1960 *Wagner J.* a descris 33 cazuri de MPM la lucrătorii din mină pentru dobândire de azbest. În 1965 *Selikoff I.*, în baza unui material prezentativ a demonstrat, că contactul cu fibre de azbest prezintă factorul de risc principal în dezvoltarea MPM. Pe parcursul următorilor ani atenția savanților, atât autohtoni, cât și celor străini a fost preocupată de diverse metode de tratament al MPM. Însă, din motivul numărului redus de pacienți, particularităților biologice a tumorii, lipsei studiilor randomizate, întrebările legate de diagnostic și tratament al MPM rămân a fi actuale până în prezent.

Mezoteliomul prezintă o patologie rară, care se întâlnește preponderent la bărbați după 50 ani. Anual în lume se determină 2000 – 3000 de cazuri noi de MPM. În RM anual se depistează 15 cazuri primare la bărbați și 2 cazuri la femei. MPM se întâlnește preponderent în zonele industriale, șantiere navale, porturi, ateliere cu materiale de izolație (este implicat azbestul cu fibre lungi și fine). Cu toate că, cauza principală în dezvoltarea MPM, azbestoza, fiind confirmată de mai mult de 50 de ani în urmă, în multe țări ale lumii utilizarea acestui cancerigen nu a diminuat.

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"> • Cunoașterea și promovarea factorilor sanogeni pentru menținerea stării de sănătate [II,B] • Fibrele de azbest alterează funcția și proprietățile secretorii ale macrofagelor, generând cantități crescute de radicali hidroxil. Acești oxidanți participă în procesul oncogenic interacționând direct și indirect cu AND-ul, modificând astfel evenimentele celulare asociate membranei. • Inhalarea aerului poluat cu fibre minerale și sintetice duce la creșterea incidenței mezoteliomului malign • Tutunul conține mai mult de 4000 substanțe toxice, inclusiv cancerigene 	<p>Obligatoriu:</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 (până 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: azbest, 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) ✓ respectarea regimului de muncă
2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • depistarea precoce a bolii, pentru a evita consecințele bolii (durata, incapacitate, etc.); • să controleze evoluția bolii, să prevină consecințele, schimbând cursul nefavorabil al evoluției bolii la nivelul individului. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ recunoașterea riscului profesional la locurile de muncă prin studiul atent al procesului tehnologic și al condițiilor de muncă, determinări obiective și precizarea cantitativă a noxelor profesionale, studii epidemiologice ✓ controlul medical periodic, efectuat prin examinări clinice și de laborator, în funcție de tipul noxelor profesionale și intensitatea lor, care orientează și periodicitatea examenelor

		<ul style="list-style-type: none"> ✓ educația sanitară, care se adresează: cadrelor de conducere tehnice și administrative, pentru realizarea măsurilor tehnico-organizatorice în condiții eficiente și în ordinea amintită; personalului muncitor: respectarea regulilor de igienă individuală, purtarea corectă a echipamentului individual de protecție, suprimarea (diminuarea) fumatului și a consumului de alcool, prezentarea la controlul medical periodic, etc.
2. Screening-ul	<ul style="list-style-type: none"> • Scopul screening-ului este depistarea oricărei formațiuni tumorale ale pleurei, formarea cadastrului pacienților din familiile lucrătorilor în zone care presupun prelucrarea azbestului sau sunt expuși la praf și fibre de azbest pe alte căi, formarea grupelor de risc • 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] 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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. <p><i>NB! Un an/pachet este egal cu fumatul 20 de țigări (1 pachet) pe zi în fiecare an.</i></p>
3. Necesitatea consultului specialistului	<ul style="list-style-type: none"> • Suspectarea la pacient clinic și radiologic al mezoteliomului pleural malign <ul style="list-style-type: none"> ✓ prezența patologiei inflamatorii a pleurei fără răspuns la tratament adecvat administrat mai mult de 1 lună 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orice bolnav cu suspecție la mezoteliom pleural malign este necesar de trimis la oncologul raional pentru efectuarea investigațiilor prevăzute de programul unic.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sindrom algic la nivelul cutiei toracice în lipsa patologiei cardiace și/sau neurologice ✓ pierderea ponderală nemotivată >10% în ultimele 6 luni ✓ tabloul radiologic ce pledează în favoare mezoteliomului pleural malign ✓ prezența pleureziilor persistente fără răspuns la tratament adecvat timp de 1 lună 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientul va fi obligatoriu trimis cu rezultatele investigațiilor la IMSP Institutul Oncologic.
4. Supravegherea C.2.4.6 Algoritm C.1.1.	<ul style="list-style-type: none"> • Scopul supravegherii este de a monitoriza tratamentul indicat de către oncopulmonolog, precum și tratamentul bolilor concomitente (hepatice, endocrine, neurologice, etc.) 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea se va face în comun cu oncologul raional conform recomandărilor pulmonologului

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 patologiilor oncologice • Câmpul magnetic și substanțele radioactive au o acțiune cancerigenă asupra oricărui țesut. • A fost demonstrată posibilitatea dezvoltării mezoteliomului pleural malign la fumătorii pasivi • Inhalarea aerului poluat cu fibre minerale și sintetice duce la creșterea incidenței mezoteliomului malign 	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)

		✓ respectarea regimului de lucru
2. Profilaxia secundară	Prevede sistem organizațional de dispensarizare a populației cu scop de evidențiere și tratamentul stărilor de fon în dezvoltarea mezoteliomului pleural malign	<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 mezoteliomului pleural malign		<p>Obligatoriu:</p> <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 • CT toracelui cu contrast • CT abdomenului cu contrast • FBS cu biopsie și examen morfologic al biopatului • ECG • ECO cordului • Spirometrie • Doppler vaselor membrelor inferioare

		<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea diagnosticului diferențial (tabelul 2) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> PET CT
4. Trimiterea la consultația oncopulmonologului IMSP Institutul Oncologic	<ul style="list-style-type: none"> Orice proces pleural stabilit clinic și radiologic nu exclude prezența sectoarelor malignizate, care pot fi stabilite numai în cadrul investigațiilor morfologice. Intervențiile chirurgicale e necesar de efectuat numai în cadrul secțiilor specializate de profil, 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 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienți la care a fost suspectat sau confirmat MPM se trimit la consultația oncopulmonologului la CCD 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 pulmonologul IMSP Institutul Oncologic, cât și al maladiilor concomitente (hepatice, endocrine, neurologice, cardiace etc.). 	Obligatoriu: <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 CCD 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 (Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic)

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> Cunoașterea și promovarea factorilor sanogeni pentru menținerea stării de sănătate Fibrele de azbest alterează funcția și proprietățile secretorii ale macrofagelor, generând cantități crescute de radicali hidroxil. Acești oxidanți participă în procesul oncogenic interacționând 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață: <ul style="list-style-type: none"> ✓ combaterea tabagismului,

	<p>direct și indirect cu AND-ul, modificând astfel evenimentele celulare asociate membranei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalarea aerului poluat cu fibre minerale și sintetice duce la creșterea incidenței mezoteliomului malign • Tutunul conține mai mult de 4000 substanțe toxice, inclusiv cancerigene 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ limitarea (pînă la 2 ore) la expunerea la câmpul magnetic (TV, computer etc.) • Controlul respectării normativelor igienei muncii în condițiile agresive: ✓ 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) ✓ respectarea regimului de lucru
<p>2. Profilaxia secundară</p>	<ul style="list-style-type: none"> • depistarea precoce a bolii, pentru a evita consecințele bolii (durata, incapacitate, etc.); • să controleze evoluția bolii, să prevină consecințele, schimbînd cursul nefavorabil al evoluției bolii la nivelul individului 	<p>Obligatoriu:</p> <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 • organizarea spitalizării în IMSP Institutul Oncologic a bolnavilor suspectați sau cu prezența neoplaștilor maligne pentru completarea unor examene clinice și tratament • supravegherea de dispensar a bolnavilor cu neoplaști maligni • consultarea și patronarea la domiciliu a bolnavilor oncologici • organizarea spitalizării pentru tratament specializat sau simptomatic a bolnavilor cu neoplaști maligni • evidența de dispensar a bolnavilor de profil, completarea fișelor de control (f. 030-6)

3. Diagnosticul

3.1. Confirmarea diagnosticului de mezoteliom pleural malign și aprecierea tacticii de tratament

Obligatoriu:

- Anamneza
 - Inspecția
 - Palparea tuturor grupurilor de ganglioni periferici
 - Percusia toracelui
 - Auscultația
 - Analiza generală a sîngelui
 - Analiza generală a urinei
 - Biochimia sîngelui
 - Indicii coagulogramei
 - CT toracelui cu contrast
 - CT abdomenului cu contrast
 - FBS cu biopsie și examen morfologic al biotatului
 - ECG
 - ECO cordului
 - Puncția pleurală cu examen citologic al lichidului
 - Spirometrie
 - Doppler vaselor membrelor inferioare
 - Scintigrafia pulmonară
 - Determinarea proteinei solubile legate de mesotelin
 - Pregătirea frotiului pentru investigație citologică.
 - Investigația citologică a frotiului.
 - Investigația histologică a materialului preluat
 - Scanarea scheletului osos
- Notă:** * în caz că procedura nu a fost efectuată la etapa precedentă.
- Efectuarea diagnosticului diferențial

		(tabelul 2,3) Recomandabil: • PET CT
4. Deciderea tacticii de tratament:	Tactica de tratament al pacientului primar este elaborată de CMC multidisciplinar (chirurg, chimioterapeut, radioterapeut, imagist, morfopatolog) [I,A]	Obligatoriu: • 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 în secția toraco-abdominală • Conform deciziei consiliului sunt internați în secția chirurgicală specializată • În cazul când tratamentul chirurgical nu este indicat pacientul se trimite pentru consultațe la chimioterapeut și/sau radioterapeut, care îl prezintă unui consiliu medical în secția de profil respectivă • Conform deciziei consiliului pacienții sunt internați în secția chimioterapie sau secția radioterapie
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, chimioterapic, radioterapic). Scopul tratamentului paliativ (simptomatic) constă în ameliorarea temporară a stării generale și a calității vieții pacientului cu proces malign avansat	Obligatoriu: • 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.	Obligatoriu: • Supravegherea se va face de rînd cu oncologul raional și medicul de familie conform recomandărilor pulmonologului IMSP Institutul Oncologic

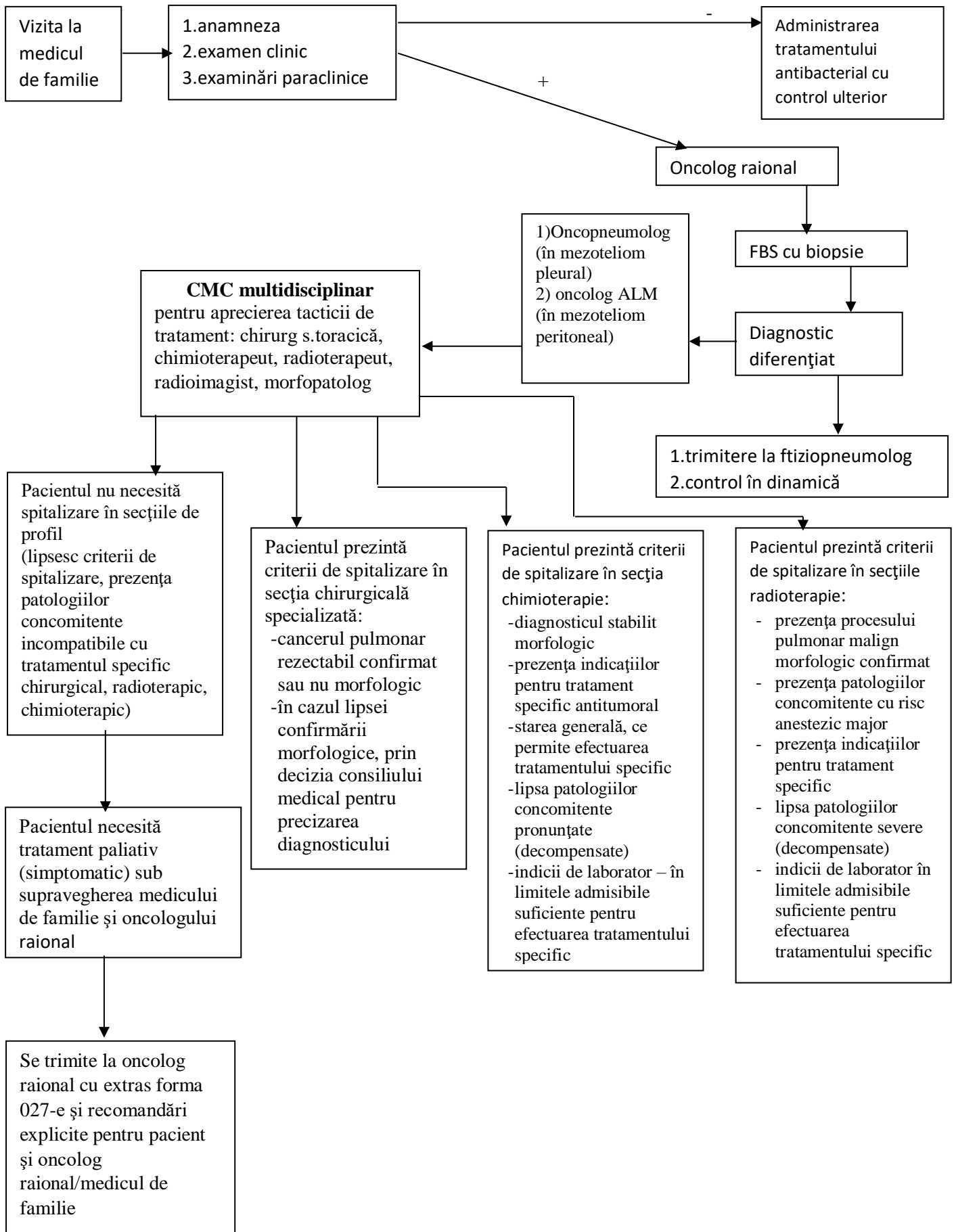
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea		Criteriile de spitalizare <ul style="list-style-type: none"> • Prezența formațiunii tumorale centrohilare sau periferice ale plămânului (confirmată sau nu morfologic) pentru diagnostic și tratament
2. Diagnosticul		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 • Indicii coagulogramei • CT toracelui cu contrast • CT abdomenului cu contrast • FBS cu biopsie și examen morfologic al bioptatului • ECG • ECO cordului • Puncția pleurală cu examen citologic al lichidului • Spirometrie • Doppler vaselor membrelor inferioare • Scintigrafia pulmonară • Determinarea proteinei solubile legate de mesotelin • Pregătirea frotiului pentru investigație
2.1. Confirmarea diagnosticului, evaluarea stadiului tumorii maligne, diagnosticul diferențial.		

		<p>citologică.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigația citologică a frotiului. • Investigația histologică a materialului preluat • Scanarea scheletului osos • La indicații puncția transtoracică cu preluarea materialului • Pregătirea frotiului pentru investigații citologice • Investigația citologică a frotiului • Mediastinoscopie cervicală • Toracoscopie cu biopsie • Toracotomie de diagnostic • Examenul histologic al materialului obținut <p>Notă: * în caz că procedura nu a fost efectuată la etapa precedentă.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea diagnosticului diferențial (tabelul 2,3) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PET CT
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul chirurgical C.2.4.5.1.	1. Bolnavul cu mezoteliom operabil 2. În scopul verificării morfologice a procesului	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Conduita preoperatorie • Intervenția chirurgicală • Conduita postoperatorie
3.2. Tratament chimioterapic C.2.4.5.5.	Prezența mezoteliomului avansat nerezectabil sau a patologiilor concomitente cu risc anestezic major	Obligatoriu: <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 mezoteliomului avansat nerezectabil sau a patologiilor concomitente cu risc anestezic major, refuzul pacientului la tratamentul chirurgical.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Definirea precisă a volumelor de tratat • Definirea precisă a dozei tumorale • Determinarea organelor critice • Aprecierea dozei totale și fracționarea • Tratament de susținere

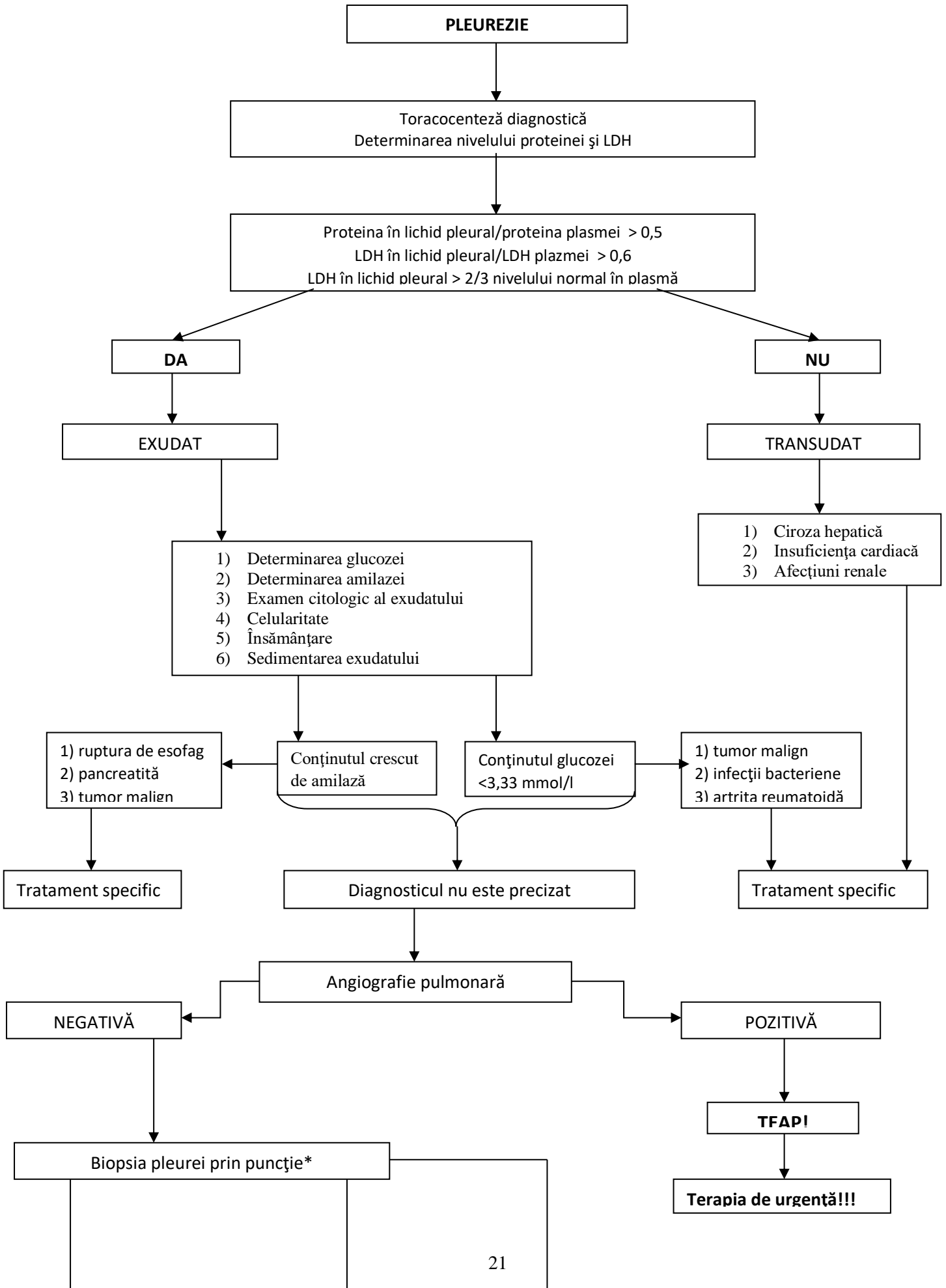
<p>4. Externarea cu recomandări necesare</p>		<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul definitiv desfășurat cu indicația numărului și rezultatului investigației morfopatologice. • Rezultatele celorlalte investigații efectuate. • Tratamentul aplicat și rezultatele tratamentului. • Recomandările explicite pentru pacient. • Planul detaliat al tratamentului conservativ (în caz de necesitate) și termenii de monitorizare
<p>5. 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;

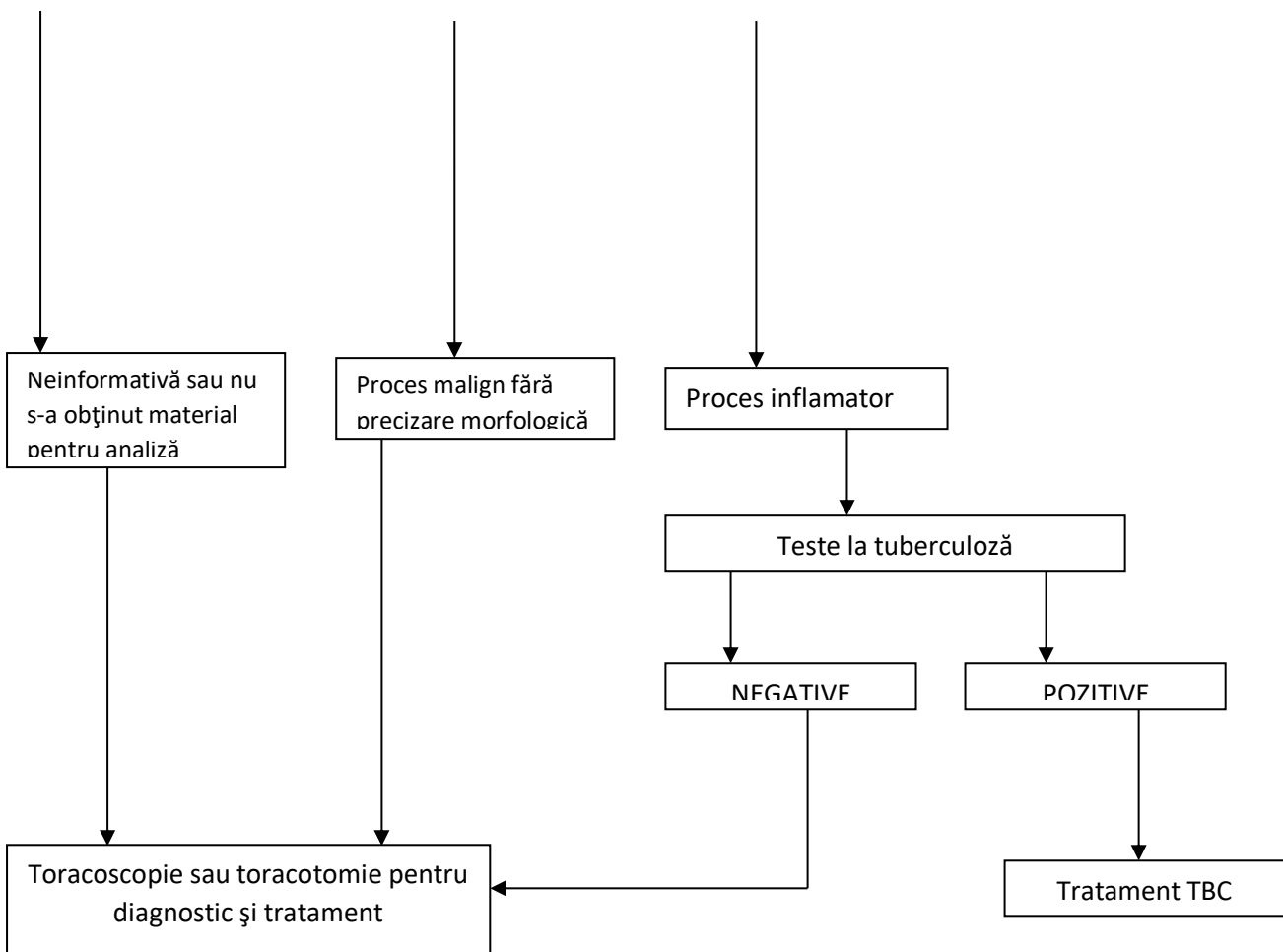
C. 1. ALGORITMELE DE CONDUITĂ

C. 1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu Mezoteliom



C.1.2. Algoritm de conduită în pleurezii





Notă: * Se recomandă efectuarea mai multor probe pentru obținerea rezultatelor mai precise

C.2. DESCRIEREA METODELOR,TEHNICILOR ȘI A PROCEDURELOR

C.2.1. Clasificarea

C.2.1.1. Clasificarea histopatologică ale tumorilor maligne ale pleurei

Caseta 1. Clasificația histologică a tumorilor pulmonare (WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Ediția a 4-a, Lyon, 2015) ^{a, b}

I. Tumori mezoteliale

1. Mezoteliom malign difuz

- mezoteliom epitelioid 9052/3
- mezoteliom sarcomatoid 9051/3
- mezoteliom desmoplastic 9051/3

- mezoteliom bifazic 9053/3

2. Mezoteliom malign localizat

- mezoteliom epitelioid 9052/3
- mezoteliom sarcomatoid 9051/3
- mezoteliom bifazic 9053/3

3. Mezoteliom papilar binediferenciat 9052/1*

II. Dereglări limfoproliferative

1. Limfomul efuziunii primare 9678/3

2. Limfom cu celule mari B asociat cu inflamație cronică 9680/3

III. Tumori mezenchimale

1. Hemangioendoteliom epitelioid 9133/3

2. Angiosarcom 9120/3

3. Sarcom sinovila 9040/3

4. Tumor fibros solitar 8815/1

- tumor fibros solitar malign 8815/3

5. Fibromatoză de tip desmoid 8821/1

6. Tumor desmoplasti cu celule rotunde 8806/3

NB! a) 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 b) Clasificarea WHO a suferit schimbări comparative cu clasificarea precedent [2672], luând în considerare schimbările în înțelegerea noastră a leziunilor. * Noul cod a fost aprobat de IARC/WHO Committee pentru CIM 10

C.2.1.2. Clasificarea TNM și stadializare ale tumorilor maligne ale pleurei

Caseta 2. Clasificarea clinică TNM a tumorilor maligne ale pleurei

T – tumora primară

T_x – tumora primară nu poate fi detectată

T₀ – nu sunt date pentru tumora primară

T₁ – tumora primară implică pleura perietală ipsilateral cu sau fără invadarea

- pleurei viscerale
- pleurei mediastinale
- pleurei diafragmale

T₂ – tumora invadează orice suprafață a pleurei ipsilateral cu cel puțin una din caracteristicile:

- afectarea totală a pleurei viscerale, incluzând fisura interlobară;
- invadează mușchiul diafragmatic;
- invadează parenchimul pulmonar

T₃^{*} – tumora invadează orice suprafață a pleurei ipsilateral cu cel puțin una din caracteristicile:

- invadează fascia endotoracică;
- invadează țesut adipos al mediastinului;
- prezența unui nodul solitar în țesuturile moi ale cutiei toracice;
- implică pericardul (nu toate straturile)

T₄^{**} – tumora invadează orice suprafață a pleurei ipsilateral cu cel puțin una din caracteristicile: infiltrație difuză sau multifocală a țesuturilor moi cutiei toracice; invazia unei coaste; invazia diafragmului cu implicarea peritoneului; invazia oricărui organ mediastinal; extenzia directă pe pleura contralaterală; invazia în coloana vertebrală; extindere pe partea internă a pericardului; celule tumorale în lichid pericardial; invadarea miocardului; invadarea plexului brahial

NB! T cu suffix (m) – se notează în cazul depistării sincrone unui nodul solitar într-un singur organ

N – metastaze în ganglionii limfatici regionali

N_x – ganglionii limfatici regionali nu pot fi detectați

N₀ – fără metastaze regionale

N₁ – metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali bronhopulmonari și/sau ganglionii limfatici hilari, include și mamari interni, peridiafragmatici, intercostali, sau în țesut adipos mediastinal

N₂ – metastaze în ganglionii limfatici contralaterali mediastinali, supraclaviculari ipsilaterali și /sau contralaterali

**NB! N cu suffix se notează: (sn) - în cazul identificării metastazelor prin biopsia ganglionului limfatic santinelă
(f) - în cazul identificării metastazelor prin biopsia aspirațională cu ac fin**

M – metastaze la distanță

cM₀ – metastaze la distanță nu sunt

cM₁ – metastaze la distanță sunt prezente

pM₁ – metastaze la distanță sunt confirmate microscopic

NB! Căsunele categoriei M pentru clasificarea clinică poate fi cM0, cM1, pM1. Oricare dintre categoriile M poate fi utilizată în grup cu stadiul patologic

Notă! T₃^{*} descrie tumorile local avansate rezectabile

T₄^{**} descrie tumorile local avansate tehnic nerezetabile

Caseta 3. Stadializarea tumorilor maligne ale pleurei, AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017

Stadiul IA	T ₁	N ₀	M ₀
Stadiul IB	T ₂₋₃	N ₀	M ₀
Stadiul II	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
Stadiul III A	T ₃	N ₁	M ₀
Stadiul III B	T ₁₋₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N ₀₋₂	M ₀
Stadiul IV	orice T	orice N	M ₁

Caseta 4. Grad de diferenciere histologică, AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017

G_x – gradul de diferenciere nu poate fi apreciat

G₁ – bine diferenciat

G₂ – moderat diferenciat

G₃ – slab diferenciat

G₄ - nediferenciat

Caseta 5. Invazia limfovasculară AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017

LVI 0 – invazie neidentificată, sau absentă

LVI 1 – invazie prezentă

LVI 2 – invazia limfatică prezentă și invazia vaselor mici (L)

LVI 3 - invazia doar venelor mari (V)

LVI 4 – invazia limfatică și vaselor mici și venelor mari

LVI 9 – prezența invaziei este necunoscută

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 6. Factorii de risc [II,B]

Expunere la fibre de azbest – 70-80% din persoane diagnosticate cu MPM prezintă în anamneză expuneri profesionale la azbest. Azbest prezintă un grup de minereuri găsite în pământ. Datorită fibrelor sale flexibile și trainice azbestul se adaugă la ciment, materiale de izolare, materiale de construcții, etc. Oamenii utilizează în industrie fibrele de azbest care pot fi ușor inhalate sau înghițite. Aceste fibre pot fi aduse, de asemenea sub formă de praf pe haine sau obiecte personale, expunând membrii familiei unui pericol major de expunere la fibre de azbest.

Fumatul – desinestător nu crește riscul apariției MPM, dar în combinație cu expuneri la fibre de azbest crește esențial riscul de îmbolnăvire de cancer pulmonar și mezoteliom.

Expuneri la radiații ionizante – pot cauza apariția mezoteliomului.

Expuneri la fibre de zeolit – fibrele minereului zeolit pot provoca MPM.

Virusuri – infectarea cu anumiți virusi, cum ar fi virus maimuțan SV 40, poate fi asociat cu mezoteliom.

C.2.3. Screening-ul pentru depistarea 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 sau pleură 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 tumorile maligne ale pleurei

Caseta 8. Procedurile de diagnosticare în MPM:

- Istoria ocupațională cu accent pe expunerea la azbest [II, A]
- scanarea CT a toracelui [II, A]
- La toți pacienții care au o îngroșare pleurală unilaterală, cu sau fără plachete cu azbest lichid și / sau calcificat, trebuie depuse eforturi pentru obținerea unui specimen patologic, deoarece nu există caracteristici clinice specifice MPM [II, A]
- Nu există screening pentru depistarea persoanelor expuse la azbest [IV, B] .
- Markerii tumorilor nu pot distinge MPM [II, B]

Caseta 9. Obiectivele procedurilor de diagnostic în tumorile maligne ale pleurei.

- Determinarea localizării procesului
- Stabilirea răspândirii procesului
- Estimarea factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă
- Aprecierea tacticii de tratament
- Aprecierea prognosticului

Caseta 10. Procedurile de diagnostic în tumorile maligne ale pleurei.

- Anamnestic
- Examenul fizic
- CT toracelui cu contrast
- Investigații de laborator și paraclinice

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 11. Recomandări pentru culegerea anamnezelor. [II, A]

- Debutul bolii
- Simptoamele și semnele (febra, durerea toracică, dispneea, disfonia, disfagia)
- Evidențierea factorilor de risc (expuneri la fibre de azbest, fumatul)
- Administrarea tratamentului anterior
- Patologiile concomitente

C.2.4.2. Manifestările clinice

Caseta 12. Regulile examenului fizic în tumorile maligne ale pleurei

- Analiza cutiei toracice (aprecierea excursiei toracice, aprecierea întârzierii hemitoracelui în actul de respirație, bombarea hemitoracelui afectat, rețacția hemitoracelui afectat)
- Palparea cutiei toracice cu aprecierea punctelor dureroase și freacății vocale
- Percuția cutiei toracice (sunet percutor submat sau mat de partea afectată)
- Auscultația cutiei toracice, aprecierea bronhofoniei (diminuarea sau lipsa respirației de partea afectată, crepitația pleurală)
- Palparea zonelor de drenare limfatică (axilară, supraclaviculară, subclaviculară, cervicală)

Caseta 13. Manifestări clinice

- Simptomatologia mezoteliomului pleural malign difuz se datorează creșterii tumorii care determină invazia structurilor înconjurătoare și producerii de pleurezii, revărsate pericardice sau ascita. Rareori mezoteliomul este descoperit radiologic întâmplător la un pacient asimptomatic
- Cele mai frecvente simptome la debut sunt reprezentate de dispnee datorată unei pleurezii mari și durerea toracică care apare în invazia semnificativă a peretelui toracic. Pleurezia reflectă un stadiu precoce fiind capabilă să se formeze într-un spațiu pleural încă liber și cu tumori pleurale minime. În timp ce tumora crește spațiul pleural dispare și tumora încadrează peretele toracic determinând durerea toracică continuă, difuză, intratabilă. La debut durerea toracică este insidioasă și cel mai frecvent nonpleuritică. Se poate reflecta în umăr și abdomen superior.
- Alte simptome cuprind tusea, scăderea ponderală, astenia fizică, febra, disfagia, hemoptizia, pneumotorax spontan. Afectarea pericardului poate determina tulburări ale ritmului cardiac: tahicardie sinusală, aritmii atriale sau ventriculare, blocuri de ram, epanșamente pericardice sau metastaze miocardice.
- În stadiile tardive când mezoteliomul invadează structurile adiacente, pacienții prezintă disfagie, durere toracică, compresie cardiacă, sindroame neurologice, sindrom Horner sau sindrom de vena cava superioară (tumefierea feței și a brațelor, cefalee, răgușeală, greață), datorate invaziei esofagului, coastelor, cordului, vertebrelor, nervilor și venei cave superioare.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Tabelul 1. Etapizarea momentelor de screening și diagnosticul ale patologiei maligne ale pleurei

Notă: * la necesitate sau pentru precizare

** se va efectua numai în condiții de staționar

Medicul de familie	Oncologul raional	Asistența medicală specializată de ambulator	Secția chirurgicală specializată
<p>Obligatoriu:</p> <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 Gruppa sanguină RW Markerii hepatitelor HIV/SIDA Biochimia sîngelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg)). Indicii coagulogramei Radiografia toracelui Trimiterea la consultație la specialiști în dependență de patologia concomitentă 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigație clinică a toracelui (palpație, percuție, auscultație) Analiza generală a sîngelui (formula desfășurată+trombocite) Analiza biochimică a sîngelui (bilirubina, glucoza, ALT,AST, ureea, creatinin, α-amilaza,proteina totală) Ionograma (Natriu, Kaliu,Calciu,Fier) Indicii coagulogramei (TTPA, fibrinogen, timpul de coagulare, protrombina, TAR) Analiza generală a urinei Radiografia cutiei toracice (2 proiecții) ECG USG abdomenului Puncția pleurală cu aspirație lichidului pleural pentru examinare Analiza clinică a lichidului pleural (densitatea, transparența, proteina, LDH, glucoza, leucocite) Analiza citologică a sedimentului FBS cu preluarea biopsiei Analiza morfologică a bioptatului (citologic, histologic) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> PET CT Tomosinteza toracelui 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigație clinică a toracelui (palpație, percuție, auscultație) Analiza generală a sîngelui* (formula desfășurată +trombocite) Analiza biochimică a sîngelui *(bilirubina, glucoza, ALT,AST, ureea, creatinin, α-amilaza,proteina totală) Ionograma* (Natriu, Kaliu,Calciu,Fier) Indicii coagulogramei* (TTPA, fibrinogen, timpul de coagulare, protrombina, TAR) Analiza generală a urinei* Determinarea proteinei solubile legate de mesotelină Radiografia cutiei toracice* (2 proiecții) ECG* USG abdomenului* Puncția pleurală cu aspirație lichidului pleural pentru examinare* Analiza clinică a lichidului pleural *(densitatea, transparența, proteina, LDH, glucoza, leucocite) Analiza citologică a sedimentului* FBS cu preluarea biopsiei* Analiza morfologică a bioptatului *(citologic, histologic) CT toracelui cu contrast CT abdomenului Scanarea scheletului osos Ecocardiografie Scintigrafie pulmonară Puncția transtoracică ghidată USG sau radiosopic formațiunilor tumorale prezente (la necesitate) cu preluarea materialului pentru examinare Analiza morfologică materialului preluat <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> PET CT 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigație clinică a toracelui (palpație, percuție, auscultație) Analiza generală a sîngelui* (formula desfășurată +trombocite) Analiza biochimică a sîngelui *(bilirubina, glucoza, ALT,AST, ureea, creatinina, α-amilaza,proteina totală) Ionograma* (Natriu, Kaliu,Calciu,Fier) Determinarea proteinei solubile legate de mesotelină* Indicii coagulogramei* (TTPA, fibrinogen, timpul de coagulare, protrombina, TAR) Analiza generală a urinei* Radiografia cutiei toracice* (2 proiecții) ECG* USG abdomenului* Puncția pleurală cu aspirație lichidului pleural pentru examinare* Analiza clinică a lichidului pleural *(densitatea, transparența, proteina, LDH, glucoza, leucocite) Analiza citologică a sedimentului* FBS cu preluarea biopsiei* Analiza morfologică a bioptatului *(citologic, histologic) CT toracelui* CT abdomenului* Scanarea scheletului osos* Ecocardiografie* Scintigrafie pulmonară* Puncția transtoracică ghidată USG sau radiosopic formațiunilor tumorale prezente (la necesitate) cu preluarea materialului pentru examinare* Analiza morfologică materialului preluat* Toracoscopie cu preluarea materialului** Analiza morfologică a materialului preluat Mediastinoscopie cervicală Toracoscopie diagnostică cu biopsie Toracotomie cu țel diagnostic** Examen morfologic al materialului preluat <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> PET CT

Caseta 14. Studii de laborator

1. prezența anemiei hemolitice autoimune, hipercalcemiei, hipoglicemiei, hipercoagulabilității, trombocitozei
2. acidul hialuronic poate fi crescut în special la pacienții cu mezoteliom epithelial
3. mesomark este un test ELISA care măsoară concentrația în sânge a unui marker pentru mezoteliom denumit proteina solubilă legată de mesotelin al cărui nivel seric este crescut la acești pacienți
4. mesomark este un test folosit pentru diagnosticul mezoteliomului, monitorizarea progresiei bolii, screening-ul pacienților expuși la azbest în evidențierea precoce a bolii

Caseta 15. Studii imagistice [II, A]

- **Radiografia toracică** este examinarea inițială de screening. Cea mai frecventă constatare radiologică este îngroșarea pleurală unilaterală, concentrică sub formă de placă sau nodular. Pleurezia în cantitate mică poate să nu fie observată pe radiografiile standard, iar cea în cantitate mare poate masca îngroșarea pleurală sau masele pleurale.
Tumora poate îmbraca rigid plămînul determinînd compresia parenchimului pulmonar, ridicarea diafragmului, îngustarea spațiilor intercostale și deplasarea ipsilaterală a mediastinului. Mediastinul poate fi fixat pe linia mediană sau poate fi deplasat contralateral dacă tumora este voluminoasă. Pot fi prezente plăci pleurale calcificate legate de obicei de expunerea anterioară la azbest sau opacități pulmonare solitare sau multiple, de dimensiuni mari, adesea invadînd peretele toracic sau mediastinul. Invazia peretelui toracic se constată la 20% dintre cazuri prin reacția periostală de-a lungul coastei, eroziunea sau distrucția completă a coastei. Pot fi evidențiate mase moi de-a lungul țesutului.
- **Scanarea CT** este metoda preferată pentru diagnosticarea și stadializarea bolii, oferind informații mai multe și mai bune decît radiografia toracică, deși nu furnizează un diagnostic cert. Este cea mai fidelă metodă imagistică pentru determinarea stadiului inițial și supravegherea pacienților. Se evidențiază îngroșările pleurale nodulare, îngroșarea la nivelul scizurilor și pleurezia unilaterală. Îngroșarea pleurală nodulară mai mare de 1 cm concentrică care implică suprafața pleurei mediastinale este înalt sugestivă pentru boala malignă pleurală. CT evidențiază și starea plămînului, fibroza pulmonară secundară azbestozei, metastazele pulmonare ca și răspîndirea extratoracică a tumorii.
- **PET** este folosită în aprecierea preoperatorie a extinderii tumorii, a metastazelor la distanță sau a implicării ganglionilor limfatici. Ajută la diferențierea mezoteliomului de bolile pleurale benigne. Este folosită la stadializarea și evaluarea preoperatorie ajutînd la determinarea celui mai potrivit loc de biopsie pentru a obține rezultate pozitive.
- **Teste funcționale pulmonare** sunt folosite pentru aprecierea și diagnosticul bolii pulmonare precum și pentru monitorizarea pacienților sub tratament.
- **Scintigrafia pulmonară** este folosită pentru aprecierea funcției plămînului contralateral în cazul unei rezecții chirurgicale a mezoteliomului.
- **Echografia cordului** ne oferă informații utile asupra invaziei miocardului sau a pericardului.
- **Toracenteza** este primul gest diagnostic deoarece majoritatea pacienților prezintă pleurezie. Tipic aceasta este exudativă și poate fi hemoragică. Nivelele de acid hialuronic din lichidul pleural mai mari de 0.8 mg/ml stabilesc diagnosticul de mezoteliom. Se constată o concentrație a proteinelor de peste 3.4 g/dl, a LDH crescute iar concentrația glucozei este variabilă. Citologia este adesea negativă.
- **Biopsia percutană pleurală efectuată sub ghidaj CT sau echografic** are o sensibilitate limitată în diagnosticul mezoteliomului, deoarece materialul recoltat este prea mic pentru o evaluare histologică corectă. Complicațiile care apar sunt pneumotorax, însămîntarea la nivelul traiectului acului, sîngerare, febră. Se poate folosi radioterapia pentru a preveni creșterea tumorii de-a lungul traiectului acului.
- **Toracosopia** este cea mai bună metodă pentru a obține un diagnostic prompt, pentru stadializarea bolii și pentru tratamentul inițial. Avantajele față de chirurgia deschisă sunt durere, morbiditate și mortalitate postoperatorie scăzute. Se poate efectua biopsia pulmonară pentru a determina prezența fibrelor de azbest. Pentru a preveni însămîntarea de-a lungul troacarelor se folosește radioterapia la nivelul porturilor. Permite biopsia pleurală directă și drenajul lichidului pleural, talcajul intrapleural.
- **Mediastinoscopia cervicală** este folosită pentru pacienții cu mezoteliom pleural malign candidați la chirurgie evidențind afectarea ganglionilor limfatici mediastinali.

Caseta 16. Principii de diagnosticare a MPM

- A. Diagnosticul definitiv al MPM asupra speciemenelor citologice de efuziune
1. Citologia efuziunii pentru diagnosticul definitiv al MPM rămâne un subiect controversat și în general nu este recomandat [IV, C].
 2. Dacă citologia efuziunii este cert malignă, diagnosticul poate fi suspectat, dar se recomandă confirmarea prin biopsie, dacă este posibil [A, fără nivel de evidență].
Imunohistochimie este de neprețuit pentru a caracteriza natura celulelor efuziunii atipice [A, fără nivel de probă].
- B. Diagnosticul definitiv al MPM se va efectua în baza probelor de biopsie tisulară
1. Recunoașterea invaziei de țesut este necesară pentru diagnosticul definitiv al MPM [IV, A].
 2. Probele de biopsie țintite facilitează diagnosticul definitiv. Probele chirurgicale sunt preferate pentru diagnostic [IV, A].
 3. În toate cazurile de MPM [IV, A] trebuie stabilit un diagnostic important subtip (epitelioid, bifazic, sarcomatoid).
- C. Imunohistochimie (IHC) în diagnosticul MPM
1. IHC este recomandată pentru toate diagnozele primare ale MPM [IV, A].
 2. Trebuie utilizate cel puțin doi markeri "mezoteliali" și cel puțin doi markeri "adeno-carcinom" [V, A].
 3. MPM sarcomatoidă adesea nu exprimă markeri obișnuiți "mezoteliali" [IV, A].

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial**Tabelul 2. Diagnosticul diferențial între exudat și transudat**

criteriile	exudat	transudat
Debutul bolii	Acut	Lent
Prezența durerii la nivelul toracelui la debut	Caracteristic	Nu este caracteristic
Creșterea temperaturii corpului	Caracteristic	Nu este caracteristic
Aspectul lichidului pleural	Turbure, transparența redusă, intens galben în cazul exudatului seros sau serofibrinos, de culoare verzuie în cazul exudatului purulent, hemoragic, uneori cu miros neplăcut sau putred	Transparent, ușor gălbui, uneori incolor, fără miros
Conținutul proteinelor	>30 g/l	< 20g/l
Raport proteine în lichid pleural/proteine în ser sanguin	>0,5	<0,5
LDH	>200 un/l	<200 un/l
Glucosa	<3,33 mmol/l	>3,33 mmol/l
Densitatea	>1018 g/l	<1015 g/l

Proba Rivalt*	Pozitivă	Negativă
Numărul de leucocite în lichid pleural	$>1 \cdot 10^9/l$	$<1 \cdot 10^9/l$
Citologia sedimentului	Predominarea leucocitoză neutrofilică	Cantitatea mică de mezoteliu
Datelor de laborator caracteristice pentru proces inflamator (creșterea VSH, „sindrom biochimic al inflamației”**)	Sunt caracteristice și sunt evidente	Nu sunt caracteristice, uneori sunt prezente slab pronunțate

Notă: **Proba Rivalt* – proba determinării prezenței proteinelor în lichidul pleural: apa în vas din sticlă se acidifică cu 2-3 picături de acid acetic 80%; în soluție obținută lent, cu picătura se introduce lichid pleural examinat; în cazul exudatului după picurarea lichidului pleural apare o urmă sub formă de fum de țigară, ceea ce nu este prezent în cazul transudatului

***Sindrom biochimic al inflamației* – creșterea în sânge conținutului de fibrină, acizilor sialici, haptoglobinei – indicatorilor nespecifici procesului inflamator

Tabelul 3. Diagnosticul diferențial

Mezoteliom pleural	Empiem pleural	Pleurezie metastatică	Neuralgie intercostală, neuromiozită intercostală	Pleurezie exudativă parapneumonică	Pleurezie pe fon de TBC	
					alergică	perifocală
<p>durerea lent progresantă în torace fără acutizare la mișcări respiratorii</p> <p>tuse seacă în pusee, dispnee progresantă, scădere ponderală</p> <p>sindrom venă cavă superioară (edem al feței și regiunii cervicale, dilatarea venelor părții superioare a corpului)</p> <p>datele CT caracteristice: îngroșarea pleurei cu suprafața internă nodulară, uneori sunt prezenți noduli tumorali în pulmoni</p> <p>lichid pleural gălbui sau serohemoragic, prezintă toate caracteristicile exudatului¹, nivelul glucozei scăzut, pH scăzut, cantitatea mărită de acid hialuronic, vâscozitatea crescută,</p>	<p>dureri intense în torace, dispnee</p> <p>febră 39-40°, frisoane, transpirații</p> <p>edemarea țesuturilor moi a hemitoracelui de partea afectată</p> <p>simptoame caracteristice intoxicației foarte pronunțate – cefalee, anorexie, mialgii, astenie, artralгии</p> <p>tendința spre închistare</p> <p>în sângele periferic leucocitoză cu deviere în stânga, creșterea considerabilă VSH, granulație toxică a neutrofilelor</p> <p>exudat purulent, conținut celular caracterizat prin leucocitoză neutrofilică (>85% din celule; >100000 în mm³), nivelul</p>	<p>evoluție lentă a pleureziei și a simptoamelor clinice (anorexie, fatigabilitate, astenie, dispnee, tuse cu expectorații uneori sanguinolente, pierdere ponderală)</p> <p>volumul considerabil de lichid pleural >1000ml și acumulare rapidă după pleurocenteză</p> <p>depistarea prin CT sau examen radiologic (după evacuarea lichidului pleural) datelor sugestive pentru cancer bronhogen, mărirea ganglionilor limfatici mediastinali, afectarea metastatică a pulmonilor</p> <p>caracterul hemoragic al exudatului, în cazul limfomului malign se poate determina chilotorace</p>	<p>durerea violentă legată de schimbarea poziției corpului</p> <p>la palparea spațiilor intercostale apare durere intensă violentă</p> <p>nu sunt date radiologice de afectare a pleurei sau organelor toracice</p> <p>lipsa pleureziei</p> <p>nu este caracteristică creșterea VSH</p> <p>nu este caracteristică creșterea temperaturii corpului</p> <p>auscultativ nu se determină crepitații pleurale</p>	<p>debut acut cu dureri intense la nivelul toracelui, temperatura crescută a corpului</p> <p>preponderent se întâlnesc pe dreapta</p> <p>se dezvoltă pe fon de pneumonie diagnosticată</p> <p>radiologic se determină focar în parenchim pulmonar</p> <p>în sânge periferic se determină leucocitoză evidentă cu creșterea VSH >50mm/h</p> <p>efect pozitiv rapid în cazul antibioticoterapiei adecvate</p> <p>în lichidul pleural este prezent agentul patogen care poate fi înșămânțare</p>	<p>debut cu dureri în torace, febră, acumulare rapidă a exudatului, dispnee pronunțată</p> <p>dinamica pozitivă rapidă (exudat se resoarbe în decurs de 1 lună)</p> <p>sensibilitatea crescută la tuberculină</p> <p>în sânge periferic eozinofilie și mărirea VSH</p> <p>exudat preponderent seros (în stadii incipiente poate fi serohemoragic), cu conținut crescut de limfocite, uneori eozinofile</p> <p>deseori se asociază cu poliartrită, eritem nodular</p> <p>lipsa micobacteriilor în exudat</p>	<p>evoluție lentă, deseori recidivantă</p> <p>formarea numeroaselor aderențe fibroase în perioada resorbției</p> <p>caracter seros al exudatului cu conținut crescut de limfocite și lizocim</p> <p>lipsa micobacteriilor în exudat</p> <p>prezența afectării tuberculoase a pulmonilor (de focar, infiltrativă, cavernoasă), diagnosticată radiologic</p> <p>probe tuberculice evidente pozitive</p>

<p>conținutul mărit de limfocite și celule mezoteliale în sediment, celule neoplazice</p>	<p>scăzut de glucoză <1,6 mmol/l; lipsa fibrinogenului (chiag nu se formează), nivel crescut de LDH(>5,5 mmol/l/h), nivel scăzut de LDH₁ (<20%), nivel crescut de LDH₅ (>30%), pH <7,2</p> <p>la însămânțare se determină agent patogen : culturi de streptococ, stafilococ patogen, deseori bacterii anaerobe)</p>	<p>corespunderea lichidului pleural tuturor caracteristicilor exudatului¹ cu nivel scăzut de glucoză²</p> <p>depistarea în lichid pleural celulelor neoplazice³</p>				
---	--	--	--	--	--	--

Notă: ¹ caracteristicile exudatului sunt expuse în tabelul 2

² cu cât este mai scăzut nivelul glucozei în exudat, cu atât mai nefavorabil și rezervat este prognosticul pacientului

³ se recomandă efectuarea mai multor probe lichidului pleural, pentru obținerea rezultatelor mai precise

Diagnosticul diferențial definitiv poate fi efectuat doar după obținerea confirmării morfologice!

C.2.4.5. Tratamentul

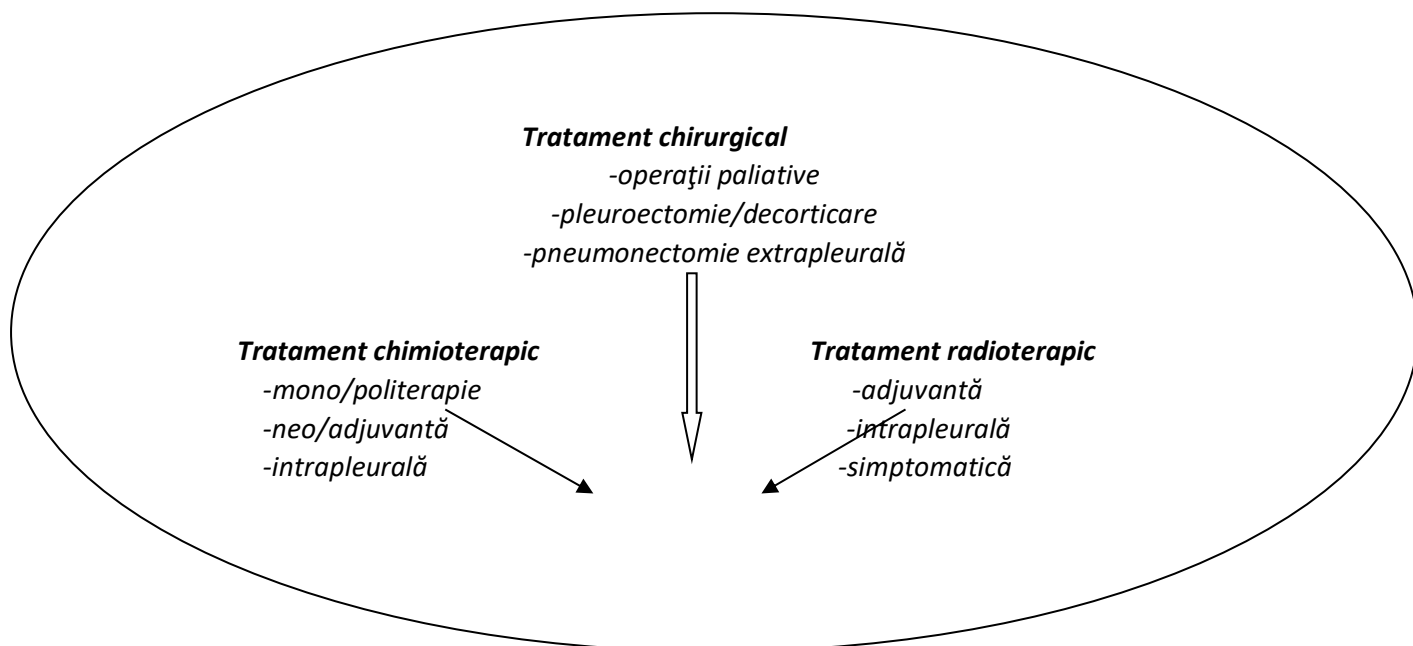
Aprecierea tacticii de tratament depinde de localizarea și răspândirea procesului, starea generală a pacientului, acordul informat al pacientului.

Caseta 17. Principii generale

Măsurile terapeutice includ:

- 1) Terapia antalgică
- 2) Tratament chirurgical
- 3) Tratament radioterapic
- 4) Tratament chimioterapic
- 5) Tratament de susținere: evacuarea exudatului, creșterea reactivității organismului, terapia imunomodulatoare, dezintoxicare, corectarea dereglărilor metabolismului proteic

Schema 1. Tratamentului tumorilor maligne ale pleurei



Notă: Mediana de supraviețuire fără tratament constituie 6 - 8 luni

Tabelul 4. Strategia terapeutică în funcție de stadiul bolii

Stadiile I, II	Stadiile III, IV
Terapia antalgică	Tratament simptomatic, drenajul pleural
Tratament chirurgical în volum de pneumectomie extrapleurală cu rezecția pericardului, rezecția diafragmului, linfodisecție mediastinală	Rezecția chirurgicală paliativă la pacienți selectați
RT adjuvantă	RT paliativă
Chimioterapie adjuvantă, intrapleurală	Chimioterapie paliativă

C.2.4.5.1. Terapia analgezică

Caseta 18. Parametrii principali în aprecierea sindromului algic.

1. Localizarea durerii
2. Mecanismul apariției durerii
3. Starea generală fizică și psihică a pacientului
4. Accesibilitatea și utilitatea metodelor de cupare a sindromului algic

Tabelul 5. Metodele de evaluare a intensității sindromului algic.

metoda	gradație	utilizarea
Gradație cu cinci cifre	0 - nu este durere 1 – durere slabă (doare un pic) 2 – durere moderată (doare) 3 – durere puternică (doare mult) 4 – durere insuportabilă	Se utilizează în evaluarea în condiții obișnuite
Gradație calitativă verbală	0....5....10 Nu este durere durere insuportabilă (pacientul apreciază)	Se utilizează în evaluarea în condiții obișnuite
Gradație analogă vizuală (o linie de 10 cm, sau o riglă flexibilă)	Nu este durere durere insuportabilă	Se utilizează în evaluarea în condiții obișnuite; se poate folosi în cazul aprecierii durerii la copii după 6 ani
Parametrii comportamentali, psihologici, involuntari (nu sunt specifici, doar confirmă prezența dereglărilor)	Paloarea tenului, tahicardie, lăcrimație, transpirații, hipertensie, expresia feței suferindă, disconcordanța respirației, tonul ridicat a vocii, gemăt	În cazul investigării pacienților inconștienți, în stare de sopor, bolnavilor critici, pacienților cu autism
Evaluarea funcțiilor de importanță vitală a pacientului	Conform principiilor generale, este important, dacă pacientul poate controla funcții voluntare (tuse, inspir adânc)	În corelație cu evaluare subiectivă la toți pacienți

Caseta 19. Principii generale alegerii remediului în terapia sindromului algic.

1. Posibilitatea obținerii efectului clinic clar în cazul administrării unice la majoritatea pacienților
2. Apariția rapidă a efectului
3. Manevrabilitatea și reversibilitatea efectului
4. Posibilitatea administrării parenterale, sublinguale sau la necesitate locale cu obținerea unui efect fără acțiunea rezorbtivă
5. Probabilitatea minimală de apariție a efectelor nedorite sau interacțiunii nedorite cu alte preparate medicamentoase
6. Eficacitatea economică

Tabelul 6. Schema în trepte cupării sindromului algic.

pașii	Remedii adjuvante, grupe de preparate
I	1) Analgezice neopioide 2) Antiinflamatoare nesteroidiene
II	1) Analgezice neopioide 2) Antiinflamatoare nesteroidiene } + 3) Analgezici de acțiune centrală
IIIa	1) Analgezice opioide slabe sau medii
IIIb	1) Analgezice opioide puternice 2) Neuroleptice 3) Antidepresante
IV	1) Denervarea regională 2) Blocaj regional

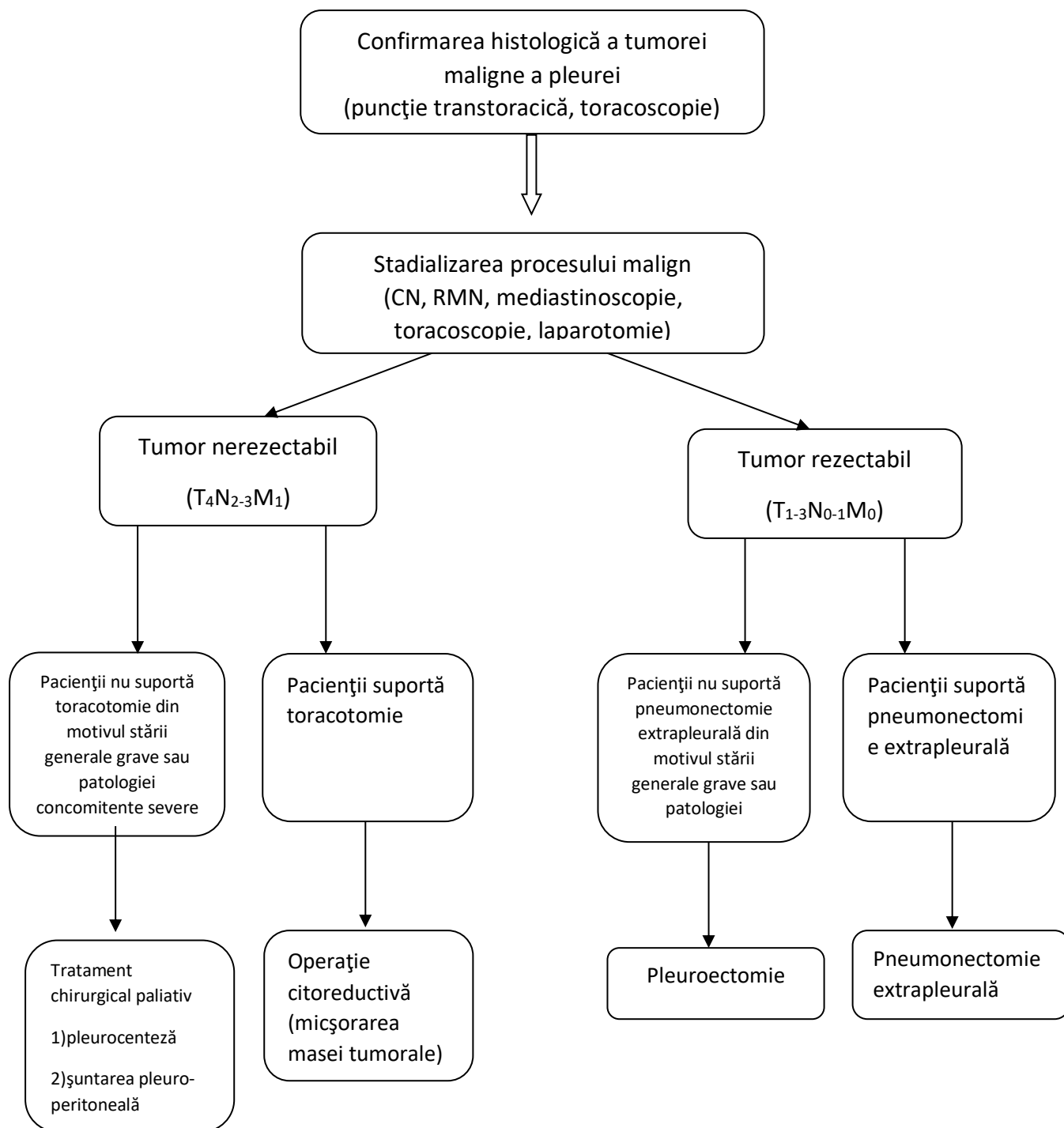
Caseta 20. Recomandări pentru schema în trepte tratamentului sindromului algic.

1. Administrarea analgezicelor la oră și nu la dorința pacientului
2. Administrarea preparatelor neopioide și opioide în creștere (de la mai slabe la mai puternice)
3. Evidența strictă a dozei și regimului de administrare
4. Administrarea perioadei maximal posibile analgezicelor orale
5. Profilaxia efectelor secundare analgezicelor neopioide și opioide
6. Da e se obține de la administrarea placebo în lipsa posibilității susținerii psihoterapeutice adecvate

C.2.4.5.2. Tratamentul chirurgical

Excizia chirurgicală reprezintă unica posibilitate terapeutică pentru tratamentul patologiilor maligne ale pleurei. 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 răspândirii procesului tumoral, sau stării generale a pacientului.

Schema 2. Algoritmul alegerii tacticii chirurgicale în tumorile maligne ale pleurei.



C.2.4.5.3. 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 patologie concomitentă severă – în instituțiile republicane de profil (Spitalul Clinic Republican, Dispensar Cardiologic, etc.)

C.2.4.5.4. *Procedee chirurgicale*

Caseta 21. Procedee chirurgicale

Rezecția chirurgicală completă - este tratamentul cel mai eficace al tumorilor maligne ale pleurei. Totuși această rezecție cu margini histologice negative este rareori realizată, astfel încât tratamentul chirurgical este asociat cu celelalte modalități terapeutice

Toracosopia - are scop *diagnostic*, prin obținerea **biopsiilor pleurale** și *terapeutic* prin **drenarea lichidului pleural, liza aderențelor pleurale, pleurodeză cu talc sau bleomicină** pentru ameliorarea dispeneei.

Pleurodeza nu crește perioada de supraviețuire, fiind preferată la pacienții cu comorbidități asociate sau în stadiul avansat al bolii, când beneficiază de chimioterapie.

Șuntul pleuro-peritoneal - este folosit la pacienții cu plămân blocat sau la care a eșuat pleurodeza chimică, chimioterapie sau radioterapie.

Pleurectomia parietală limitată – constă în îndepărtarea parțială a pleurei parietale pentru a preveni reacumularea lichidului pleural. Se asociază cu instilarea de citostatice intrapleurale sau cu talcaj pentru pleurodeză. Se poate efectua toracoscopic sau prin toracotomie.

Pleurectomia/decorticarea - se efectuează prin toracotomie și constă în îndepărtarea pleurei parietale și decorticarea pleurală viscerală cu păstrarea plămânului ipsilateral. Determină ameliorarea simptomelor datorate pleureziei, a discomfortului cauzat de tumora și a durerii produse de tumora invazivă. Dezavantajele acestei metode sunt incapacitatea de a îndepărta în totalitate tumora din scizurile pulmonare, limitarea radioterapiei postoperatorii datorită prezenței plămânului, recurența locală ce necesită terapie neoadjuvantă.

Poate fi asociată cu radioterapie neoadjuvantă care ar permite pacienților cu stare cardio-pulmonară mai puțin favorabilă să suporte intervenția chirurgicală, dar există riscul pneumonitei radice și a pericarditei sau stricturilor esofagiene. Durata de supraviețuire medie după pleurectomie/decorticare este de 9-20 de luni. Rata mortalității este de 2%.

Pneumectomia extrapleurală - este cea mai agresivă intervenție chirurgicală fiind cea mai citoreductivă procedură și singura cu supraviețuitori pe termen lung. Presupune rezecția în bloc a pleurei parietale și viscerele împreună cu plămânul afectat, a ganglionilor limfatici mediastinali, a diafragmului și a pericardului.

Reconstrucția diafragmului pentru a preveni migrarea organelor abdominale în torace și a pericardului pentru a proteja cordul se realizează cu plasa Gore-Tex sau Marlex. Prin îndepărtarea plămânului se poate administra o doză mai mare de radioterapie.

Dezavantajele pneumectomiei sunt următoarele: rezerva fiziologică mai mare necesară, incidența ridicată a

Caseta 22. Contraindicațiile intervenției chirurgicale sunt următoarele:

- metastazele ganglionare la distanță N₃
- boala nelocalizată, extensivă și cu invazie a peretelui toracic
- functia hepatică și renală afectată
- comorbidități asociate semnificative
- metastaze la distanță
- tumorile local avansate T₄

C.2.4.5.5. Conduita postoperatorie

Caseta 23. Conduita postoperatorie.

- Administrarea preparatelor analgezice și H1-antihistaminice (Sol. Metamizolum 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).
- Tranfuzii de preparatele sîngelui (PPC, CE) la necesitate în dependență de volumul intervenției chirurgicale efectuate și volumul pierderilor sanguine în timpul intervenției
- Prelungirea tratamentului analgezic mai mult de 72 ore se hotărăște individual, conform intensității manifestării sindromului algic.
- Indicarea profilactică (conform Regulamentului intern al Instituției în dependență de flora în secția chirurgicală respectivă) sau curativă (în caz că preoperator au fost stabilite manifestări inflamatorii) se indică tratament antibacterian (Cefazolinum 1,0 de 3 ori în 24 ore sau alt antibiotic, 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 medicului oncolog raional cu control la Institutul Oncologic
- Indicarea tratamentului specific în cazul patologiilor asociate

C.2.4.5.6. Tratament chimioterapic

Caseta 24. Indicații pentru chimioterapie în cazul Tumorilor maligne ale pleurei.

1. Boala avansată
2. Boala recidivantă
3. În calitate de tratament adjuvant
4. În caz de pleurazie – administrare intrapleurală

Caseta 25. 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 26. Aspecte tactice ale tratamentului medical al tumorilor maligne ale pleurei.

- Inițial vor fi evaluate cel puțin 2 cicluri de tratament
- Tratamentul medical va fi întrerupt după primul ciclu numai în caz de apariție a simptomelor evidente de avansare a maladiei.
- La pacienții cu boală limitată concomitent sau secvențial cu chimioterapia la etapa optimă în dependență de eficacitatea tratamentului se va asocia tratamentul radiant.
- În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceleiași 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.
- 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.

Tabelul 7. Selectarea chimioterapiei în Tumorile maligne ale pleurei.

nr.d/o	schema	protocolul	doza/zi	mod de administrare	zile	interval între cure
1	AP	Doxorubicinum Cisplatinum	60-90 mg/m ² 60-120 mg/m ²	i/v perf.	1 zi 1 zi	fiecare 3-4 săptămâni
2	CAP	Ciclofosfamidum Doxorubicinum Cisplatinum	500 mg/m ² 50 mg/m ² 80 mg/m ²	i/v i/v perf.	1 zi 1 zi 1 zi	fiecare 3-4 săptămâni
3	GP	Gemcetabinum Cisplatinum	1000 mg/m ² 100 mg/m ²	i/v perf.	1,8,15 zi 1 zi	fiecare 4 săptămâni
4	GC	Gemcetabinum Carboplatinum	1000 mg/m ² AUC 5	i/v i/v	1,8,15 zi 1 zi	fiecare 4 săptămâni
5	PC	Pemetrexedum Cisplatinum (sau Carboplatinum)	500 mg/m ² 75 mg/m ² (AUC 5)	i/v perf. i/v	1 zi 1 zi 1 zi	fiecare 3 săptămâni
		Acidum folicum	350-1000 mg	p/o	zilnic	o săptămână pînă la tratament
		Ciancobolaminum	1000μg	i/m	zilnic	1-2 săptămâni pînă la tratament
6	RC	Raltitrexed*	3 mg/m ²	i/v	1 zi	fiecare 3 săptămâni
		Cisplatinum	80 mg/m ²	perf.	1,8 zi	
7	IPM	Irinotecanum Cisplatinum Mitomicin C*	100 mg/m ² 40 mg/m ² 6 mg/m ²	i/v perf. i/v	1, 15 zi 1, 15 zi 1 zi	fiecare 4 săptămâni
8	CAD	Ciclofosfamidum Doxorubicinum Dacarbazinum	500 mg/m ² 50 mg/m ² 400 mg/m ²	i/v i/v i/v	1 zi 1 zi 1,2 zi	fiecare 3-4 săptămâni
9	MVP	Mitomicin C*	8 mg/m ²	i/v	1 zi	fiecare 3 săptămâni
		Vinblastinum	6 mg/m ²	i/v	1 zi	
		Cisplatinum	50 mg/m ²	perf.	1 zi	

Caseta 27. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice.

Cisplatinum – se va administra pe fon de hiperhidratare (prehidratare – pînă la 1l de Sol. clorură de sodiu 0,9%, posthidratare – pînă la 1l de clorură de sodiu 0,9%) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) și corticosteroizi.

Gemcetabinum – se va administra în 250 ml clorură de sodiu 0,9% timp de 30 min. Cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT3) și glucocorticosteroizi.

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.

Caseta 28. 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

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

C.2.4.5.7. Tratament radioterapic

Caseta 29. 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 30. Radioterapia în Tumorile maligne ale pleurei.

RT adjuvantă – se indică după etapa chirurgicală. Înlăturarea pulmonului permite administrarea dozelor mari de radiații, ceea ce la rîndul său duce la scăderea ratei recidivelor.

RT simptomatică – asigură diminuarea temporară a sindromului algic

Caseta 31. 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, răspunzînd la întrebările și explicarea în detaliu
- planificarea etapelor următoare de tratament (chimioterapia, al doilea sau al treilea timp de iradiere, consultații de supraveghere)

Caseta 32. Contraindicații pentru tratamentul radioterapic în Tumorile maligne ale pleurei.

1. Legate de maladia de bază

- hemoptizie
- manifestările clinice (febră, tusea, inflamație paratumorală, etc).

2. Legate de răspândirea 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

Caseta 33. 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 34. Dispozitive utilizate pentru RT

1. TERAGAM
2. TERABALT cu sursa radioactivă Co⁶⁰ cu energia 1,25 mev
3. Accelerator „Linac” foton cu energia 6mev.

Caseta 35. RT poate fi luată în considerare în următoarele cazuri

- Pentru ameliorarea durerii legate de creșterea tumorii, RT poate fi considerat [II, A].
- Utilizarea RT pentru prevenirea creșterii tractului de drenare nu este utilă [III, A].
- RT poate fi administrat într-un cadru adjuvant după operație sau chemo-chirurgie pentru a reduce rata de eșec local. Cu toate acestea, nu există date disponibile pentru utilizarea sa ca tratament standard [II, A].
- Atunci când se aplică ChT postoperator, trebuie respectate restricții pentru a evita toxicitatea organelor vecine și ar trebui folosite tehnici speciale de minimalizare a țesuturilor traumatizate [II, A]

C.2.4.6. *Supravegherea și dispensarizarea*

Caseta 36. Metodele de evaluare a eficienței tratamentului anticanceros.

- subiective
- fizicale (vizuală, palpare, 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. Urmărirea pacienților cu tumorile maligne ale pleurei

În procesul tratamentului specific medical pacienții vor fi supravegheați în policlinica și staționarul IMSP IO cu efectuarea investigațiilor și procedurilor terapeutice necesare. Urmărirea optimă postterapeutică a pacienților cu mezoteliom pleural malign 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.

Dispensarizarea la nivel convenit, 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 40. 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 41. Frecvența controlului pacienților aflați la dispensarizare.

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

- 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 42. 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

C.2.5. Complicațiile.

Caseta 43. Clasificarea complicațiilor.

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

Caseta 44. Complicațiile legate de patologia de bază

- Hemoragie
- Pleurezie recidivantă
- Anemie
- Disfagie
- Sindrom venei cave superioare
- Sindrom Horner
- Compresie cardiacă
- Insuficiența respiratorie
- TEAP

Caseta 45. Complicațiile legate de tratament chirurgical

1. Complicații sistemice

- *Febră* - hipertermia simpatogenică în primele zile
- *Tahicardia* – răspuns la agresiune chirurgicală
- *Algiile*
- *Dereglări cardio-vasculare* (hipovolemie, dereglările ritmului cardiac, hipotonie, hipertonie, stenocardie, embolia arterei pulmonare, tromboza venelor profunde)
- *Dereglările renale* – cauzate de excreția produselor de degradare a proteinelor
- *Atonia stomacului și intestinului* – în rezultatul lezării trunchiurilor nervoase
- *Dereglările drenării limfatice* – în rezultatul lezării ducturilor limfatice centrale
- *Pneumoniile*
- *Insuficiența respiratorie*
- *Insuficiența cardiacă*
- *TEAP*

2. Complicațiile locale

- *Pierderi aeriene postoperatorii* – pneumotorace
- *Hemoragiile*
- *Insuficiența bontului bronșic*
- *Fistula bronho-pleurală*
- *Aritmii supraventriculare*
- *Afectarea funcției diafragmului* – rezultat lezării nervului frenic
- *Empiem pleural*
- *Chilotorax*
- *Hernii diafragmale postoperatorii*

Caseta 46. Complicațiile tratamentului radiant.

1. Precoce:

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

2. Tardive:

- fibroză postradiantă

C.2.6. Prognosticul

Caseta 47. Factorii prognostici Tabelul [II,A]

1. Stadiul bolii
2. Vârsta pacientului
3. Dimensiunile tumorii
4. Răspunde sau nu tumora la tratament administrat
5. Starea de sănătate (prezența patologiilor concomitente)
6. Cantitatea de lichid pleural ce se acumulează în cavitatea pleurală
7. Tumora depistată este primară sau recidivantă

C.2.7. 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>Dispozitive medicale:</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 de laborator; • medic funcționist; • medic radiomagist; • medic imagist USG. • medic citolog • endoscopist • asistente medicale. <p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cabinet radiologic cu echipament; • fibrobronhoscop • electrocardiograf; • Ultasonograf; <p>Laboratoare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteine, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei. • laborator citologic • laborator bacteriologic <p>Medicamente și consumabile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soluțiile antiseptice: Alcool etilic, Polividon-iod 10%, Furacilinum - 0,02% -500ml. etc. • Sol. Lidocainum 2% - 2ml N 4 • Sol.NaCl 0,9% - 200ml • Analgezice opioide (Sol.Morphinum 1%-1ml, Sol.Trimeperidinum 2%-1ml, Omnopon 2%-1ml) • Analgezice neopioide (Sol. Metamizolum natrium 50% - 2ml, Sol. Difenhidraminum 1%, Sol.Metamizolum natrium+ Pitofenonum+ Fenpiverini bromidum – 5ml .) • Preparate antibacteriene în asortiment, pentru utilizare conform datelor antibioticogramei • Tifon steril și bumbac steril. • Emplastru. • Instrumente pentru pansament (pense, foarfece etc.). • Mănuși de cauciuc sterile pentru personalul medical. • Set pentru puncție pleurală (ac, seringă 20ml, lame pentru amprente, eprubete sterile pentru colectarea lichidului pleural)

	<ul style="list-style-type: none"> • Seringi 10,0 N 2
D3. Instituțiile de asistență medicală specializată ambulatorie (CCD IMSP Institutul Oncologic)	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog pulmonolog; • medic radiomagist; • medic imagist (USG) • medic morfolog; • medic citolog. • medic funcționist • medic de laborator; • asistente medicale.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf; • Ultrasonograf inclusiv dotat cu Doppler • fibrobronhoscop; • lame pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice; • seringi și ace sterile pentru preluarea biopsiilor
	Laboratoare: <ul style="list-style-type: none"> • Cabinet radiologic cu echipament, inclusiv dotat cu mamograf; • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteine, bilirubina, ureea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei; • laborator citologic; • laborator patomorfologic;
	Medicamente și consumabile: <ul style="list-style-type: none"> • Soluțiile antiseptice: Alcool etilic, Polividon-iod 10%, Furacilinum - 0,02%-500ml. etc. • Sol. Lidocainum 2% - 2ml N 4 • Sol.NaCl 0,9% - 200ml • Analgezice opioide (Sol.Morphinum 1%-1ml, Sol.Trimeperidinum 2%-1ml, Omnopon 2%-1ml) • Analgezice neopioide (Sol. Metamizolum natrium 50% - 2ml, Sol. Difenhidraminum 1%, Sol.Metamizolum natrium+ Pitofenonum+ Fenpiverini bromidum – 5ml .) • Preparate antibacteriene în asortiment, pentru utilizare conform datelor antibioticogramei • Tifon steril și bumbac steril. • Emplastru. • Instrumente pentru pansament (pense, foarfece etc.). • Mănuși de cauciuc sterile pentru personalul medical. • Set pentru puncție pleurală (ac, seringă 20ml, lame pentru amprente, eprubete sterile pentru colectarea lichidului pleural) • Seringi 10ml N 2.
D4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secția chirurgie	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog (pulmonolog chirurg); • medic anesteziolog; • asistente medicale, • medic de laborator; • medic funcționist;

toracică, secția chimioterapie), secția radioterapie	<ul style="list-style-type: none"> • medic radioimagist; • medic radioterapeut; • medic chimioterapeut; • medic imagist; • medic bacteriolog; • medic morfolog; • medic citolog.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf; • fibrobronhoscop • toracoscop • lame pentru pregătirea frotiurilor pentru investigații citologice; • seringi și ace sterile pentru preluarea biopsiei • aparate pentru radioterapie
	Laboratoare: <ul style="list-style-type: none"> • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu utilaj pentru USG inclusiv cu Doppler; • cabinet radiologic, • laborator bacteriologic; • laborator patomorfologic inclusiv dotat cu utilaj pentru investigație morfopatologică urgentă și după includerea în parafină; • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocite, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteine, bilirubina, urea, ALT, AST, fosfataza alcalină, glucoza sângelui, ionograma (K, Ca, Mg)), indicilor coagulogramei • laborator citologic; • blocul chirurgical dotat cu instrumente și utilaj pentru efectuarea intervențiilor chirurgicale în oncologie (instrumente standard + electrocoagulator);
	Medicamente și consumabile: <ul style="list-style-type: none"> • Analgezice opioide (Sol.Morphinum 1%-1ml, Sol.Trimeperidinum 2%-1ml, Omnopon 2%-1ml, Tramadolium 100mg-2ml) • Analgezice neopioide (Sol. Metamizolum natrium 50%-2ml, Sol. Difenhidramină 1%-1ml) • Preparate antibacteriale în asortiment, pentru utilizare conform datelor antibioticogramei • Soluțiile antiseptice: Alcool etilic, Polividon-iod 10%, Furacilinum 0,02%-500ml. etc. • Sol. Lidocainum 2% - 2ml N 4 • Sol.NaCl 0,9% - 200ml • Tifon și bumbac (sterile). • 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 diagnosticării tumorilor maligne ale pleurei	1.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de MPM, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național - Tumorile maligne ale pleurei. (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 tumorilor maligne ale pleurei; și a fost efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național Tumorile maligne ale pleurei 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 tumorile maligne ale pleurei.	2.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de tumora malignă ale pleurei, cărora li s-a evaluat riscul de deces de către medicul oncolog, conform recomandărilor protocolului clinic Tumorile maligne ale pleurei. (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de tumora malignă ale pleurei, cărora li s-a evaluat riscul de deces de către medicul oncolog, conform recomandărilor protocolului clinic național Tumorile maligne ale pleurei pe parcursul ultimul an x 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de tumora malignă ale pleurei de pe lista medicului oncolog pe parcursul ultimului an.
3.	Implementarea screening-ului radiologic persoanelor de la 35 ani până la 75 ani.	3.1. Ponderea persoanelor din grupele de risc supuse screening-ului radiologic o dată în 6 luni. (în %)	Proporția persoanelor (35-75 ani) supuse screening-ului radiologic o dată în 6 luni, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de persoane (35-75 ani), care se află la evidența medicului oncolog, pe parcursul ultimului an.
4.	Reducerea divergențelor în diagnosticul pre- și postoperator în tumorile maligne ale pleurei.	4.1. Ponderea bolnavilor cu divergențe în diagnostic în tumorile maligne ale pleurei, pe parcursul unui an. (în %)	Numărul bolnavilor cu divergențe în diagnostic în tumorile maligne ale pleurei, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de bolnavi cu tumorile maligne ale pleurei care se află la evidența oncopolmonologului la Institutul Oncologic, pe parcursul ultimului an.

ANEXE

Anexa nr.1 Ghidul pentru pacientul cu Tumora malignă a pleurei.

(ghid pentru pacient)

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu Mezoteliom pleural malign în Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor bolnave de Mezoteliom pleural malign, 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 Mezoteliom malign a pleurei
- prescrierea tratamentului pentru Mezoteliom malign
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu Mezoteliom malign a pleurei

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 Mezoteliom pleural malign și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Ce reprezintă Mezoteliom pleural malign?

Mezoteliom pleural – tumoră malignă rară, care se dezvoltă din celule mezoteliale polipotente și se caracterizează prin afectarea tuturor suprafețelor pleurei parietale și apoi celei viscerale. Mezoteliomul pleural este cea mai frecventă formă de mezoteliom iar forma sa malignă este consecința expunerii directe prelungite la fibre de azbest.

Manifestările clinice ale Mezoteliomului pleural malign:

Simptomele apar nespecific și pot fi interpretate ca alte afecțiuni, iar stabilirea dificilă a diagnosticului face ca începerea tratamentului să fie mult întârziată. De multe ori acești pacienți sunt tratați pentru alte afecțiuni, cum ar fi, de exemplu, pneumonia. De aceea, pentru a preveni această întârziere a diagnosticului, trebuie să fiți foarte atenți la toate simptomele și să le prezentați medicului, dar mai ales să îl informați că ați lucrat în mediu cu azbest.

Manifestările clinice care apar cel mai frecvent sunt: *tusea persistentă, dificultăți de înghițire, transpirații la nivelul feței, pierdere ponderală, febră, expectorații cu sânge*. Unii pacienți pot prezenta *dispnee la eforturi și chiar în repaus* din cauza îngroșării pleurei datorată răspândirii tumorii. Cu cât se îngroașă pleura mai tare cu atât va fi mai puțin posibilă expansiunea plămânilor pentru ca aceștia să funcționeze normal. Unii pacienți pot acuza *dureri toracice puternice și ale coastelor*, acest semn fiind al diseminării celulelor canceroase și extinderii tumorii.

Diagnosticarea mezoteliomului necesită investigații imagistice și biopsie. Radiografia pulmonară, CT și RMN sunt indicate pentru evidențierea bolii și dacă aceasta este prezentă, atunci se recomandă biopsie. Se face și analiza lichidului pleural în cazul în care acesta este prezent dar nu întotdeauna susține diagnosticul. În aceste condiții se recomandă să se facă biopsie pleurală. Aceasta se poate realiza prin toracoscopie, adică prin efectuarea unei mici incizii în peretele toracic și cu ajutorul unei camere de filmat introduse în cutia toracică se

vizualizează structurile afectate. Astfel se poate preleva un fragment de țesut care va fi examinat de un medic anatomopatolog.

După stabilirea diagnosticului urmează investigații prin care să se stabilească extinderea bolii și în funcție de ea, stabilirea tratamentului.

Este foarte important să anunțați medicul dumneavoastră curant despre faptul că ați lucrat în mediu cu azbest!

Tratamentul:

Tratamentul mezoteliomului pleural depinde de numeroși factori: vârsta, antecedentele patologice ale bolnavului (bolile asociate), starea generală și chiar greutatea corporală. Alți factori sunt: stadiul de extindere al tumorii și localizarea ei.

În cazul acestei boli, se poate interveni chirurgical. Prin *intervenția chirurgicală* se poate îndepărta o parte mare din plămânul afectat, chiar tot plămânul dacă este necesar dar și structuri învecinate care sunt prinse de tumoră. Extinderea intervenției chirurgicale va depinde de extinderea tumorii. Totodată, se mai recomandă *chimioterapia*. Pentru această procedură sunt folosite medicamente care distrug celulele canceroase. aceste medicamente se pot administra per oral sau intravenos. Prin sânge substanțele administrate vor ajunge la nivelul celulelor canceroase și le vor distruge. Și *radioterapia* este indicată. Pentru această procedură se folosesc raze X care pot fi aplicate din afara organismului (radioterapie externă) sau din interior (radiații interne). Radioterapia internă este realizată cu ajutorul unui tub de plastic prin care medicul poate administra și tratament medicamentos.

Anexa nr 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile pentru PCN „Tumorile maligne ale pleurei”

	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; AMS-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 tumorii a pacientului la internare	St.0-2; St.I-3; St.II-4; St.-III-5; St.IV-6; necunoscut-9
15	Efectuarea metodelor de verificare morfologică a procesului tumoral	nu - 0; da - 1; nu a fost necesar - 5; necunoscut - 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea extinderii procesului tumoral	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	Criterii de monitorizare clinică respectați	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, AMP-2; oncolog raional-3, IO-4.
36	Data externării/transferului sau decesului	(ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut - 9

Bibliografie

1. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 716–724.
2. Testa JR, Cheung M, Pei J et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022–1025.
3. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1326–1330.
4. Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2007; 110: 2248–2252.
5. Greillier L, Baas P, Welch JJ et al. Biomarkers for malignant pleural mesothelioma: current status. *Mol Diagn Ther* 2008; 12: 375–390.
6. Creaney J, Dick IM, Meniawy TM et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax* 2014; 69: 895–902.
7. van den Heuvel MM, Korse CM, Bonfrer JM, Baas P. Non-invasive diagnosis of pleural malignancies: the role of tumour markers. *Lung Cancer* 2008; 59: 350–354.
8. Churg A, Roggli VL, Galateau-Salle F et al. Tumours of the pleura: mesothelial tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds): *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC, 2004, World Health Organization Classification of Tumours 10:128–136.
9. Husain AN, Colby T, Ordonez N et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:647–667.
10. Henderson DW, Reid G, Kao SC et al. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol* 2013; 66: 847–853.
11. King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology* 2006; 49: 561–568.
12. Chiosea S, Krasinskas A, Cagle PT et al. Diagnostic importance of 9p21 homozygous deletion in malignant mesotheliomas. *Mod Pathol* 2008; 21: 742–747.
13. Butchart EG, Gibbs AR. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1990; 2:352–358.
14. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122–1128
15. Yu G.H., Baloch Z.W., Gupta P.K. Cytomorphology of metastatic mesothelioma in fine-needle aspiration specimens //Diagn. Cytopathol - 1999. – Vol. 20, № 6. - p. 328
16. Țîbîrnă Gh., Ghid Clinic de Oncologie // Chişinău,- 2003, - p.338 – 346
17. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017;