

COMPLICAȚII INFECȚIOASE ÎN CANCERUL BRONHO-PULMONAR

Pneumonia associated with lung cancer

Dr. Popescu Lia, Dr. Olimpia Nicolaescu

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“

REZUMAT

Infecțiile rămân o problemă de mare importanță în cancerul bronho-pulmonar (CBP). În România incidența CBP comparativ cu alte tipuri de tumori maligne este ridicată, cu peste 7300 de cazuri noi înregistrate anual. Pneumonia este o complicație gravă și una din principalele cauze de deces ale acestor bolnavi. Nenumărați factori predispun bolnavul canceros la complicații infecțioase: obstrucția bronșică tumorală, aspirația de material necrozat, insuficiența funcțiilor imunologice, insuficiența de organ, vârsta înaintată și comorbiditățile, tratamentul agresiv (corticosteroizi, citostatice, radioterapie) și malnutriția.

Scopul acestui studiu retrospectiv a fost de a evalua particularitățile clinice și bacteriologice ale pneumoniei asociate CBP, frecvența, modalitățile particulare de transmisie precum și importanța prognostică a acestei asocieri.

Cuvinte cheie: cancerul bronho-pulmonar, pneumonia

ABSTRACT

The course of lung cancer is frequently complicated by pulmonary infection. In Romania the incidence of lung cancer comparing with other types of malignant tumors is high, with over 7300 new cases recorded annually. Pneumonia is a serious complication and one of the main causes of death for these patients. Countless factors predispose the cancer patient to infectious complications: endobronchial obstruction or extrinsic compression of the airway by tumor, aspiration of the tumor necrosis, severe immunodeficiency, organ failure, advanced age and comorbidities, aggressive treatment (corticosteroids, cancer chemotherapy, thoracic radiation) and malnutrition.

The purpose of this retrospective study was to assess the clinical and bacteriological traits of the pneumonia associated with lung cancer, the frequency, the characteristic ways of transmission and also the prognosis of this association.

Key words: lung cancer, pneumonia

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a determina semnificația infecțiilor bronho-pleuro-pulmonare ce complică evoluția naturală a CBP, au fost luați în studiu în Clinica de Pneumoftiziologie a spitalului „Dr. Victor Babeș“, în perioada 1.01.2007 – 31.12.2009, pe baza foilor de observație și a documentelor anexate, un număr de 433 de bolnavi cu CBP, dintre care 387 cu tumori primitive pulmonare și 46 cu tumori secundare. Dintre aceștia au prezentat infecții bronho-pleuro-pulmonare 75 de bolnavi (17%), 72 cu cancer primitiv (18,3%) și 3 (6,5%) cu metastaze. Pentru

toți bolnavii incluși în lot s-au efectuat radiografii pulmonare, 66 dintre bolnavi au fost examinați endobronșic, endoscopia fiind urmată de examinarea citologică a aspiratelor și broșajelor bronșice, iar pentru 56 dintre bolnavi și de biopsie bronșică. Pentru 9 dintre pacienți a fost contraindicată bronhoscopia datorită vârstei înaintate și afecțiunilor grave asociate: cardiace, cerebrale, insuficiență respiratorie. Diagnosticul de infecție pulmonară a fost confirmat bacteriologic la 34 de bolnavi. Prelucrarea sputei și a produselor patologice obținute prin bronhoscopie s-a făcut în laboratorul de bacteriologie prin colorație Gram și culturi pe medii aerobe cu

Adresa de corespondență:

Dr. Popescu Lia, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, București

TABELUL 1. Repartiția bolnavilor cu cancer bronhopulmonar complicat cu infecții bronho-pleuro-pulmonare în funcție de sex, vârstă și formă histologică

Tip histologic	Sex		Vârstă		
	Feminin	Masculin	Minimă	Maximă	Medie
CE	1	27	41	91	65
AK	7	4	41	73	57
CCM	2	2	51	80	66
CCm	1	8	53	77	65
Metastaze	2	1	38	88	68
TM neconfirmate histopatologic	4	16	54	77	65

teste de susceptibilitate antibacteriană înainte de administrarea tratamentului antibiotic.

Din lotul de 75 de pacienți cu CBP complicat cu pneumonii bărbații au constituit majoritatea, 77,33% dintre cazuri, iar femeile 22,66%, raportul B/F fiind 3,4/1. Numărul de bărbați cu pneumonii este mai mare decât în lotul de referință de bolnavi cu neoplasm pulmonar fără complicații, raportul B/F fiind pentru aceștia de 2,5/1.

Bolnavii au avut vârste între 39-91 de ani cu o medie de 60,7 ani, similară vârstei bolnavilor din lotul de referință. Vârsta cea mai frecvent interesată a fost cea între 54-65 ani, la care s-au produs 42% dintre îmbolnăvirii.

Formele histologice descrise au fost: cancer epidermoid (CE), adenocarcinom (AK), carcinom cu celule mari (CCM), carcinom cu celule mici (CCm), metastaze și tumori maligne (TM) confirmate prin examen citologic, dar fără confirmarea formei histopatologice (Tabelul 1).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Diagnostic bronhoscopic: obstrucție, necroză

Adagiul din patologie „obstrucția conduce la infecție” se aplică cel mai bine gazdelor imuno-compromise. Tumorile pulmonare, adenopatiile mediastinale și hilare ce obstruează bronhiile mari sunt urmate de pneumonii și abcese. În aceste situații, infectarea gazdei se produce de obicei cu germenii ce colonizează în mod normal locuri din vecinătatea tumorii. Astfel, pneumoniile sunt cauzate de flora buco-faringiană. Cel mai frecvent în acest tip de infecții sunt implicați bacilii gram-negativi, în special *Ps. aeruginosa* și flora anaerobă.

La examenul bronhoscopic, pentru pacienții la care s-a practicat acest tip de examinare, s-au evidențiat aspecte normale și compresii extrinseci (Fig. 4, 7, 8) la 21,43% dintre bolnavi, leziuni parietale infiltrative și infiltro-stenozante la 42,85% dintre pacienți (Fig. 2, 4, 7, 8), leziuni proliferative și forme vegetante cu obstrucție și extinderea procesului neoplazic la 35,71% dintre subiecți (Fig. 1, 3, 5, 6).

Diagnostic clinico-radiologic

Termenul de *cancer pulmonar* se folosește pentru tumorile ce iau naștere din epiteliul respirator (bronșii, bronșiole, alveole). Astfel încât, de cele mai multe ori, prima manifestare radiologică este consecința obstrucției căii aeriene. Aceasta îmbracă forme radiologice diferite, cu evoluție progresivă, determinată de dezvoltarea masei endo- sau peri-bronșice.

Principala cauză a obstrucției bronșice este reprezentată de tumora însăși cu apariția unei pneumonii retrostenotice sau de aspirație a materialului tumoral necrozat, majoritatea pneumoniilor având acest tip de mecanism (Fig. 14). S-au descris de asemenea cazuri de infecție post-obstrucție prin adenopatie hilară. Obstrucția bronșică determină atelectazie, iar atelectazia este frecvent însoțită de infecții (pentru 7 dintre cazurile cuprinse în lotul nostru s-a descris acest mecanism). Această asociere apare ca și consecință a faptului că atelectazia se instalează lent, pe măsura dezvoltării tumorii, respectiv a reducerii calibrului căii aeriene. Infecția se localizează cel mai frecvent distal de obstrucția bronșică. Aspectul de *pneumonie neoplazică* s-a descris pentru 36 dintre bolnavi (50,7%) (Fig. 9, 15).

Cavitația (transparență situată în interiorul unei opacități – imagine mixtă), a fost descrisă la 35 de cazuri (46%). Caverna în masa tumorală realizează aspectul cel mai des întâlnit de cancer pulmonar primitiv escavat, cunoscută sub denumirea de cavernă „în chenar” (Fig. 10, 11, 12, 13, 16, 17). Abcedarea sugerează o infecție necrozantă, cum sunt cele cauzate de fungi, unii bacili gram-negativi (*Klebsiella* și *Pseudomonas*), bacterii anaerobe, *Staph. aureus*. Cavitația este fie consecința necrozei tumorale ca urmare a ischemiei centrale din masa tumorală, fie a unei necroze survenite în teritoriul situat distal de obstrucția căii aeriene (în teritoriul de atelectazie insuficient ventilat), sau consecință a diseminării metastatice a materialului purulent din pneumonita obstructivă. Acest ultim mecanism, cu constituirea unei *bronhopneumonii poliabcedate*, s-a întâlnit în 2 cazuri (2,7%), infecția pulmonară

grefându-se de această dată pe tumori pulmonare metastatice, într-un caz cu punct de plecare nedeterminat și în altul cu punct de plecare uterin (Fig. 18). S-a descris un singur empiem cu *Ps. aeruginosa*, probabil iatrogen, grefat pe o pleurezie malignă neoplazică secundară, cu punct de plecare neprecizat. Un alt empiem, cu *Staph. aureus* de această dată, a avut ca punct de plecare un abces pulmonar care a fistulizat în pleură. La acest bolnav, cancerul pulmonar abcedat a apărut ca al doilea cancer, primul fiind o leucemie granulocitară cronică. Empiemul este o complicație obișnuită a pneumoniei stafilococice, crescând mortalitatea deja considerabilă a acestei infecții.

Localizarea cancerului a respectat-o pe cea din lotul de referință: majoritatea tumorilor au fost localizate în dreapta (63,3% dintre cazuri), cele mai multe în lobul superior drept (36,7%). Din punct de vedere topografic s-au distins tumori centrale – 51 de cazuri (71,8%), și tumori periferice – 20 de cazuri (28,2%). CBP cu localizare centrohilară, ducând la obstrucția bronșică parțială sau totală este cel care se exteriorizează mai frecvent prin manifestări de tip infecție și supurație.

Boli cronice asociate cancerului bronho-pulmonar

O serie de boli cronice se însoțesc de imuno-deficite, cu predispoziția la infecții repetate și severe.

Bolile pulmonare cronice (16 cazuri în total) asociate CBP (BPOC, bronșiectazii, sechele de tuberculoză), cresc gravitatea infecțiilor pulmonare, datorită florei selectate care le generează: bacili gram-negativi (în special *Ps. aeruginosa*), anaerobi, *Staph. aureus*, *Legionella*, *Candida*, *M. tuberculosis* și *M. atipice*.

Cancerul pulmonar apar frecvent la pacienții cu BPOC, fumatul de țigarete reprezentând factorul etiologic comun cel mai important atât în CBP cât și în BPOC. Există câteva mecanisme care ar putea explica predispoziția pacienților cu BPOC de a dezvolta CBP. Clearance-ul mucociliar este afectat în BPOC. În cursul procesului de curățare, particulele străine tind să se acumuleze pe suprafețele cu un clearance mucociliar alterat, acestea fiind expuse un timp mai îndelungat agenților carcinogeni din fumul de țigară. În felul acesta este favorizată apariția CBP la fumătorii cu BPOC.

O mențiune aparte merită cele 4 cazuri în care cancerul a apărut pe sechele de tuberculoză (Fig. 19, 20). Relația dintre *Mycobacterium tuberculosis* și cancerul pulmonar a atras întotdeauna atenția și o mulțime de lucrări au încercat să elucideze

mecanismele moleculare patologice, dar încă fără succes. Totuși, multe studii epidemiologice au găsit o creștere a riscului de cancer la bolnavii cu tuberculoză. Am comunicat în 2005, la Conferința Societății Europene de Pneumologie, pe un studiu efectuat în Secția Pneumologie II a Spitalului Clinic „Dr. Victor Babeș” o incidență a cancerului pulmonar în București de 12,4 ori mai mare la bolnavii cu tuberculoză, activă sau sechele, față de populația generală.

Țesuturile ischemiate și hipooxigenate ale *bolnavului diabetic*, pe lângă faptul că împiedică migrația granulocitelor și difuziunea anticorpilor specifici, creează condiții ideale pentru proliferarea microorganismelor anaerobe. În lotul nostru au fost 4 cazuri cu diabet și suprainfecții (Fig. 13).

Insuficiența renală (4 cazuri) se asociază cu deficiențe importante ale mecanismelor imune. Limfopenia acompaniază frecvent uremia. Răspunsul celulelor T la mitogeni precum și hipersensibilitatea cutanată de tip întârziat sunt deprimite. Depresia răspunsurilor celulare de tip T poate fi parțial atribuită inhibitorilor plasmatici. Celulele NK ale bolnavilor uremici răspund slab la activatorii citokinici. Activitatea fagocitară a celulelor mononucleare este și ea deprimată în prezența uremiei. Modificările morfologice ale parenchimului și căilor aeriene, imputabile toxicității uremice afectează clearance-ul mucociliar și integritatea barierelor epiteliale și endoteliale.

Bolile hepatice cronice (3 cazuri), deși se însoțesc de o creștere a gamaglobulinelor, suportul imunologic al anticorpilor, aceștia sunt mai mult autoanticorpi decât heteroanticorpi. Există o incidență net crescută a infecțiilor cu germeni gram-negativi.

Bolile cardio-vasculare (hipertensiune, boala coronariană ischemică, insuficiență cardiacă, tulburări acute de ritm și de conducere) – 28 de cazuri, prezente mai ales la bolnavii vârstnici, deși nu influențează în mod direct mecanismele de apărare antiinfecțioasă, adaugă un plus de greutate evoluției acestor bolnavi, reprezentând ades criteriu de inoperabilitate și de evoluție infaustă.

Cașexia (6 cazuri) și *anemia* (9 cazuri) le-am interpretat mai degrabă ca sindroame apărute în stadiile tardive de evoluție ale bolii maligne, agravând și mai mult tabloul clinic general, decât ca afecțiuni asociate. Anemia în CBP se poate produce prin 3 mecanisme: prin invazie medulară tumorală, ca sindrom paraneoplazic sau post-hemoptoică.

În 2 cazuri CBP apărut pe un teren de diateză malignă generală: un bolnav cu leucemie granulocitară cronică și altul cu neoplasm renal și de

prostată operat. Alți doi bolnavi au prezentat recidivă locală pe bont bronșic după rezecție: la unul dintre bolnavi forma histologică a recidivei a fost de adenocarcinom, cancerul inițial fiind un epidermoid, iar la cel de-al doilea bolnav, atât cancerul inițial cât și recidiva au fost epidermoide.

Diagnostic etiologic

Etiologia bacteriană a fost determinată pentru 34 dintre pacienți prin izolarea a 47 de tulpini bacteriene: *Klebsiella* – 14, *Haemophilus influenzae* – 9, *Pseudomonas* – 4, *Enterobacter* – 4, *Stafilococ* – 3, *Str. pneumoniae* – 3, *E. coli* – 2, *Str. beta hemolytic* – 2, *Proteus* – 2, *Acinetobacter* – 2, *Citrobacter* – 1, *Serratia* – 1. Tulpina cel mai frecvent izolată a fost *Klebsiella pneumoniae*, germene recunoscut prin capacitatea sa de a provoca îmbolnăviri la vârstnici cu boli debilitante de bază. Cele mai severe complicații pe care le poate genera sunt legate de natura necrotizantă a infecției. Pneumoniile cu bacili enterici gram-negativi reprezintă și pe lotul nostru, așa cum este descris în literatura de specialitate, principala cauză de morbiditate a acestor bolnavi imunodeprimați (82,9% din totalul tulpinilor izolate). Ele se prezintă de multe ori ca infecții nozocomiale, pacienții din serviciile de pneumologie și cei din serviciile de terapie intensivă prezentând cel mai mare risc de a dezvolta acest tip de pneumonii (Fig. 10).

Toate cele 47 de tulpini au fost izolate numai de la 34 dintre bolnavi. Dintre aceștia, 13 au avut infecții polimicrobiene. Deoarece în general aceste pneumonii rezultă din aspirația florei oro-faringiene nu sunt rare situațiile când infecția este mixtă: enterobacteriacee, anaerobi, *Staph. aureus* (38,2% pe lotul nostru). Aceste infecții plurietiologice au fost înregistrate la pacienții care, pe lângă malignitatea pulmonară, au prezentat și alte comorbidități: diabet zaharat, anemie, cașexie, stadii finale de cancer, sonde urinare, cazuri în care și mecanismele de imunodepresie au fost multiple.

Pentru ceilalți 40 de bolnavi, noi nu am putut identifica tulpina bacteriană aerobă, dar am presupus o posibilă coinfectie cu anaerobi, pe baza contextului clinic și a prezenței unei florei polimicrobiene pe frotiul colorat Gram, aspect în discordanță cu cel al culturilor în aerobioză sărace sau sterile.

În tumorile solide, implicit în CBP, nu se poate stabili o corelație între forma histologică și tipul de deficit imun, așa cum se stabilește în hemopatiile maligne. Fiecare hemopatie malignă își asociază un anumit tip de defect în mecanismele de apărare ale gazdei (granulocitopenia, deficitul imunității

mediate umoral, deficitul imunității mediate celular, splenectomia, etc), iar acesta din urmă corelează cu etiologia infecțiilor, fapt ce nu se întâmplă în cancerurile solide.

Mortalitatea

Mortalitatea, calculată pentru întreg lotul de bolnavi a fost de 5,4% (4 bolnavi). Pentru 2 dintre acești bolnavi infecția pulmonară a fost cauza principală a decesului, iar pentru ceilalți 2 ei i s-au asociat și alte cauze (accident hemoragic vascular cerebral, anemie, BPOC cu insuficiență respiratorie severă). Mortalitatea ar fi fost în mod sigur mai mare dacă am fi luat în considerare și decesele produse în primele zile de la externare. În cultura românească există însă tradiția că bolnavul trebuie să decedeze la el acasă, astfel încât familiile își externezează la cerere bolnavii aflați în stare terminală.

CONCLUZII

- Vârsta medie a bolnavilor cu CBP complicat cu infecții pulmonare a fost de 60,7 ani, morbiditatea maximă înregistrându-se însă între 54-65 ani (42% din îmbolnăviri) și la bărbați. Raportul bărbați/femei pe lotul nostru a fost de 3,4/1.
- Cel mai frecvent tip histologic de CBP asociat cu infecții pulmonare a fost carcinomul epidermoid (37,8%), mai des întâlnit la bărbați cu vârsta medie de 65 ani.
- Majoritatea tumorilor au fost localizate în dreapta (63,3% din cazuri), în lobul superior drept fiind 36,7% dintre ele.
- Abcedează mai frecvent tumorile centrale – 51 cazuri (71,8%), decât cele periferice – 20 cazuri (28,2%).
- Numai 21,43% dintre bolnavi au avut aspecte endobronșice normale. Pentru 42,35% leziunile parietale au fost infiltrative și infiltrostenozante iar 35,71% dintre aceștia au prezentat forme vegetante și tumori endobronșice cu obstrucție luminală.
- Ca urmare a unor obstrucții ale bronhiilor mari provocate de tumorile pulmonare și/sau adenopatii mai mulți bolnavi din lot au prezentat infecții pneumonice (50,7%) și abcese (46,6%), în mod frecvent cu bacili gram-negativi și floră anaerobă.
- În cadrul infecțiilor pulmonare asociate CBP, abcesul și empiemul, forme clinice de maximă gravitate, ocupă o pondere de 49,2%. Abcedarea a fost cauzată cel mai frecvent de

bacili gram negativi – *Ps. aeruginosa* și *Klebsiella pn.*, germeni greu de eradicat chiar și cu terapia actuală. *Staph. aureus* a fost răspunzător de un empiem care a avut punct de plecare un abces pulmonar fistulizat.

- Tumorile pulmonare metastatice abcedează rar, 2,7% dintre cazuri pe lotul nostru.
- Bolnavii cu patologie bronșică (BPOC, bronșiectazii, sechele TBC) asociată CBP au o pondere importantă, reprezentând 21,33% dintre cazuri. Exacerbarea bacteriană este pe primul loc, bacilii gram negativi, anaerobi, *Staph. aureus*, *M. tuberculosis*, fiind cel mai frecvent implicați. Infecțiile micotice cu

Candida urmează celor bacteriene.

- Etiologia bacteriană a fost determinată pentru 34 dintre pacienți prin izolarea a 47 de tulpini bacteriene. Dintre aceștia 13 subiecți au avut infecții polimicrobiene.
- Comorbiditățile (diabet zaharat, insuficiență renală, boli hepatice cronice, boli cardio-vasculare, cașexie, anemie) adaugă un plus de gravitate evoluției acestor bolnavi.
- Mortalitatea, calculată pentru întreg lotul de bolnavi a fost de 5,4% (4 bolnavi). Pentru 2 dintre bolnavi infecția pulmonară a fost cauza de deces.

ANEXA 1

Aspecte endoscopice în cancerul pulmonar



FIGURA 1. Tumoră cu necroză



FIGURA 2. Stenoză bronșică prin infiltrație de mucoasă



FIGURA 3. Obstrucția lumenului bronșic prin tumoră, infiltrație



FIGURA 4. Stenoză bronșică prin infiltrație și compresie extrinsecă la lobara superioară dr.



FIGURA 5. Burjoni neoplazici pe fond infiltrativ difuz cu depunere antracotică la intermediară



FIGURA 6. Tumoră polipoidă



FIGURA 7. Stenoză bronșică prin infiltrație și compresie extrinsecă la primitiva stg.



FIGURA 8. Stenoză bronșică prin infiltrație și compresie extrinsecă la primitiva dr.

ANEXA 2

Imagini radiologice de tumori pulmonare cu complicații infecțioase



FIGURA. 9. Tumoră pulmonară stg. cu metastaze contralaterale, supurație retrostenotică



FIGURA 10. Tumoră pulmonară dr. abcedată, supurație pulmonară sec. cu *Ps. aeruginosa*



FIGURA 11. Neoplasm pulmonar dr. abcedat



FIGURA 13. Neoplasm pulmonar stg., supurație retrostenotică, diabet zaharat tip II



FIGURA 15. Carcinom pulmonar cu celule mari, supurație retrostenotică



FIGURA 17. Tumoră pulmonară dr. necrozată invadantă în peretele toracic anterior, supurație sec.



FIGURA 12. Carcinom microcelular lob sup. dr., supurație pulmonară secundară



FIGURA 14. Neoplasm pulmonar dr., supurație retrostenotică



FIGURA 16. Tumoră pulmonară dr. cu abces pulmonar retrostenotic



FIGURA 18. Metastaze pulmonare multiple abcedate la o femeie tânără operată recent pentru neoplasm de col uterin



FIGURA 19. Neoplasm pulmonar stg., tbc pulmonar fibro-nodular apical bilat. sechelar



FIGURA 20. Tumoră pulmonară dr. abcedată pe sechele de TBC pulmonară

BIBLIOGRAFIE

- Bodey G** – Infection in cancer patient: A continuing association. *Am-J Med.*; 81(suppl1A): 11-26, 1986.
- Anastasatu C** – Cancerul bronhopulmonar, Colecția Enciclopedia Oncologica, Cluj-Napoca, vol.16: 130-43, 159-66, 255-57, 339-349, 1987.
- Johnson CC, Finegold SM** – Pyogenic bacterial pneumonia, lung abscess and empyema. În: *Textbook of Respiratory Medicine*, sub red. Murray J, Nadel J; WB Saunders Company: 803-55, 1988.
- Walsh J, Rubin M, Pizzo PA** – Respiratory diseases in patients with malignant neoplasms. În: *Respiratory disease in the immunosuppressed host*, sub red. Shelhamer J; JB Lippincott Co: 640-63, 1991.
- Gabazza E, Taguchi O, Yamakami T** – Obstructive pneumonitis in lung cancer patients – a retrospective study. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*; vol. 30: 1820 – 24, 1992.
- Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD** – Tuberculosis in cancer patients: an update. *J-Thorac-Imaging* 12: 41-6, MEDLINE 1997.
- Nicolaescu O** – Contribuții la studiul complicațiilor infecțioase pulmonare în limfoproliferările maligne. *Teza de doctorat*, UMF – București, 1997.
- Rikimaru T, Matsumoto K, Koga T** – Clinical features and outcome of pneumonia in patients with lung cancer. *The Journal of the Japanese Respiratory Society*, vol 37: 282-386, 1999.
- Nicolaescu O** – Epidemiologia cancerului bronho-pulmonar. În: *Epidemiologia bolilor pulmonare cronice cu extindere în masă*, sub red. Didilescu C; Editura Curtea Veche: 73-106, 2000.
- Minna JD** – Neoplasms of the lung. În: *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 15th edition, volume 1: 62 –71, 2001.
- Hollings N, Shaw E** – Diagnostic imaging of lung cancer. În: *Lung Cancer*, sub red. Spiro SG; vol 6: 120-151, 2001.
- Pizzo PA, Meyers J, Freifeld AG, Walsh T** – Infections in the Cancer Patient. În: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, sub redacția Vincent T, De Vita jr; JB Lippincott Co, 2001.
- Karnak D, Kayacan O, și al** – Reactivation of pulmonary tuberculosis in malignancy. *Tumori* 88(3): 251-254, MEDLINE 2001.
- Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T** – Pneumonia associated with lung cancer in the elderly. *The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*, vol.76: 188-194, 2002.
- Gherasim L** – Tumorile bronhopulmonare. În: *Medicina interna*, sub red. Gherasim L; Editura Medicală, București, vol I: 433-79, 2003.
- Bercea O** – Bronșiectaziile. În: *Medicina Interna*, sub red. Gherasim L. Editura Medicală, București, vol I: 135-149, 2003.
- Nicolaescu O** – Neoplasmul bronșic (CBP). În: *Îndreptar de expertiza medicală – medicina de asigurari*, sub red. Soare I; Ed. Etna: 138-144, Buc. 2004.
- Mocănescu D, Ambert L, Nicolaescu O** – Medical history and risk of pulmonary cancer in tuberculosis patients. *European Respiratory Society Annual Congress*, Copenhaga, 2005
- Nicolaescu O, Brătănescu S** – Pneumonii la imunodeprimați. *Editura Universitatii din Pitesti*, 2008.