

**I.P. UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris:

C.Z.U.: 616.233.24-006-089.5(043.2)

**MAXIM IGOR**

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR  
CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC  
ANESTEZICO-CHIRURGICAL MAJOR**

**Specialitatea: 321.13 Chirurgie**

Teză de doctor habilitat în științe medicale

**Consultanți științifici:**



**Rojnoveanu Gheorghe**, dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,  
USMF „Nicolae Testemițanu”



**Belii Adrian**, dr. hab. șt. med., prof. univ., Catedra  
de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu  
Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Autor:**



**Maxim Igor**, dr. șt. med., conf. univ., Catedra de  
chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae  
Testemițanu”

**CHIȘINĂU, 2024**

**© Maxim Igor, 2024**

## CUPRINSUL

Adnotare (română, rusă, engleză).....	6
Lista tabelelor.....	9
Lista figurilor.....	12
Lista abrevierilor.....	16
Introducere.....	19
<b>1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI BRONHOPULMONAR LA PACIENȚII CU RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT ÎN CADRUL ABORDĂRII MULTIMODALE A CONDUITEI PERIOPERATORII (ANALIZA LITERATURII).....</b>	<b>29</b>
<b>1.1. Cancerul bronhopulmonar – aspecte epidemiologice și de povară medico-socială....</b>	<b>29</b>
<b>1.2. Tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar în viziune contemporană.....</b>	<b>33</b>
<b>1.3. Conceptul de preabilitare a pacientului înainte de chirurgia toracică majoră.....</b>	<b>43</b>
<b>1.4. Rolul blocurilor interfasciale ecoghidate în accelerarea recuperării postoperatorii         după toracică.....</b>	<b>56</b>
<b>1.5. Asistența anestezică și perioperatorie în chirurgia toracică oncologică.....</b>	<b>62</b>
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....</b>	<b>70</b>
2.1. Design-ul studiului.....	70
2.2. Evaluarea preoperatorie și stratificarea riscurilor anestezico-chirurgicale.....	73
2.2.1. Evaluarea riscului anestezico-chirurgical de origine respiratorie.....	73
2.2.2. Scoruri de risc pentru complicații de origine cardiacă în perioada perioperatorie...	74
2.3. Descrierea tehnicilor chirurgicale aplicate prin prisma cazurilor clinice relevante.....	82
2.3.1. Pneumonectomia pe dreapta.....	82
2.3.2. Pneumonectomia pe stânga.....	83
2.3.3. Pneumonectomia transpericardică pe stânga.....	83
2.3.4. Pneumonectomia transpericardică pe dreapta.....	84
2.3.5. Lobectomia superioară pe dreapta.....	85
2.3.6. Bilobectomia superioară pe dreapta.....	86
2.3.7. Lobectomia medie.....	86
2.3.8. Lobectomia inferioară pe dreapta.....	87
2.3.9. Lobectomia superioară pe stânga.....	87
2.3.10. Lobectomia inferioară pe stânga.....	88
2.3.11. Tehnica de bronhoplastie modificată pentru rezecțiile pulmonare.....	88
2.3.12. Abordarea (suturarea și ligaturarea) transpericardică a venei pulmonare.....	91
2.4. Asistența anestezică și terapia intensivă perioperatorie.....	91

2.5. Tehnica efectuării blocurilor interfasciale toracice ecoghidate.....	92
2.6. Analiza statistică a datelor.....	92
<b>3. CARACTERIZAREA GENERALĂ A PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT, ANALIZA REZULTATELOR ABORDĂRII TERAPEUTICE TRADIȚIONALE.....</b>	<b>97</b>
3.1. Caracterizarea generală a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, tratați conform abordării terapeutice tradiționale.....	97
3.2. Analiza rezultatelor abordării terapeutice tradiționale la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.....	109
<b>4. ANALIZA RISCURILOR PERIOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI ELABORAREA STRATEGIILOR PREVENTIVE DE ASIGURARE A EXIGENȚELOR DE CALITATE ȘI SIGURANȚĂ A ACTULUI MEDICO-CHIRURGICAL.....</b>	<b>116</b>
4.1. Caracterizarea generală a pacienților tratați chirurgical pentru cancerul bronhopulmonar.....	116
4.2. Caracteristicile funcționale și rezerva biologică preoperatorie a sistemului respirator.....	124
4.3. Riscul cardiovascular la pacientul cu cancer bronhopulmonar în perioada perioperatorie....	130
4.4. Parametri comuni de laborator în evaluarea preoperatorie a pacientului cu cancer bronhopulmonar.....	132
<b>5. EVALUAREA EFECTELOR BLOCURILOR ECOGHIDATE DE PLANURI FASCIALE TORACICE ȘI AL ADMINISTRĂRII INTRAOPERATORII DE ACID TRANEXAMIC ASUPRA PARAMETRILOR BIOLOGICI ȘI REZULTATELOR POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR.....</b>	<b>139</b>
5.1. Descrierea efectelor intraoperatorii și postoperatorii ale blocurilor de planuri interfasciale ecoghidate în abordarea chirurgicală a cancerului bronhopulmonar în logica ERAS.....	139
5.2. Descrierea efectelor administrării intraoperatorii de acid tranexamic asupra sângerării intraoperatorii și postoperatorii, precum și asupra altor parametri relevanți.....	142
<b>6. ANALIZA REZULTATELOR DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT PRIN PRISMA PARAMETRILOR DE DURATĂ ȘI DIFERITE COVARIATE.....</b>	<b>147</b>
6.1. Analiza parametrilor generali de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.....	147
6.2. Analiza parametrilor de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma scorurilor de gravitate.....	151
<b>7. ANALIZA REZULTATELOR POSTOPERATORII ȘI ARGUMENTAREA CRITERIILOR EXTINSE DE OPERABILITATE LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT.....</b>	<b>162</b>
7.1. Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma funcției pulmonare preoperatorii și celei restante postoperatorii.....	162

7.2. Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma riscului cardiovascular, estimat la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.....	169
7.3. Analiza diferențelor dintre valorile parametrilor de laborator la pacienții cu cancer bronhopulmonar care au decedat față de cei care au supraviețuit după tratamentul chirurgical.....	171
7.4. Analiza rezultatelor postoperatorii la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma stadiului maladiei și Indexului de Comorbiditate Charlson.....	176
<b>CONCLUZII GENERALE.....</b>	<b>193</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE.....</b>	<b>196</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>198</b>
<b>Anexa 1.....</b>	<b>221</b>
<b>Anexa 2.....</b>	<b>222</b>
<b>Anexa 3.....</b>	<b>223</b>
<b>Anexa 4.....</b>	<b>226</b>
<b>Anexa 5.....</b>	<b>227</b>
<b>Anexa 6.....</b>	<b>228</b>
<b>Anexa 7.....</b>	<b>229</b>
<b>Declarația privind asumarea răspunderii.....</b>	<b>231</b>
<b>CV-ul autorului.....</b>	<b>232</b>

## ADNOTARE

MAXIM IGOR

### TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL MAJOR

Teza de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2024

**Structura tezei:** Textul tezei este expus pe 197 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 7 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 320 de surse și 7 anexe. Materialul ilustrativ include 50 de tabele și 53 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 25 de lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** Cancer bronho-pulmonar, risc anestezico-chirurgical, bloc ecoghidat de plan fascial, preabilitare, criterii extinse de operabilitate, protocoale de reabilitare accelerată, rată de supraviețuire.

**Domeniul de studiu:** științe medicale, medicină clinică, chirurgie (321.13).

**Scopul cercetării.** Elaborarea unei abordări perioperatorii multimodale a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care să permită extinderea criteriilor de operabilitate pentru creșterea speranței de viață și reducerea complicațiilor postoperatorii.

**Obiectivele cercetării:** (1) Evaluarea preoperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, cu program individualizat de preabilitare. (2) Abordarea tradițională la pacienții cu risc anestezico-chirurgical avansat. (3) Utilitatea scorurilor: Charlson, Th-RCRI, ASA și MET în gestionarea perioperatorie și a rezultatelor tratamentului. (4) Determinanți ai mortalității perioperatorii: Identificarea, descrierea și analiza pentru optimizarea gestionării riscurilor. (5) Blocuri ecoghidate de planuri fasciale: Rolul lor în accelerarea recuperării postoperatorii. (6) Strategii de reducere a sângerării intraoperatorii: Impactul lor asupra restabilirii postoperatorii. (7) Analiza rezultatelor postoperatorii: Elaborarea unui algoritm diagnostic-curativ rațional.

**Noutatea și originalitatea științifică.** S-a investigat pentru prima dată abordarea chirurgicală la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, o categorie tradițional considerată eligibilă doar pentru chimioterapie sau radioterapie. S-a demonstrat fezabilitatea intervenției chirurgicale la subgrupe bine definite de pacienți, cu rezultate postoperatorii și pronostic de supraviețuire la doi ani semnificativ superioare abordării tradiționale. Pentru selectarea pacienților eligibili din grupa cu risc anestezico-chirurgical crescut, s-au identificat și parametrizat factori de risc specifici. S-au elaborat și validat modele predictive ale mortalității perioperatorii, bazate pe scoruri integrate de gravitate. O strategie de conduită perioperatorie, cuprinzând preabilitare, reabilitare postoperatorie accelerată, antifibrinoliză intraoperatorie și bloc analgezic serat anterior, a fost implementată cu succes, crescând reziliența organismului la stresul operator și favorizând revenirea la homeostazie.

**Problema științifico-aplicativă importantă soluționată.** O nouă abordare conceptuală privind eligibilitatea și conduita perioperatorie a extins criteriile de operabilitate pentru pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, anterior considerați inoperabili. Modele predictive matematice ale mortalității postoperatorii, bazate pe scoruri de gravitate (Th-RCRI, Charlson, MET, ASA) și volumul rezecției pulmonare planificate, permit individualizarea opțiunii terapeutice (chirurgicală vs. nechirurgicală). Pacienții operați conform criteriilor extinse și gestionați perioperator cu preabilitare și reabilitare postoperatorie accelerată prezintă o creștere semnificativă a speranței de viață comparativ cu abordarea tradițională.

**Semnificația teoretică, valoarea aplicativă și implementarea rezultatelor științifice.** Lucrarea prezintă o sinteză critică a literaturii privind reabilitarea postoperatorie accelerată în chirurgia toracică oncologică, cu scopul de a identifica pacienții anterior inoperabili care pot beneficia de intervenție. Sunt oferite baze teoretice, metodologice și practice pentru evaluarea preoperatorie, programele de preabilitare, reabilitarea postoperatorie accelerată și asistența intra- și postoperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit, cu scopul creșterii ratei de supraviețuire. Abordarea inovativă extinde criteriile de operabilitate, permițând mai multor pacienți să beneficieze de tratament chirurgical cu rezultate clinice semnificativ mai bune în privința ratei de supraviețuire și speranței de viață. Rezultatele oferă recomandări practice pentru medici în evaluarea riscurilor, preabilitare și pregătire preoperatorie, cu accent pe reducerea durerii postoperatorii și accelerarea recuperării prin blocul de plan serat anterior și administrarea de acid tranexamic.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetărilor au fost implementate în practica clinică curentă în Secția de chirurgie toracică a Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova. Actele de implementare sunt atașate în Anexe.

## АННОТАЦИЯ

МАКСИМ ИГОРЬ

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫМ РАКОМ И ВЫСОКИМ АНЕСТЕЗИО-ХИРУРГИЧЕСКИМ РИСКОМ

Диссертация доктора медицинских наук, Кишинев, 2024 г.

**Структура диссертации:** Текст диссертации изложен на 197 страницах основного текста, прошедших компьютерную обработку, и состоит из: списка сокращений, введения, 7 глав, общих выводов, практических рекомендаций, библиографического списка из 320 источников и 7 приложений. Иллюстративный материал включает 50 таблиц и 53 рисунка. Результаты опубликованы в 25 научных работ.

**Ключевые слова:** Бронхолегочный рак, анестезиолого-хирургический риск, эхогенная блокада фасциальной плоскости, предварительная реабилитация, расширенные критерии операбельности, ускоренные протоколы реабилитации, выживаемость.

**Область обучения:** Медицинские науки, клиническая медицина, хирургия (321.13).

**Цель исследования.** Разработать мультимодальный периоперационный подход к пациентам с бронхолегочным раком и повышенным анестезиолого-хирургическим риском, позволяющий расширить критерии операбельности для увеличения продолжительности жизни и снижения послеоперационных осложнений.

**Цели исследования:** (1) Предоперационная оценка пациента с бронхолегочным раком и повышенным анестезиолого-хирургическим риском с индивидуализированной программой предреабилитации (2) Традиционный подход у пациентов с повышенным анестезиолого-хирургическим риском. (3) Полезность оценок: Charlson, Th-RCRI, ASA и MET в периоперационном ведении и результатах лечения. (4) Детерминанты периоперационной смертности: выявление, описание и анализ для оптимизации управления рисками. (5) Эхогенные блокады фасциальной плоскости: их роль в ускорении послеоперационного восстановления. (6) Стратегии снижения интраоперационного кровотечения: их влияние на послеоперационное восстановление. (7) Анализ послеоперационных исходов: разработка рационального диагностико-курабельного алгоритма.

**Научная новизна и оригинальность.** Впервые исследован хирургический подход к пациентам с раком легкого и повышенным анестезиолого-хирургическим риском - категории, которая традиционно считалась пригодной только для химио- или радиотерапии. Он продемонстрировал целесообразность хирургического вмешательства в четко определенных подгруппах пациентов, при этом послеоперационные результаты и прогноз двухлетней выживаемости значительно превосходят традиционный подход. Были определены и параметризованы специфические факторы риска для отбора подходящих пациентов из группы высокого анестезиолого-хирургического риска. Были разработаны и проверены прогностические модели периоперационной смертности, основанные на интегральных баллах тяжести. Успешно реализована стратегия периоперационного менеджмента, включающая предреабилитацию, ускоренную послеоперационную реабилитацию, интраоперационный антифибринолиз и переднюю серозную анальгетическую блокаду, что повышает устойчивость организма к операционному стрессу и способствует возвращению к гомеостазу.

**Решена важная научно-прикладная задача.** Новый концептуальный подход к отбору и периоперационному ведению расширил критерии операбельности для пациентов с раком легкого и повышенным анестезиолого-хирургическим риском, ранее считавшихся неоперабельными. Математические прогностические модели послеоперационной смертности, основанные на баллах тяжести (Th-RCRI, Charlson, MET, ASA) и планируемом объеме резекции легкого, позволяют индивидуализировать терапевтический вариант (хирургический или нехирургический). Пациенты, оперированные в соответствии с расширенными критериями и прошедшие периоперационное лечение с предреабилитационной и ускоренной послеоперационной реабилитацией, демонстрируют значительное увеличение продолжительности жизни по сравнению с традиционным подходом.

**Теоретическая значимость, прикладное значение и внедрение научных результатов.** В статье представлен критический синтез литературы по ускоренной послеоперационной реабилитации в торакальной онкологии с целью выявления ранее неоперабельных пациентов, которым может быть полезно вмешательство. Представлены теоретические, методологические и практические основы предоперационной оценки, предреабилитационных программ, ускоренной послеоперационной реабилитации, интра- и послеоперационного ведения пациентов с бронхолегочным раком и повышенным анестезиолого-хирургическим риском с целью повышения выживаемости. Инновационный подход расширяет критерии операбельности, позволяя большему числу пациентов воспользоваться хирургическим лечением со значительно лучшими клиническими результатами в плане выживаемости и продолжительности жизни. Полученные результаты дают практические рекомендации для клиницистов по оценке риска, предреабилитации и предоперационной подготовке с акцентом на снижение послеоперационной боли и ускорение восстановления за счет блокады передней серратусной плоскости и введения транексамовой кислоты.

**Внедрение научных результатов.** Результаты исследования внедрены в текущую клиническую практику в отделении торакальной хирургии Института неотложной медицины, г. Кишинев, Республика Молдова. Акты внедрения представлены в приложении.

# ANNOTATION

MAXIM IGOR

## SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY CANCER AND MAJOR ANESTHETIC-SURGICAL RISK

Thesis of doctor *habilitatus* in medical sciences, Chisinau, 2024

**Thesis structure:** The text of the thesis is set out on 197 computer-processed basic text pages, consisting of: list of abbreviations, introduction, 7 chapters, general conclusions, practical recommendations, bibliography from 320 sources and 7 appendices. Illustrative material includes 50 tables and 53 figures. The results are published in 25 scientific papers.

**Keywords:** Bronchopulmonary cancer, anesthetic-surgical risk, fascial plane echogenic block, prehabilitation, extended operability criteria, accelerated rehabilitation protocols, survival rate.

**Field of study:** Medical sciences, clinical medicine, surgery (321.13).

**Purpose of the research.** To develop a multimodal perioperative approach to patients with bronchopulmonary cancer and advanced anesthetic-surgical risk, allowing to extend operability criteria for increasing life expectancy and reducing postoperative complications.

**Research objectives:** (1) Preoperative evaluation of the patient with bronchopulmonary cancer and advanced anesthetic-surgical risk with individualized prehabilitation program (2) Traditional approach in patients with advanced anesthetic-surgical risk. (3) Usefulness of scores: Charlson, Th-RCRI, ASA and MET in perioperative management and treatment outcomes. (4) Determinants of perioperative mortality: identification, description and analysis for optimizing risk management. (5) Echogenic fascial plane blocks: their role in accelerating postoperative recovery. (6) Intraoperative bleeding reduction strategies: their impact on postoperative recovery. (7) Analysis of postoperative outcomes: development of a rational diagnostic-curative algorithm.

**Scientific novelty and originality.** It investigated for the first time the surgical approach in patients with lung cancer and advanced anesthetic-surgical risk, a category traditionally considered eligible only for chemotherapy or radiotherapy. It demonstrated the feasibility of surgery in well-defined subgroups of patients, with postoperative outcomes and two-year survival prognosis significantly superior to the traditional approach. Specific risk factors were identified and parameterised to select eligible patients from the high anesthetic-surgical risk group. Predictive models of perioperative mortality based on integrated severity scores were developed and validated. A perioperative management strategy, including prehabilitation, accelerated postoperative rehabilitation, intraoperative antifibrinolysis and anterior serum analgesic block, was successfully implemented, increasing the body's resilience to operative stress and promoting return to homeostasis.

**The important scientific-application problem solved.** A new conceptual approach to eligibility and perioperative management has expanded the operability criteria for patients with lung cancer and advanced anesthetic-surgical risk previously considered inoperable. Mathematical predictive models of postoperative mortality, based on severity scores (Th-RCRI, Charlson, MET, ASA) and planned lung resection volume, allow individualization of the therapeutic option (surgical vs. non-surgical). Patients operated according to extended criteria and managed perioperatively with prehabilitation and accelerated postoperative rehabilitation show a significant increase in life expectancy compared to the traditional approach.

**Theoretical significance, applied value and implementation of scientific results.** The paper presents a critical synthesis of the literature on accelerated postoperative rehabilitation in thoracic cancer surgery, with the aim of identifying previously inoperable patients who may benefit from intervention. Theoretical, methodological and practical bases are provided for preoperative assessment, prehabilitation programmes, accelerated postoperative rehabilitation and intra- and postoperative care of the patient with bronchopulmonary cancer and increased anesthetic-surgical risk, with the aim of increasing survival rates. The innovative approach expands operability criteria, allowing more patients to benefit from surgical treatment with significantly better clinical outcomes in terms of survival rate and life expectancy. The results provide practical recommendations for clinicians in risk assessment, prehabilitation and preoperative preparation, with a focus on reducing postoperative pain and accelerating recovery through anterior serratus plane block and tranexamic acid administration.

**Implementation of scientific results.** The research results were implemented in current clinical practice in the Thoracic Surgery Department of the Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova. The implementation acts are attached in Annexes.



## LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1	Indicele de risc Goldman.....	75
Tabelul 2.2	Scorul de risc cardiac revizuit RCRI, conform Lee și Devereaux.....	76
Tabelul 2.3	Indicele revizuit de risc cardiac toracic.....	78
Tabelul 2.4	Indexul de Comorbiditate Charlson.....	80
Tabelul 2.5	Scorul echivalenților metabolici ai activităților (MET).....	81
Tabelul 3.1	Compararea frecvenței semnelor clinice caracteristice între pacienții cu cancer central versus periferic.....	99
Tabelul 3.2	Compararea comorbidităților pacienților cu cancer central versus periferic...	100
Tabelul 3.3	Compararea tipurilor de investigații paraclinice, efectuate pentru stabilirea și precizarea diagnosticului pacienților cu cancer central versus periferic.....	101
Tabelul 3.4	Compararea frecvenței proceselor patologice pulmonare asociate la pacienții cu cancer central versus periferic.....	102
Tabelul 3.5	Compararea tipurilor morfologice ale cancerului pulmonar central versus celui periferic, înregistrate la pacienții din studiu.....	103
Tabelul 3.6	Compararea frecvenței semnelor clinice sugestive pentru cancer pulmonar între pacienții cu scor CCI diferit.....	104
Tabelul 3.7	Compararea frecvenței proceselor patologice pulmonare asociate la pacienții cu cancer central versus periferic în funcție de scorul CCI.....	105
Tabelul 3.8	Rata beneficierei de tratament radioterapeutic și/sau chimioterapeutic în funcție de Indexul de Comorbiditate Charlson.....	106
Tabelul 3.9	Compararea frecvenței semnelor clinice ale cancerului pulmonar în funcție de stadiul maladiei.....	107
Tabelul 3.10	Compararea frecvenței proceselor patologice pulmonare asociate la cancerul pulmonar, în funcție de stadiul maladiei.....	108
Tabelul 3.11	Rata beneficierei de tratament radioterapeutic și/sau chimioterapeutic în funcție de stadiul maladiei	109
Tabelul 3.12	Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiei și în funcție de povara comorbidităților, exprimată prin indexul de comorbiditate Charlson (CCI)....	111
Tabelul 3.13	Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiei și în funcție tratamentul aplicat (radioterapie, chimioterapie, izolat sau în combinație).....	111

Tabelul 3.14	Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiei și în funcție tratamentul aplicat (radioterapie, chimioterapie, izolat sau în combinație).....	<b>112</b>
Tabelul 3.15	Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiei și în funcție condițiile patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar.....	<b>113</b>
Tabelul 4.1	Tipul histologic al cancerului pulmonar, înregistrat la pacienții tratați chirurgical.....	<b>117</b>
Tabelul 4.2	Simptomatologia nespecifică, atribuabilă cancerului pulmonar la pacienții din lotul prospectiv (tratament chirurgical, abordare inovativă).....	<b>118</b>
Tabelul 4.3	Procese patologice pulmonare, asociate cancerului bronhopulmonar, înregistrate la pacienții tratați chirurgical.....	<b>119</b>
Tabelul 4.4	Comorbiditățile pacienților din lotul prospectiv (tratament chirurgical, abordare inovativă).....	<b>121</b>
Tabelul 4.5	Intervențiile chirurgicale efectuate la pacienții din lotul cu abordare inovativă...	<b>123</b>
Tabelul 4.6	Indicatorii hemodinamici, clinici și ecocardiografici, înregistrați la pacienții cu cancer bronhopulmonar din lotul prospectiv (tratați chirurgical).....	<b>131</b>
Tabelul 4.7	Hemoleucograma preoperatorie la pacienții cu cancer bronhopulmonar.....	<b>133</b>
Tabelul 4.8	Valorile unor parametri de coagulare sanguină la etapa de evaluare preoperatorie a pacienților cu cancer bronhopulmonar.....	<b>134</b>
Tabelul 4.9	Funcția hepatică și renală, exprimată prin unii parametri de laborator de bază la evaluarea preoperatorie a pacienților cu cancer bronhopulmonar.....	<b>136</b>
Tabelul 5.1	Efectele blocului interfascial interpectoral asupra unor parametri ventilatori postoperatori ai pacienților.....	<b>140</b>
Tabelul 5.2	Efectele blocului interfascial interpectoral asupra unor parametri hemodinamici postoperatori ai pacienților.....	<b>141</b>
Tabelul 5.3	Efectele blocului interfascial interpectoral asupra parametrilor principali de durată și a ratei de complicații postoperatorii.....	<b>142</b>
Tabelul 5.4	Efectele administrării acidului tranexamic asupra unor parametri de hemostază în postoperatoriu.....	<b>143</b>
Tabelul 5.5	Efectele administrării acidului tranexamic asupra unor parametri hemodinamici în postoperatoriu.....	<b>144</b>
Tabelul 5.6	Efectele administrării acidului tranexamic asupra balanței hidro-electrolitice și hemoragiei postoperatorii.....	<b>144</b>

Tabelul 5.7	Efectele administrării acidului tranexamic asupra unor parametri de durată și ratei de complicații postoperatorii.....	<b>145</b>
Tabelul 6.1	Compararea unor parametri de durată în funcție de scorul CCI.....	<b>159</b>
Tabelul 6.2	Compararea unor parametri de durată în funcție de scorul ASA.....	<b>159</b>
Tabelul 6.3	Tabel comparativ de sinteză al rezultatelor prin prisma semnificației lor statistice, în funcție de scorul de gravitate testat și diferențierea supraviețuitor-decedat după intervenție chirurgicală.....	<b>161</b>
Tabelul 7.1	Matricea de corelare (Pearson) dintre parametrii respiratori și duratele de internare în UTI, ventilare pulmonară artificială postoperatorie și spitalizare (comparare între datele pacienților decedați versus supraviețuitori postoperator).....	<b>167</b>
Tabelul 7.2	Compararea valorilor unor parametri hemodinamici la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.....	<b>170</b>
Tabelul 7.3	Compararea valorilor hemoleucogramei la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.....	<b>171</b>
Tabelul 7.4	Compararea valorilor unor parametri ai hemostazei la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.....	<b>172</b>
Tabelul 7.5	Compararea valorilor unor parametri asociați cu bilanțul hidric nictimeral la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.....	<b>174</b>
Tabelul 7.6	Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și indexul comorbidităților Charlson versus vârstă, sex, MET și clasa Th-RCRI.....	<b>176</b>
Tabelul 7.7	Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și indexul comorbidităților Charlson pentru unii parametri de durată și rată de complicații postoperatorii.....	<b>177</b>
Tabelul 7.8	Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și indexul comorbidităților Charlson pentru unii parametri asociați cu hemostaza.....	<b>178</b>
Tabelul 7.9	Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și indexul comorbidităților Charlson pentru unii parametri asociați cu sistemul respirator.....	<b>179</b>
Tabelul 7.10	Analiza cazurilor de deces postoperator al pacienților cu cancer bronhopulmonar prin prisma la diverse covariabile, identificate drept relevante pentru prognostic.....	<b>184</b>
Tabelul 7.11	Matricea semnificației statistice a corelărilor Spearman din Figura 7.15.....	<b>187</b>

## LISTA FIGURILOR

Figura 1.1	Incidența globală standardizată după vârstă a cancerului pulmonar, cu repartizarea pe sexe, în anul 2020. Sursa: GLOBOCAN, 2020.....	30
Figura 1.2	Incidența cancerului pulmonar pe categoriile de vârstă și pe sexe, raportat la 100.000 populație, conform Centrului pentru Epidemiologia Cancerului (2008).....	31
Figura 1.3	Rata standardizată de vârstă (ASR, l. engl. <i>age-standardized rate</i> ) pentru ani de viață pierduți prematur (YLLs, <i>years of life lost</i> ) din cauza cancerului prevenibil sau tratabil, raportat la 100.000 de populație cu o vârstă cuprinsă între 30-69 de ani la nivelul anului 2020, conform (Frick C. et al., 2023).....	31
Figura 1.4	Nomogramă pentru identificarea candidaților eligibili cu CPNMC în stadiul IV pentru rezecția tumorii primare (conform Liang H.).....	41
Figura 1.5	Planuri anatomice (stânga) și sonoanatomia (dreapta) a BPSA.....	57
Figura 1.6	Ultrasonografia BPSA superficial (stânga) și BPSA profund (dreapta).....	58
Figura 1.7	Poziția sondei și imaginea ultrasonografică, obținute în timpul unui BPSA superficial (sus), BPSA profund (în mijloc) și BPSA modificat (jos).....	59
Figura 2.1	Design-ul general al cercetărilor din cadrul tezei.....	72
Figura 2.2	Piesă operatorie, macropreparat (bilobectomie pulmonară pe stânga).....	82
Figura 2.3	Imagine intraoperatorie (pneumonectomie transpericardică pe stânga).....	84
Figura 2.4	Imagine intraoperatorie (pneumonectomie transpericardică pe dreapta).....	85
Figura 2.5	Lobul pulmonar superior drept. Piesă operatorie (macropreparat).....	86
Figura 2.6	Sutura bronhială continuă de elaborare proprie. Imagine schematică și fotografia testului de etanșietate.....	90
Figura 2.7	Imaginea grafică a calculului eșantionului necesar de pacienți pentru probarea ipotezei precum că abordarea inovativă (criterii extinse de operabilitate) poate ameliora semnificativ rata de supraviețuire la 2 ani a pacienților cu cancer pulmonar cu anumite caracteristici.....	93
Figura 2.8	Reprezentarea grafică a relației dintre numărul total de pacienți înrolați și puterea studiului, bazată pe parametri de intrare, introduși pentru calcul în softul G*Power v.3.1.9.6. Calculul este valabil pentru parametrul principal de rezultat (rata supraviețuirii la 2 ani).....	94
Figura 3.1	Histograma vârstei pacienților din lotul de referință (abordare tradițională, neoperați).....	98

Figura 3.2	Valorile individuale ale duratei de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar din momentul stabilirii diagnosticului.....	<b>110</b>
Figura 3.3	Curba Kaplan-Mayer a duratei de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar (stadiu 1-3), CPMC exclus, fără comorbidități severe (CCI peste 12 puncte), limita de vârstă 38-75 de ani, din lotul de referință (pacienți tratați fără intervenție chirurgicală).....	<b>114</b>
Figura 4.1	Histograma vârstei pacienților din lotul experimental (abordare inovativă, operați).....	<b>116</b>
Figura 4.2	Histograma scorului Charlson la pacienții cu cancer pulmonar, tratați chirurgical..	<b>122</b>
Figura 4.3	Volumul expirator forțat în 1 secundă (FEV1) real și cel estimat a fi postoperatoriu, după rezecția pulmonară (ppoFEV1), exprimate în (A) valori-pereche individuale; (B) tendințe de grup și (C) valori relative din valoarea FEV1, luată drept 100%.....	<b>127</b>
Figura 4.4	Distribuția frecvențelor valorilor ppoFEV1, exprimată în procente față de FEV1...	<b>128</b>
Figura 4.5	Valorile individuale ale FVC la pacienții lotului de studiu (A) și histograma lor, cu indicarea valorilor de referință pentru bărbați (B) și femei (F).....	<b>128</b>
Figura 6.1	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de spitalizare ale pacienților care au fost externati versus decedați.....	<b>148</b>
Figura 6.2	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă postoperatorie ale pacienților care au fost externati versus decedați.....	<b>148</b>
Figura 6.3	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară mecanică continuă postoperatorie ale pacienților care au fost externati versus decedați.....	<b>149</b>
Figura 6.4	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor intervenției chirurgicale la pacienții care au fost externati versus decedați.....	<b>150</b>
Figura 6.5	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor anesteziei la pacienții care au fost externati versus decedați.....	<b>150</b>
Figura 6.6	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de spitalizare în funcție de clasa A/B al scorului Th-RCRI la pacienții care au fost externati versus decedați.....	<b>151</b>
Figura 6.7	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă în funcție de clasa A/B al scorului Th-RCRI la pacienții care au fost externati versus decedați.....	<b>152</b>
Figura 6.8	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară artificială în funcție de clasa A/B al scorului ThRCRI la pacienții care au fost externati versus decedați.	<b>153</b>
Figura 6.9	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în spital în funcție de MET-uri..	<b>154</b>

Figura 6.10	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă în funcție de MET-uri.....	<b>155</b>
Figura 6.11	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară artificială în funcție de MET-uri.....	<b>155</b>
Figura 6.12	Compararea ratelor de mortalitate postoperatorie a pacienților care au avut preoperator o valoare de 4-6 MET vs 7-10 MET.....	<b>156</b>
Figura 6.13	Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară artificială în funcție de Indexul de Comorbiditate Charlson.....	<b>157</b>
Figura 6.14	Durata de spitalizare a pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat în funcție de treptele scorului CCI.....	<b>158</b>
Figura 7.1	Volumul expirator forțat timp de 1 secundă la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.....	<b>162</b>
Figura 7.2	Capacitatea vitală forțată la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.....	<b>163</b>
Figura 7.3	Valoarea precisă postoperatoriu a FEV1 (exprimată în valori absolute) la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.....	<b>164</b>
Figura 7.4	Valoarea precisă postoperatoriu a FEV1 (exprimată în procente față de valorile FEV1 individuale preoperatorii) la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.....	<b>165</b>
Figura 7.5	Analiza de regresie lineară și cea de corelare (Pearson) dintre valorile FEV1 preoperatorii și duratele de internare în UTI, ventilare pulmonară artificială postoperatorie și spitalizare (comparare între datele pacienților decedați versus supraviețuitori postoperator).....	<b>166</b>
Figura 7.6	Diferența dintre FEV1 și ppoFEV1 în rândul pacienților care au decedat versus care au supraviețuit după intervenția chirurgicală.....	<b>168</b>
Figura 7.7	Durata ventlării artificiale postoperatorii în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.....	<b>180</b>
Figura 7.8	Cantitatea eliminărilor pe drenuri în primele 24 de ore postoperatorii în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.....	<b>181</b>
Figura 7.9	Hemoragia intraoperatorie în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.....	<b>181</b>
Figura 7.10	Durata de spitalizare în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.....	<b>182</b>

Figura 7.11 Rata mortalității postoperatorii intraspitalicești în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.	<b>183</b>
Figura 7.12 Matricea de corelare Spearman (test neparametric) dintre procentul rezechției pulmonare, scorurile de gravitate utilizate și decesul persoanei în perioada postoperatorie.....	<b>187</b>
Figura 7.13 Curba ROC a capacității predictive a decesului postoperator, bazat pe valorile scorurilor de gravitate ASA, ThRCRI, MET, Charlson și procentul de rezechție pulmonară.....	<b>188</b>
Figura 7.14 Curba ROC a capacității predictive a decesului postoperator, bazat pe valorile scorurilor de gravitate ThRCRI, Charlson și procentul de rezechție pulmonară.....	<b>188</b>
Figura 7.15 Rata comparativă de supraviețuire la 2 ani dintre abordarea inovativă propusă și abordarea tradițională, în funcție de stadiul maladiei și ICC.....	<b>190</b>
Figura 7.16 Durata comparativă de supraviețuire a pacienților dintre abordarea inovativă propusă și abordarea tradițională, în funcție de stadiul maladiei și ICC.....	<b>191</b>

## LISTA ABREVIERILOR

6 MWT	– testul mersului pe jos timp de 6 minute (l. engl. <i>six minutes walk test</i> )
6 MWD	– diferența în testul mersului pe jos timp de 6 minute
ACS	– Asociația Americană a Cancerului (l. engl. <i>American Cancer Society</i> )
NCI	– Institutul Național al Cancerului (l. engl. <i>National Cancer Institute</i> )
CPNMC	– cancerul pulmonar non-microcelular (l. engl. <i>non-small cell lung cancer</i> )
ERAS	– reabilitare postoperatorie accelerată (l. engl. <i>Enhanced Recovery after Surgery</i> )
ESTS	– Asociația Europeană a Chirurgilor Toracici (l. engl. <i>European Society of Thoracic Surgeons</i> )
ASA	– Societatea Americană a Anesteziologilor (l. engl. <i>American Society of Anesthesiologists</i> )
MET	– echivalentul metabolic
RCRI	– indicele de risc cardiac revizuit
GLOBOCAN	– rețeaua globală anticancer
IARC	– Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (l. engl. <i>International Agency for Research on Cancer</i> )
GCO	– Observatorul Global al Cancerului (l. engl. <i>Global Cancer Observatory</i> )
OMS	– Organizația Mondială a Sănătății
CT	– tomografie computerizată
YLLs	– ani de viață pierduți (l. engl. <i>year of life lost</i> )
ASR	– rata standardizată pentru vârstă (l. engl. <i>age-standardized rate</i> )
OECD	– Organizația pentru Cooperare Economică și Dezvoltare (l. engl. <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i> )
PM <sub>2.5</sub>	– particole fine suspendate în aer cu dimensiunea de 2,5 micrometri
VATS	– toracoscopie video-asistată (l. engl. <i>video-assisted thoracoscopy</i> )
RATS	– chirurgia toracică robotic-asistată (l. engl. <i>robotic-assisted thoracic surgery</i> )
PET	– tomografie cu emisie de pozitroni
POAP	– presiunea de ocluzie a capilarului pulmonar
TVP	– tromboza venoasă profundă
EP	– edem pulmonar
CCI	– Indexul Comorbidităților Charlson (l. engl. <i>Charlson Comorbidity Index</i> )
ST	– supraviețuire totală
CSS	– supraviețuirea specifică cancerului (l. engl. <i>cancer-specific survival</i> )
HR	– rata de daună (l. engl. <i>harm rate</i> )
PSM	– corelarea scorului de propensiune (l. engl. <i>propensity score matching</i> )



TNM	– sistem de stadializare a cancerului (tumoare, noduli, metastaze)
ASC	– carcinom adeno-squamos
LCC	– carcinom cu celule mari
SCC	– carcinom cu celule squamoase
AC	– adenocarcinom
NC	– neuroendocrin
MST	– timpul mediu de supraviețuire
EGFR	– receptorul factorului de creștere epidermică
TKI	– inhibitor al tirozin-kinazei
HIT	– antrenament de înaltă intensitate
VO <sub>2</sub>	– consumul de oxigen
OR	– raportul probabilităților (l. engl. <i>odds ratio</i> )
95%CI	– intervalul de încredere de 95% a mediei
DMS	– diferența medie standardizată
SCR	– studiu controlat randomizat
FVC	– capacitate vitală forțată (l. engl. <i>forced vital capacity</i> )
SpO <sub>2</sub>	– saturația hemoglobinei cu oxigen, apreciată prin pulsoximetrie
FEV <sub>1</sub>	– volumul de aer expirat forțat timp de 1 secundă
BPOC	– bronhopatie obstructivă cronică
CPET	– Testul de efort cardio-pulmonar (l. engl. <i>cardiopulmonary exercise test</i> )
BPSA	– bloc interfascial de plan serat anterior
IQR	– amplitudine intercuartilă (l. engl. <i>interquartile range</i> )
BPVT	– bloc interfascial paravertebral toracic
ACP	– analgezia controlată de pacient
VAS	– scorul vizual analogic (l. engl. <i>visual analogic score</i> )
TIVA	– anestezie totală intravenoasă (l. engl. <i>total intravenous anesthesia</i> )
GPCR	– receptor cuplat cu proteina G
OGFR	– receptorul factorului de creștere opioid
AQP	– aquaporină
MMP	– metaloproteinază matriceală
MAPK	– proteinkinază activată de mitogen
EMT	– tranziția epitelială-mezenchimală
ICAM	– moleculă de adeziune intercelulară
TNF	– factorul de necroză tumorală
AINS	– antiinflamatoare nonsteroidice
VECF	– factorul de creștere a celulelor endoteliale vasculare
ANOVA	– analiza varianței

- ROC – caracteristicile operatorului recepționist (l. engl. *receiver operating characteristic*)
- INR – rația internațională normalizată (l. engl. *international normalized ratio*)
- TTPA – timpul de tromboplastină parțial activat
- IOP – intraoperator
- VMC – ventilare pulmonară continuă

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei abordate**

Dintre maladiile oncologice, incidența cancerului pulmonar are o tendință în creștere atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. La nivel mondial, în anul 2021 s-au îmbolnăvit de cancer pulmonar aproximativ 2.000.000 persoane și au decedat 1.800.000 persoane. Conform Asociației Americane a Cancerului (l. engl. *American Cancer Society, ACS*), în anul 2022 în SUA s-au îmbolnăvit de cancer pulmonar 236.740 de persoane (117.910 de bărbați și 118,830 de femei) și au decedat 130.180 de persoane (68.820 de bărbați și 61.360 de persoane). Dintre toate decesele cauzate de maladiile oncologice, 25% sunt atribuite cancerul pulmonar. Riscul de îmbolnăvire de cancer pulmonar crește substanțial după vârsta de 40 de ani. Cu toate că dezvoltarea cancerului pulmonar predomină la categoria de vârstă 50-70 de ani, în ultimul timp se atestă cazuri și la vârste de sub 40 de ani. Prevalența cancerului pulmonar și mortalitatea indusă de el este mai mare decât suma prevalențelor și mortalităților generate de cancerul de colon, de sân și prostată. Conform Institutului Național al Cancerului (l. engl. *National Cancer Institute, NCI*) din SUA, pe durata vieții 1 persoană din 16 va dezvolta cancer pulmonar; un fapt îngrijorător este că 65% din cazurile de cancer pulmonar se atestă la persoanele care nu au fumat niciodată. Speranța la viață de 5 ani din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar este de 22%. Chiar și în cazul diagnosticării cancerului pulmonar la stadii incipiente, la 5 ani de supraviețuire ajung doar 60% din persoane.

Conform ultimilor date publice ale Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova din anul 2022, mortalitatea de tumori maligne ocupă locul II (cca 14,6%), fiind atestate 5731 de decese (în anul 2018, 2012 – respectiv, 6133 și 5734 cazuri). Cancerul pulmonar din anul 1982 se află pe primul loc în structura oncologică. În anul 2020 s-au înregistrat 565 cazuri noi de cancer pulmonar, în anul 2021 – 812 (+44%) cazuri, fiind plasat pe locul II în rândul tumorilor maligne diagnosticate. Contrar statisticilor din SUA, în Republica Moldova rata de supraviețuire din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar la 5 ani este de 20-35%. Conform datelor statistice disponibile (anii 1991-1997), morbiditatea de cancer pulmonar în grupul de vârstă 30-34 ani a crescut de 5 ori (de la 0,8 la 4,6 cazuri la 100.000 locuitori), în grupul de vârstă 35-39 de ani – de 3 ori (de la 4,4 la 12,5 la 100.000 locuitori) și în grupul de vârstă de 40-44 ani de 2 ori.

Concluzia este că afecțiunea oncologică dată reprezintă o problemă de sănătate publică, care reprezintă o povară financiară și socială importantă asupra statului, în plus – tragică pentru pacient și apropiații lui. Măsurile preventive, profilaxia primară, identificarea grupurilor de risc, screeningul și diagnosticul la stadii incipiente nu-și ating scopul scontat din varii motive. Cu toate că progresele

medicinii au fost semnificative în ultimile decenii (tehnici de diagnostic molecular, imagistică, chirurgie, terapie intensivă etc.), acestea nu au fost în stare să modifice substanțial pronosticul și speranța la viață a pacienților. Astfel, una din strategiile potențial realizabile de tratament este extinderea speranței de viață a pacientului (prin chimioterapie, radioterapie, imunoterapie sau tratament chirurgical).

Chirurgia joacă un rol important în diagnosticul, stadializarea și tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici (l. engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC). Rezeția pulmonară este tratamentul de elecție al stadiului I-II al cancerului pulmonar cu celule non-mici și o componentă importantă al tratamentului multimodal al stagiului IIIA. În esență, tratamentul chirurgical constă din rezeții standarde (lobare, bilobare, pulmonare), cu revizia hilului pulmonar ipsilateral și al ganglionilor limfatici mediastinali. Conform Lackey A. (2013), în stadiile incipiente, scopul tratamentului chirurgical este reducerea morbidității și mortalității. Pentru stadiile mai avansate de cancer pulmonar sau la pacienții cu risc anestezico-chirurgical sporit, pe prim plan vine identificarea corectă a pacienților, la care tratamentul chirurgical, combinat radioterapia sau chimiotarepia ar aduce un beneficiu. Nemijlocit de aici pornește importanța problemei abordate în prezenta lucrare, care a fost abordată de autor încă din anul 2016.

Problema tratamentului chirurgical al cancerului pulmonar a fost abordată în 2019 de Societatea Europeană a Chirurgicor Toracici (l. engl. *European Society of Thoracic Surgeons*, ESTS), alăturându-se la Societatea ERAS, secțiunea de chirurgie toracică (care abordse problema în 2017). Protocoalele de recuperare postoperatorie accelerată au confirmat utilitatea lor în numeroase domenii ale chirurgiei (colorectală, cardiacă, ortopedică etc.), inclusiv în chirurgia toracică. Totuși, publicațiile științifice, care abordează strategia ERAS în chirurgia toracică sunt bazate pe studii nerandomizate, cu deficiențe metodologice și factori de bias importanți. Respectiv, rezultatele și concluziile sunt foarte eterogene, iar necesitatea standardizării recomandărilor rămâne un deziderat de viitor. O tendință foarte recentă în conduita perioperatorie a pacienților este așa-numita *preabilitare* (respiratorie, cognitivă, motorie etc.) – un complex de măsuri, deocamdată insuficient de clar definite, care au drept scop creșterea capacității (rezervei) funcționale a pacientului, care-i permite să facă față stresului operator și perioadei de recuperare postoperatorie. Efectul altor tehnici de asistență perioperatorie (de ex., blocurile de planuri fasciale, strategiile antifibrinolitice de limitare a sângerării perioperatorii) asupra decurgerii perioadei postoperatorii nu au fost, deocamdată, raportate în chirurgia toracică oncologică.

În rezultat, se conturează posibilitatea elaborării și testării noilor metode de conduită perioperatorie în chirurgia toracică oncologică în cadrul unui concept nou, multimodal și integrat, care ar putea să facă eligibili pentru tratament chirurgicali noi categorii de pacienți, în special cu

risc anestezico-chirurgical avansat și/sau, să amelioreze rezultatele postoperatorii la orice pacient de profil, beneficiar de intervenție.

### **Scopul și obiectivele generale ale tezei**

#### ***Scopul lucrării***

Elaborarea unei abordări perioperatorii multimodale a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care să permită extinderea criteriilor de operabilitate pentru creșterea speranței de viață și reducerea complicațiilor postoperatorii.

#### ***Obiectivele cercetării***

1. Estimarea metodologiei proprii elaborate de evaluare preoperatorie a pacientului cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, cu argumentarea unui program de preabilitare individualizat pentru creșterea rezervelor biologice preoperatorii.
2. Caracterizarea clinico-paraclinică și analiza rezultatelor abordării tradiționale a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
3. Analiza comparativă a utilității clinice a scorurilor Charlson, Th-RCRI, ASA și MET în gestionarea evoluției perioperatorii și rezultatelor tratamentului pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
4. Identificarea, descrierea și analiza determinanților mortalității perioperatorii a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat pentru optimizarea gestionării riscurilor aferente.
5. Aprecierea rolului blocurilor ecoghidate de planuri fasciale la nivelul toracelui în accelerarea revenirii postoperatorii la homeostazie a pacientului cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
6. Aprecierea impactului strategiilor de reducere a sângerării intraoperatorii asupra restabilirii postoperatorii a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.
7. Analiza și sinteza rezultatelor obținute, cu formularea concluziilor și recomandărilor practice.

#### **Ipoteza de cercetare**

Dintre cauzele inoperabilității (nerezecabilității) cancerului bronho-pulmonar fac parte: răspândirea lui înafara plămânilor, proximitatea de sau infiltrarea pereților vaselor magistrale sau organelor vitale adiacente, starea precară a plămânului restant (fibroză, emfizem etc.), cancerul pulmonar cu celule mici (diagnosticat, de regulă, prea târziu pentru a putea fi operat). Însă, unii dintre pacienți sunt considerați a fi inoperabili din motivul riscului anestezico-chirurgical sporit din cauza comorbidităților, rezistenței lor slabe la efort sau a unor condiții patologice potențial gestionabile și reversibile (anemie, subnutriție, tulburări cognitive, rezervă pulmonară). Abordările moderne permit ameliorarea condiției preoperatorii a pacienților, creșterii toleranței la

efort și rezervei biologice, care le-ar da șanse suplimentare să reziste intervenția chirurgicală și să aibă o recuperare rapidă după, cu creșterea speranței de supraviețuire, comparativ cu scenariul neefectuării intervenției respective. Ipoteza de cercetare constă în faptul că aplicarea unor set de măsuri complexe, multimodale, de pregătire preoperatorie și gestionare intra și postoperatorie a condițiilor patologice asociate fac din opțiunea tratamentului chirurgical o alegere rezonabilă, cu creșterea ratei de supraviețuire și speranței de viață mai mare decât în lipsa alternativei chirurgicale.

### **Metodologia generală a cercetării**

Designul studiului este unul bidirecțional (retrospectiv și prospectiv), de cohortă. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 4 din 12.11.2020). Pacienții înrolați prospectiv au dat acord informat în scris.

Pentru realizarea obiectivelor cercetării și sarcinilor trasate, au fost studiate două loturi de pacienți. Primul lot, colectat retrospectiv din baza de date a Institutului oncologic, a inclus pacienți cu cancer pulmonar și risc anestezic avansat, compatibili cu criteriile de înrolare în studiu și cele de excludere din studiu, dar care nu au fost tratați chirurgical din motivul contraindicării intervenției în baza abordării tradiționale. Cel de-al doilea lot de pacienți a fost înrolat în mod prospectiv, respectând aceleași criterii de includere și de excludere din studiu, dar care au beneficiat de abordarea conceptual nou propusă (elemente de preabilitare și reabilitare postoperatorie accelerată, bloc analgezic de plan fascial serat anterior sau interpectoral, antifibrinoliză intraoperatorie, stratificare și parametrizare a riscurilor în baza unor scoruri de gravitate integrate (ASA, Th-RCRI, MET, Charlson). Lotul pacienților operați a fost împărțit în două subloturi – cel al supraviețuitorilor și cel al decedaților în perioada postoperatorie precoce în scopul identificării diferențelor, factorilor de risc și predictorilor mortalității postoperatorii. Seria de pacienți supraviețuitori din rândul celor operați în baza criteriilor extinse elaborate de indicare a tratamentului chirurgical a fost comparată cu lotul pacienților tratați în abordare tradițională (doar chimioterapie și/sau radioterapie), prin prisma ratei de supraviețuire la doi ani de zile.

Rezultatele obținute în urma analizei statistice descriptive și inferențiale au fost utilizate, apoi, drept bază pentru statistica matematico-analitică a datelor. Aceasta din urmă a servit drept argument pentru formularea exactă a indicațiilor și contraindicațiilor extinse pentru intervenție chirurgicale în baza factorilor de risc identificați și parametrizați precum și la formularea recomandărilor practice generale. În mod particular, s-au identificat și comparat două subcategorii de pacienți cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care au prezentat rezultate similare la distanță: (1) pacienți cu cancer pulmonar în stadiu IIIA și scor Charlson de 0-4 puncte și (2) pacienți cu cancer pulmonar în stadiu I-II și scor Charlson 5-12 puncte.

Numărul necesar de pacienți pentru probarea sau respingerea ipotezelor de cercetare emise a fost calculat cu ajutorul softului G\*Power v. 3.1.9.6 (elaborat de Franz Faul, Universitatea Kiel, Germania, 1992-2020), luând la bază criteriul principal de rezultat diferența ratei de supraviețuire la doi ani de minim 15% între loturi. Respectiv, numărul total necesar de pacienți a fost estimat la 184 de persoane. Analiza statistică a seriilor de date a fost efectuată cu softul *GraphPad Prism*, versiunea 9 de încercare (*GraphPad Software*, Boston, SUA). Au fost aplicate următoarele teste statistice: Fisher exact, t-Student, testele de corelare Spearman și Pearson, Mantel-Haenszel pentru tendințe liniare, curbele ROC, curbele Kaplan-Mayer (cu testul Mantel-Cox), testarea multicolinearității, regresia logaritmică și calculul probabilităților. Selectarea testului a fost efectuată în funcție de ipoteza emisă, distribuția normală sau anormală a seriilor de date, a numărului seriilor de date. Rezultatele sunt prezentate sub formă de medie și deviere standard (după caz – interval de încredere de 95% a mediei), date relative (absolute). Calculul statistic a fost efectuat în baza puterii studiului de 80%, erorii alfa – de 5%, erorii beta – de 20% și semnificației statistice mai mici de 0,05.

#### **Noutatea și originalitatea științifică**

A fost abordată în premieră problema tratamentului chirurgical la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat care sunt, tradițional, tratați doar prin chimioterapie sau radioterapie. A fost demonstrat că pentru categorii bine definite de pacienți, tratamentul chirurgical este fezabil, cu rezultate postoperatorii și pronostic de supraviețuire la doi ani după intervenție semnificativ mai bun decât în cazul abordării tradiționale. Pentru identificarea pacienților eligibili pentru tratamentul chirurgical din rândul celor cu risc anestezico-chirurgical sporit s-au stabilit și parametrizat factori specifici de risc. Totodată, s-au elaborat și testat modele predictive a mortalității perioperatorii, bazate pe scoruri integrate de gravitate. A fost elaborată o strategie de conduită perioperatorie, ce include elemente de preabilitare, reabilitare postoperatorie accelerată, antifibrinoliză intraoperatorie și bloc analgezic serat anterior care, prin efect sinergic, cresc rezistența organismului la stresul operator și-i facilitează revenirea la homeostazie.

#### **Problema științifică importantă soluționată în teză**

Abordarea conceptuală nouă a eligibilității și conduitei perioperatorii a pacientului cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat a permis extinderea criteriilor de operabilitate pentru unele categorii de pacienți considerați anterior neoperabili. Modelele matematice de predicție a riscului mortalității postoperatorii, bazate pe scoruri complexe de gravitate (Th-RCRI, Charlson, MET și ASA) și volumul rezecției pulmonare planificate permit propunerea unei opțiuni rezonabile de tratament (chirurgical sau nechirurgical). Pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, operați în baza criteriilor extinse de operabilitate elaborate, gestionați perioperator cu aplicarea elementelor de preabilitare și

reabilitare postoperatorie accelerată, cresc semnificativ speranța la viață, comparativ cu conduita tradițională.

### **Semnificația teoretică**

Lucrarea oferă o sinteză critică de literatură referitoare la elementele de reabilitare postoperatorie accelerată care, în adaptarea autorului la chirurgia toracică oncologică a permis identificarea categoriilor de pacienți eligibili pentru intervenție din rândul celor care anterior erau considerați neeligibili. Lucrarea asigură un suport teoretic, metodologic și practic referitor la evaluarea preoperatorie, programele individualizate de preabilitare, reabilitare postoperatorie accelerată, asistență intra și postoperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar cu risc anestezico-chirurgical sporit. care permit creșterea ratei de supraviețuire

### **Valoarea aplicativă a lucrării**

Abordarea inovativă propusă permite extinderea criteriilor de operabilitate a pacienților cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit. Astfel, o parte suplimentară de pacienți pot să beneficieze de tratament chirurgical al cancerului bronho-pulmonar cu rezultate clinice semnificativ mai bune în sensul ratei de supraviețuire și speranței la viață. Rezultatele cercetării oferă recomandări practice simple pentru medicii chirurghi, anesteziologi, reanimatologi în evaluarea și stratificarea riscurilor, tipurile de preabilitare și pregătire preoperatorie a pacientului chirurgical elective. Practicarea blocurilor interfasciale în intervențiile chirurgicale toracice reduce intensitatea durerii postoperatorii și ameliorează parametrii ventilatorii. Reducerea sângerării intraoperatorii prin administrarea sistematică a acidului tranexamic contribuie la accelerarea revenirii la homeostazie a pacientului după intervenția chirurgicală.

### **Implementarea rezultatelor în practică**

Rezultatele cercetărilor au fost implementate în practica clinică curentă în Secția de chirurgie toracică a Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova. Actele de implementare sunt atașate în Anexe.

### **Aprobarea rezultatelor**

Prezentarea de către Autor, discutarea și aprobarea rezultatelor științifice, obținute în urma efectuării cercetărilor aferentei tezei, au fost aprobate la următoarele foruri științifice:

- 1) Results of surgical treatment in patients with lung cancer undergoing a cardiovascular prehabilitation program (poster cu prezentare). *Congresul Național de Oncologie, Poiana Brașov, România, 2023;*
- 2) Cancerul pulmonar normocelular asociat cu patologii cardiovasculare – analiza complicațiilor postoperatorii. *Congresul Național de Chirurgie. Eforie-Nord, România, 24-27 mai 2023;*



- 3) Impactul hipertensiunii pulmonare asupra consecințelor rezecțiilor pulmonare majore pentru cancer pulmonar normocelular- o serie de cazuri clinice. *Congresul Național de Chirurgie. Eforie-Nord, România, 24-27 mai 2023;*
- 4) Pulmonary hydatid disease complicated with spine invasion: a case report. *30th Annual Congress of the World Society of Cardio-Vascular and Thoracic Surgeons. Sankt Petersburg, Russia, 2022;*
- 5) Pulmonary artery hypertension as a predictor for postoperative complications after resections in NSCLC. *30th Annual Congress of the World Society of Cardio-Vascular and Thoracic Surgeons. Sankt Petersburg, Russia, 2022;*
- 6) Prevenția terțiară: sentință pentru pacientul cu cancer bronhopulmonar? *Congresul Național de Chirurgie. Sinaia, România, 8-11 iunie, 2022;*
- 7) Extinderea indicațiilor pentru rezecțiile pulmonare la pacienții cu cancer pulmonar. În: *Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și Al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V. M. Guțu” din Republica Moldova 18-20 septembrie, 2019.*

#### **Publicații la tema tezei**

Materialele de bază ale tezei au fost publicate în 25 de lucrări științifice, inclusiv, 1 monografie, 4 articole în reviste internaționale cu factor de impact, 2 articole în reviste de peste hotare indexate, 3 articole în reviste indexate la nivel național, 12 rezumate publicate în culegerile de lucrări la evenimente științifice; 2 obiecte de proprietate intelectuală, prezentări și comunicări orale la diverse evenimente științifice internaționale (2 în țară și 5 peste hotare).

#### **Volumul și structura tezei**

Textul tezei este expus pe 197 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 7 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 320 de surse și 7 anexe. Materialul ilustrativ include 48 de tabele, 53 de figuri.

#### **Cuvinte cheie**

Cancer bronhopulmonar, risc anestezico-chirurgical, bloc ecoghidat de plan fascial, preabilitare, criterii extinse de operabilitate, protocoale de reabilitare accelerată, rată de supraviețuire.

#### **Rezumatul tezei**

*Capitolul 1* prezintă sub formă de sinteză analiza critică a literaturii științifice recente și relevante referitoare la tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar, inclusiv la pacienții cu risc anestezico-chirurgical avansat. Capitolul este structurat în 5 secțiuni. Prima secțiune trece în revistă epidemiologia cancerului bronhopulmonar, bazată pe datele platformei internaționale GLOBOCAN, dar și pe evidențele interne ale Republicii Moldova. Sunt menționate problemele

diagnosticului tardiv, speranței reduse de supraviețuire, eficiența limitată a tratamentelor radioterapeutice sau chimioterapeutice, singure sau în combinație. Totodată, se constată o proporție extrem de redusă a pacienților care beneficiază, în general, de tratament chirurgical al cancerului bronhopulmonar. Aspectele pur chirurgicale de abordare sunt prezentate în secțiunea a doua a capitolului, unde sunt discutate criteriile de operabilitate, indicațiile și contraindicațiile tratamentului chirurgical. Abordarea modernă, bazată pe noul concept de preabilitare a pacienților fragili, în intenția de a le crește rezerva biologică preoperatorie și capacitatea de a suporta stresul operator, este descrisă în secțiunea trei a capitolului. Incluziunea preabilitării în programe de tip ERAS a fost asociată cu reducerea morbidității și mortalității postoperatorii, a duratelor și costurilor de spitalizare, însă, în mod variabil, în funcție de domeniul chirurgiei și de experiența clinicii de chirurgie, care a adoptat o asemenea abordare. Ultimile două secțiuni (patru și cinci) ale capitolului se referă la asistența anestezică și perioperatorie a pacientului beneficiar de intervenții pe cutia toracică, inclusiv, oncologice. Noile tehnologii, bazate pe administrarea ecoghidată de anestezice locale cu sau fără adjuvanți, permite efectuarea blocurilor analgezice a nervilor senzitivi, care trec prin planurile interfasciale musculare. Pe lângă o analgezie postoperatorie remarcabilă, aceste tehnologii asigură o recuperare postoperatorie accelerată. În sumarul capitolului 1, există numeroase aspecte nestudiate sau, cu date contradictorii, raportate în literatură, care necesită a fi clarificate, iar abordarea chirurgicală a pacientului cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat reconceptualizată.

*Capitolul 2* descrie materialele și metodele de cercetare, efectuate în cadrul tezei și este structurat în șase secțiuni. Cercetările au fost bidirecționale, unde lotul de referință s-a bazat pe datele retrospective ale pacienților cu cancer bronhopulmonar (n=200), tratați convențional (nechirurgical) în Institutul Oncologic din Republica Moldova. Partea prospectivă a cercetărilor s-a bazat pe pacienții eligibili (n=95), care au fost tratați chirurgical, conform abordării noi, propuse. Este descris design-ul general al cercetării, criteriile de includere și excludere din studiu, intervențiile chirurgicale efectuate, cu descrierea tuturor tipurilor, în baza cazurilor clinice particulare, operate de autor. Este prezentată, de asemenea, tehnica proprie elaborată de bronhoplastie, care are anumite avantaje pentru contingentul de pacienți cu cancer bronhopulmonar. Capitolul descrie, totodată, modalitatea de evaluare preoperatorie a pacienților cu cancer bronhopulmonar, de identificare și gestionare a riscurilor anestezico-chirurgicale prin prisma unor scoruri de risc complexe (ASA, MET, Th-RCRI, Charlson). Este menționată asistența anestezică și perioperatorie, asigurată de serviciul de anestezie și terapie intensivă, care a aplicat noi tehnologii, implementate recent (blocurile ecoghidate de planuri fasciale la nivel toracic, în particular, blocul serat anterior, blocul interpectoral tip 1 și tip 2), administrarea intravenoasă intraoperatorie de acid tranexamic etc. În cele din urmă, este descrisă analiza statistică

(descriptivă, inferențială, analitică) a datelor, cu adaptare la tipul de date, modul lor de distribuție, numărul de serii de date și ipoteza formulată. În baza rezultatelor testării ipotezelor emise, au fost argumentate criteriile extinse de operabilitate propuse, totodată, au fost menționate avantajele și dezavantajele propriilor cercetări.

*Capitolul 3* oferă o caracteristică multilaterală, bazată pe date retrospective, a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care au fost tratați în abordare tradițională, fără intervenție chirurgicală. Cele două secțiuni ale capitolului descriu frecvența semnelor clinice, comorbidităților, proceselor patologice pulmonare, tipurilor morfologice în funcție de tipul central sau periferic al cancerului și al stadiului maladiei. Ulterior, toate descrierile menționate sunt privite prin prisma scorului de comorbiditate Charlson. Rezultatele abordării date sunt prezentate atât în funcție de stadiul maladiei, cât și în funcție de indexul de comorbiditate Charlson sau alte covariabile. Din motivul unui diagnostic primar tardiv, eficiența tratamentelor radioterapeutic și chimioterapeutic este redusă.

*Capitolul 4* analizează riscurile perioperatorii la pacienții cu cancer bronhopulmonar, care au fost selectați pentru tratament chirurgical (lotul prospectiv, inovativ, de studiu). Capitolul 4 este structurat în patru secțiuni. Prima secțiune prezintă caracteristica generală (semne clinice, procese patologice pulmonare asociate, comorbidități etc.) a pacienților tratați chirurgical pentru cancerul bronhopulmonar. Secțiunea a doua reflectă starea sistemului respirator al pacientului înainte de operație, dar și predicția unor rezultate, aflate în relație directă cu volumul rezecat de plămân și starea funcțională inițială a pacientului. Din aceeași perspectivă, secțiunea a treia prezintă evaluarea riscurilor de origine cardiovasculară, iar a patra secțiune descrie tendințele observate la diferiți parametri de laborator. Toate rezultatele obținute sunt stratificate și prezentate prin prisma scorului comorbidităților Charlson și stadiului cancerului bronhopulmonar. Parametrul principal de rezultat – proporția supraviețuitorilor la 2 ani și durata de supraviețuire după tratamentul chirurgical este prezentat prin prisma la diverse covariabile (stadii, simptome, condiții patologice pulmonare asociate, tratamente adjuvante efectuate).

*Capitolul 5* a evaluat și descris efectele blocurilor ecoghidate de planuri fasciale toracice asupra parametrilor ventilatori, hemodinamici și de durată asupra parcursului postoperator al pacienților operați, precum și, în mod similar, al administrării intraoperatorii de acid tranexamic asupra hemoleucogramei, unor parametri de coagulare, ai hemodinamicii și volumului de sângerare postoperatorie. A fost comparată rata de complicații postoperatorii între seriile de date (cu/fără bloc de plan fascial toracic ecoghidat, cu/fără administrare intraoperatorie de acid tranexamic). Constatarea finală a fost că aceste măsuri nu au influențat semnificativ parametrii de rezultat precăuți.

*Capitolul 6* prezintă analiza rezultatelor prin prisma parametrilor de durată al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat după tratamentul chirurgical în cadrul a două subsecțiuni. Prima secțiune prezintă rezultatele din punctul de vedere al pacienților supraviețuitori versus decedați postoperatoriu și al duratelor totale de spitalizare, de internare în unitatea de terapie intensivă sau al ventilării pulmonare. Secțiunea a doua prezintă aspectele similare, dar prin prisma scorurilor de gravitate (MET, ASA, Th-RCRI, Charlson). Rezultatul principal obținut este că scorul Th-RCRI s-a dovedit a fi unicul discriminativ pentru seria de pacienți supraviețuitori versus decedați postoperatori în sensul prognozării duratelor de internare în UTI și ventilare pulmonară artificială postoperatorie, ceea ce-l face deosebit de util în estimarea resurselor necesare pentru managementul de caz.

*Capitolul 7*, ultimul din lucrare, este unul care integrează în cadrul a cinci secțiuni rezultatele intermediare, obținute în capitolele anterioare. Prima secțiune prezintă analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma funcției respiratorii preoperatorii și celei restante postoperatorii; cea de a doua secțiune – prin prisma riscului cardiovascular. Secțiunea trei analizează rezultatele intermediare ale datelor de laborator ale supraviețuitorilor și celor care au decedat după intervenția chirurgicală. În cele din urmă, secțiunile patru și cinci prezintă rezultatele statisticii analitice comparative între lotul de referință și lotul tratat chirurgical prin prisma indexului de comorbiditate Charlson și stadiilor cancerului bronhopulmonar (constatat, între timp, a fi unghiul cel mai potrivit de abordare al pacienților în contextul dat). Sunt argumentate, către final, criteriile extinse de operabilitate pentru pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat și elaborate recomandări practice de conduită perioperatorie.

Lucrarea este finalizată cu concluzii generale și recomandări practice interdisciplinare pentru personalul medical, implicat în pregătirea, tratamentul chirurgical și reabilitarea postoperatorie a pacienților cu cancer bronhopulmonar.

# 1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI BRONHOPULMONAR LA PACIENȚII CU RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT ÎN CADRUL ABORDĂRII MULTIMODALE A CONDUITEI PERIOPERATORII (ANALIZA LITERATURII)

## 1.1. Cancerul bronhopulmonar – aspecte epidemiologice și de povară medico-socială

Digitalizarea și informatizarea sistemelor de sănătate a permis colectarea, organizarea și sistematizarea masivelor de date, inclusiv interdisciplinar, cu posibilitatea de a genera metadate, tendințe, rapoarte și previziuni în timp real pentru diversele solicitări ale instituțiilor, cercetătorilor sau simplilor cetățeni. În domeniul oncologiei, cea mai comprehensivă și relevantă informație la nivel global este gestionată de platforma GLOBOCAN, devenită de curând publică, elaborată și întreținută de Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (l. engl. *International Agency for Research on Cancer*, IARC), care este parte componentă a Organizației Mondiale a Sănătății. De asemenea, IARC a constituit și operează cu cea mai mare biobancă din lume referitoare la tumorile maligne care, în prezent, deține peste 6 milioane de biospecimene cu datele descriptive aferente, provenite de la peste 600.000 de persoane. Către anul 2020, GLOBOCAN dispunea deja de statistici detaliate pentru 36 de tipuri de cancer pentru 185 de țări. Pornind de aici, aspectele epidemiologice referitoare la cancerul pulmonar au fost sintetizate, preponderent, din informațiile, statisticile și referințele bibliografice recomandate de platforma GLOBOCAN [1]. Metodologia de elaborare a statisticilor GLOBOCAN este descrisă de Observatorul Global al Cancerului (l. engl. *Global Cancer Observatory*, GCO) [2].

Conform datelor OMS din 2019, cancerul reprezintă fie prima, fie a doua cauză de mortalitate până la vârsta de 70 de ani în 112 din 183 de țări și a treia – în celelalte 23 de țări [3]. În anul 2020, în plan global, au fost documentate 2.206.771 de cazuri noi de cancer pulmonar (locul II, cu o pondere de 11,4% după cancerul de sân) și 1.796.144 cazuri de deces (locul I, cu o pondere de 18,0% din toate tumorile maligne). Incidența, standardizată în funcție de vârstă a cancerului pulmonar pe sexe, la nivel global, este prezentată în figura 1.1 [4].

Incidența cancerului pulmonar crește odată cu vârsta, cu o prevalență netă în rândul bărbaților. Cazurile de cancer pulmonar, survenite la persoanele mai tinere de 50 de ani sunt asociate, în special, cu fumatul. În general, mortalitatea de cancer pulmonar se reduce treptat în rândul bărbaților (statisticile anilor 1985-2005), cu o „stabilizare” a tendințelor după 2005; la femei, aceasta rămâne constantă de-a lungul timpului [5].

În general, cancerul pulmonar are o rată de supraviețuire joasă (7,5%-8,3%), fiind determinată, în primul rând, de diagnosticarea lui în stadiile avansate. Tratamentele inovative au

permis creșterea ușoară a proporției supraviețuitorilor la un an de la stabilirea diagnosticului (cu cca +9%), însă, practic, deloc la intervalul de 5 ani (+2,3%). În orice caz, supraviețuirea la 5 ani este cuprinsă între 3% și 10% dintre pacienți, o rată mai mare fiind raportată doar de Japonia (33% la 5 ani), Israel (27% la 5 ani) și Coreea de Sud (25% la 5 ani), în special, datorită screeningului populației cu risc crescut prin CT toracică cu doză redusă de iradiere [1-4].

Din varii motive, între 45% și 75% dintre pacienți nu primesc niciun tratament în cazul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar, indiferent de tipul lui histologic; între 3-15% dintre pacienți au beneficiat doar de chirurgie, 5-17% – doar radioterapie; 5-29% – doar chimioterapie, 8-18% – radio-chimioterapie și, practic, excepțional de rar (sub 5%) – alte tratamente, inclusiv, în combinație cu tratamentul chirurgical. Persoanele peste 75 de ani, de regulă (în proporție de 70% și peste), nu primesc niciun tratament [1-4].

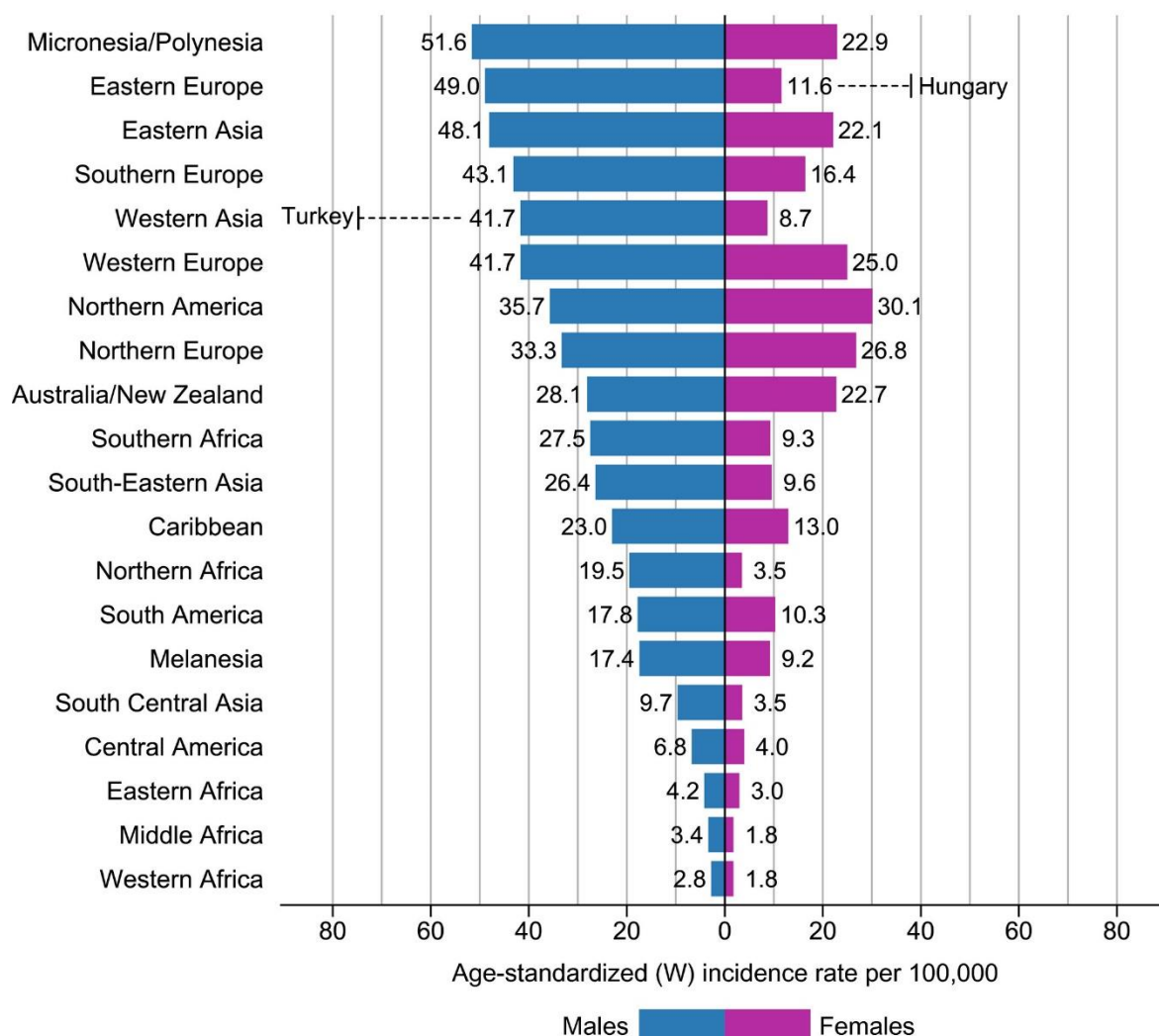


Figura 1.1. Incidența globală standardizată după vârstă a cancerului pulmonar, cu repartizarea pe sexe, în anul 2020. Sursa: GLOBOCAN, 2020.

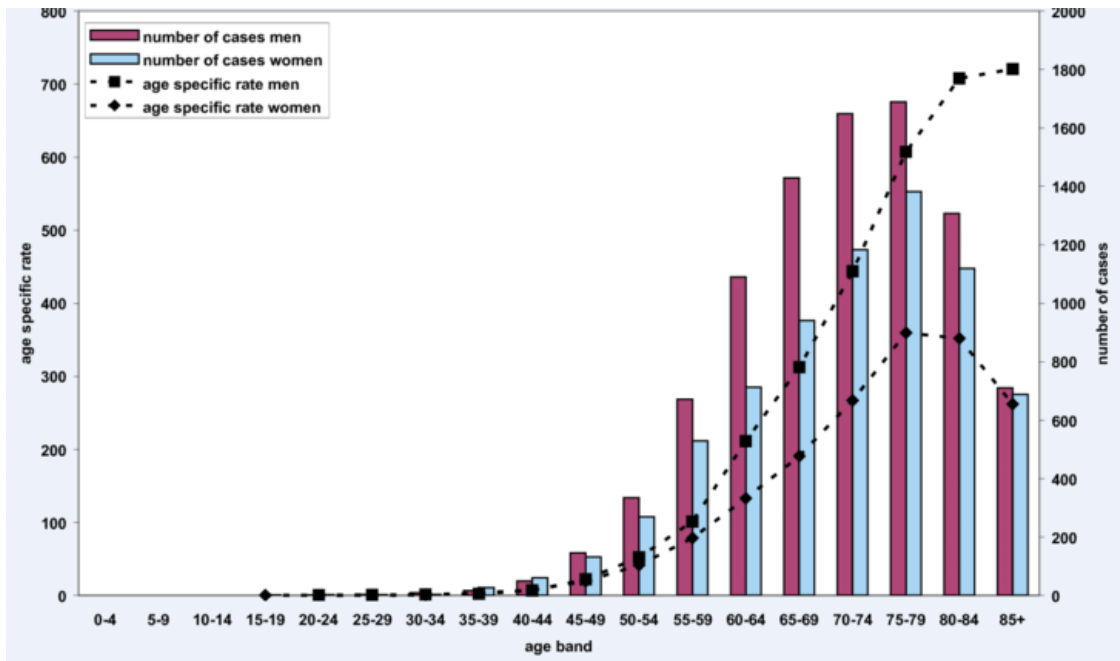


Figura 1.2. Incidența cancerului pulmonar pe categoriile de vârstă și pe sexe, raportat la 100.000 populație, conform Centrului pentru Epidemiologia Cancerului (2008) [4].

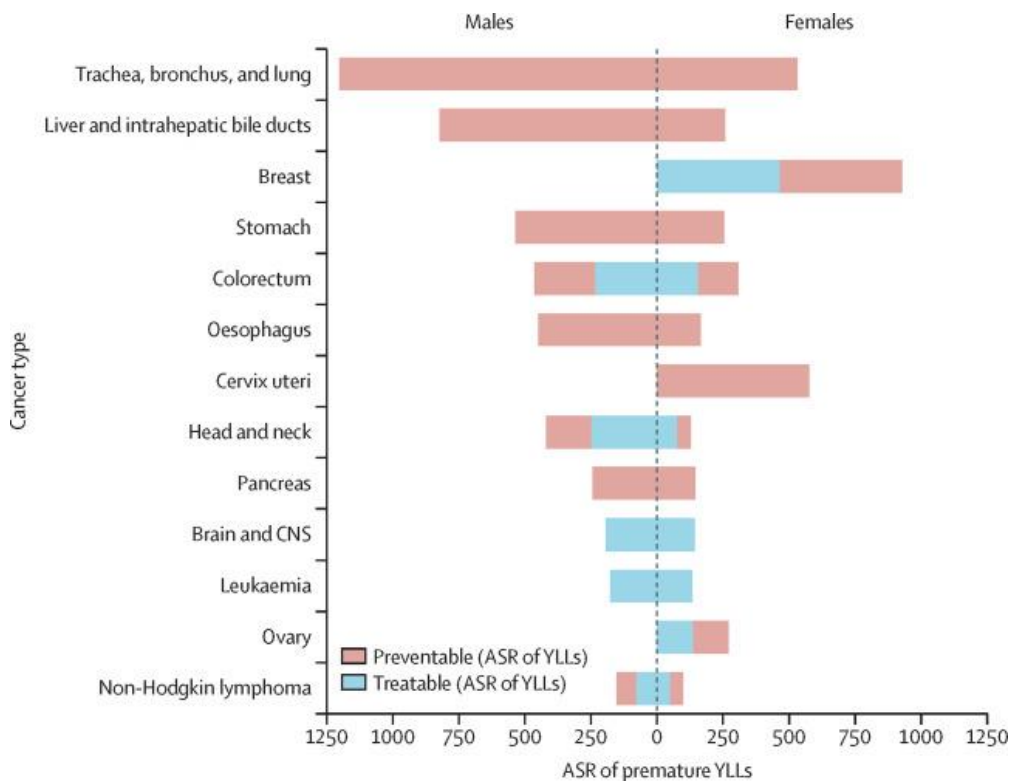


Figura 1.3. Rata standardizată de vârstă (ASR, l. engl. *age-standardized rate*) pentru ani de viață pierduți prematur (YLLs, *years of life lost*) din cauza cancerului prevenibil sau tratabil, raportat la 100.000 de populație cu o vârstă cuprinsă între 30-69 de ani la nivelul anului 2020, (conform Frick C. et al., 2023).

Cancerul pulmonar reprezintă prima cauză de mortalitate oncologică la bărbați și a treia – la femei, după cancerul de sân și cel colorectal. Coraportul pe sexe variază între 1,2 (în America de Nord) și 5,6 (Africa de Nord).

Conform ultimilor date publice ale Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova din anul 2022, mortalitatea de tumori maligne ocupă locul II (cca 14,6%), fiind atestate 5731 de decese. Pentru comparație, numărul deceselor de cancer pulmonar în anii 2018 și 2012 au fost, respectiv, în număr de 6133 și 5734 de cazuri. Cancerul pulmonar, începând cu anul 1982, se află pe primul loc în structura nosologiei oncologice. În anul 2020 s-au înregistrat 565 de cazuri noi de cancer pulmonar, în anul 2021 – 812 (+44%) cazuri, fiind plasat pe locul II în rândul tumorilor maligne diagnosticate. Contrar statisticilor din SUA, în Republica Moldova rata de supraviețuire la 5 ani este de 20-35% din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar. În baza datelor statistice disponibile (anii 1991-1997), morbiditatea de cancer pulmonar în grupul de vârstă 30-34 ani a crescut de 5 ori (de la 0,8 la 4,6 cazuri la 100.000 locuitori), în grupul de vârstă 35-39 de ani – de 3 ori (de la 4,4 la 12,5 la 100.000 locuitori) și în grupul de vârstă de 40-44 ani – de 2 ori.

După Martinez M. și coaut. (2020), în mortalitatea prematură (cea prevenibilă și/sau curabilă) cauzată de cancer, poate fi distins aspectul deceselor evitabile până la momentul apariției (dezvoltării) cancerului prin aplicarea unor politici de sănătate și strategii preventive, precum și aspectul evitării decesului din motivul cancerului prin intervenții medicale (noțiune de mortalitate curabilă, l. engl. *treatable mortality*). O estimare efectuată de Organizarea pentru Cooperare Economică și Dezvoltare (OECD) atestă că doar în anul 2017 au fost calculate 1,9 mln decese premature prevenibile și 1 mln de decese prevenibile în rândul celor 38 de țări membre [5]. Conform OMS, drept mortalitate prematură este considerat decesul de orice cauză, survenit în intervalul de vârstă 30-69 de ani, inclusiv [6].

Conform Frick C. și coaut. (2023), cancerul pulmonar este contributorul principal cu ani de viață pierduți prematur, dar prevenibil în țările cu indexul uman al dezvoltării de la mediu până la foarte înalt. Respectiv, programele naționale de screening și diagnostic precoce sunt direct asociate cu cazurile curabile de cancer [7].

Diferite tipuri de cancere au diferiți factori de risc. Lista actualizată la 12.01.2023 de către Asociația Americană a Cancerului (l. engl. *American Cancer Society*) menționează o serie de factori de risc pentru cancerul pulmonar, o parte dintre ei fiind perfect gestionabili [8]. Merită de menționat chiar de la început – speranțele precum că unele suplimente alimentare, vitamine, antioxidenți sau beta-caroten pot reduce riscurile de îmbolnăvire de cancer pulmonar nu s-au adeverit [9, 10]. Astfel, drept factori de risc gestionabili sunt listați: (1) *fumatul activ* – 80% dintre cazurile de cancer pulmonar sunt înregistrate la fumători, actuali sau în trecut. Fumatul activ multiplică de câteva ori riscul de a dezvolta un cancer pulmonar, acesta fiind proporțional atât cu



stagiul de fumător, cât și cu numărul de țigări fumate, indiferent de tipul lor; (2) *fumatul pasiv* este cea de a treia cauză de îmbolnăvire de cancer pulmonar; (3) *expunerea la radon*. Radonul este un gaz radioactiv, care provine din scoarța terestră în urma fisiunii unor elemente radioactive. El poate contamina apele subterane, aerul încăperilor închise, în special, în subsoluri. Inhalarea lui în timpul respirației produce leziuni pulmonare directe – dezintegrarea de tip alfa induce microleziuni și inflamație la locul de contact; radonului sunt atribuite peste 21.000 cazuri de deces de cancer pulmonar anual, fiind a doua cauză de îmbolnăvire de această maladie [11]. Ventilarea încăperilor este, deci, foarte importantă în profilaxia cancerului pulmonar; (4) expunerea la *particule de asbest* – acoperișul cu foi de ardezie, mine, fabrici de textile, întreprinderi navale etc. Politicile de limitare a utilizării asbestului permit reducerea morbidității de cancer pulmonar; (5) expunerea la alți cancerigeni – industriile care interacționează cu elementele radioactive, arseniu (în special, contaminarea apei potabile), beriliu, cadmiu, clorură de vinil, silicați, nichel, crom, eteri clorometilici, industria cărbunelui etc [12].

Dintre factorii de risc negestionabili, mai mult sau mai puțin specifici pentru cancerul pulmonar, au fost validați: radioterapia pentru alte maladii oncologice în antecedente, în special, pentru maladia Hodgkin sau cancerul de sân; poluarea aerului cu particole fine (PM<sub>2,5</sub>), care este responsabilă de 1-2% din toate decesele cu cancer pulmonar [12, 13, 14].

Necesită cercetări suplimentare, dacă reprezintă un factor de risc fumatul de canabis, țigaretile electronice, pudra de talc [15].

În concluzia acestei secțiuni, majoritatea pacienților care s-au îmbolnăvit de cancer pulmonar se află în interiorul vârstei cu potențial de deces prematur (30-69 de ani, conform OMS), la care evitarea decesului prin intervenții medicale are o fereastră de oportunitate extrem de redusă, limitată, practic, doar la stadiul I al maladii. Ținând cont de faptul că majoritatea pacienților sunt diagnosticați la stadii avansate ale bolii și că majoritatea dintre ei nu primesc niciun tratament (chirurgical, radioterapie sau chimioterapie), precum și că opțiunea tratamentului chirurgical este propus, practic, doar unui pacient din 6, intenția de a studia și a argumenta criteriile de extindere a indicațiilor pentru intervențiile chirurgicale capătă un sens deosebit. Scopul chirurgiei, în contextul examinat este creșterea speranței la viață (practic, amânarea decesului), având în vedere că fereastra de curabilitate este extrem de scurtă.

## **1.2. Tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar în viziune contemporană**

Intervenția chirurgicală are un rol important în diagnosticul, stadializarea și managementul definitiv al cancerului pulmonar non-microcelular (CPNMC). Rezecția este modalitatea primară de tratament pentru CPNMC stadiul I și II și o componentă importantă a abordării multimodale a patologiei în stadiul IIIA. Rezecțiile standard includ îndepărtarea lobului implicat cu tumoare și evaluarea sistematică a ganglionilor limfatici ipsilaterali și mediastinali [16].

Prima intervenție chirurgicală cu rezultat curativ pentru cancerul pulmonar a fost pneumonectomia pe stânga, efectuată de Graham în 1933 [17]. Ulterior, pneumonectomia a fost înlocuită cu lobectomie cu disecția ganglionilor limfatici ca procedură chirurgicală standard pentru cancerule pulmonare, din motiv că Cahan a raportat în 1960 rezultate egale ca rezultat al acestor două tipuri de rezecții [18]. Abordările chirurgicale pentru cancerule pulmonare depind de histologia tumorii (cancer pulmonar microcelular vs. cancerul pulmonar non-microcelular), stadiul clinic al bolii și starea generală de sănătate a pacienților (vârsta, starea de performanță, funcția pulmonară, comorbiditățile etc.) [19]. Strategia actuală de tratament pentru CPNMC depinde de stadializarea clinică. Rezecția chirurgicală este, în general, considerată tratamentul de elecție la pacienții cu boală în stadiul I sau II, ai căror stare permite anestezie generală și rezecție pulmonară [20]. Chirurgia este, de asemenea, o modalitate de tratament acceptată pentru o anumită categorie de pacienți cu stadiul clinic IIIb și IV [21].

Deși standardele de rezecție s-au schimbat în ultimii 20 de ani, s-au înregistrat câteva progrese în stadializarea și managementul peri-operator și anestezic, precum și unele progrese notabile, înregistrate în tehnicile și abordările chirurgicale [5]. Chirurgia și radiațiile pot fi curative în stadiul I CPNMC [22]. Pacienții cu CPNMC, netratați în stadiul I, au o supraviețuire la 5 ani de numai 6%, comparativ cu o supraviețuire globală de la 43% până la 73% pentru toți pacienții tratați de cancer în stadiul I [23]. Terapia curativă ar trebui să fie oferită tuturor pacienților pentru care ea este adecvată din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, până la 20% dintre pacienții cu CPNMC în stadiu incipient au fost descriși ca inoperabili din punct de vedere clinic [24]. Deși noile tehnologii s-au extins în practica clinică în ultimul deceniu, este incert dacă acestea au condus la un acces crescut la tratamentul chirurgical.

Opțiunile chirurgicale pentru cancerul pulmonar includ rezecția pineală, segmentectomia, lobectomia și pneumonectomia. Atât rezecția pineală, cât și segmentectomia pot fi efectuate utilizând tehnici minim invazive, inclusiv, tehnici de chirurgie toracoscopică asistată video (VATS) sau tehnici de chirurgie toracoscopică robotic asistată (RATS). Diferența fundamentală dintre VATS și RATS este că chirurgul ține instrumentul în VATS și robotul ține instrumentul în RATS. Ambele sunt considerate tehnici minim invazive și au ca rezultat mai puține efecte secundare chirurgicale pentru pacienți [25, 26].

După cum s-a menționat anterior, intervenția chirurgicală pentru cancerul pulmonar în stadiu incipient are cel mai mare potențial curativ și rămâne tratamentul de elecție. Opțiunile chirurgicale pentru cancerul pulmonar sunt, în general, indicate pacienților cu CPNMC în stadiul I până la II (uneori stadiul III) și foarte rar pentru cancerul pulmonar microcelular. Rolul intervenției chirurgicale în boala CPMC N2 (metastaze în ganglioni mediastinali sau subcarinali ipsilaterali) rămâne controversat [25].

Standardul actual al procedurii chirurgicale pentru cancerul pulmonar este lobectomia cu disecție sistematică a ganglionilor limfatici mediastinali și hilari, deoarece metastazele ganglionare se găsesc la 15-20% dintre pacienți, chiar și la cei cu cancer pulmonar de dimensiuni mici (diametru de 2 cm) [26]. Sprijinind această strategie de tratament, un singur studiu clinic controlat randomizat, care a comparat rezecția limitată (segmentectomie sau rezecție în pană) cu lobectomia pentru cancerul pulmonar de dimensiuni mici (diametrul  $\leq 3$  cm) a concluzionat că rezecția limitată a fost inferioară, atât în ceea ce privește supraviețuirea, cât și recidiva loco-regională (5,4% per pacient pe an pentru rezecția limitată față de 1,9% pentru lobectomie) [27].

Chirurgia oferă, practic, singura șansă de vindecare la pacienții cu cancer pulmonar. Chiar și în cancerul pulmonar avansat local, cancerul pulmonar cu metastaze ganglionare N2, cancerul pulmonar cu celule mici, boala oligo-metastatică recurentă după rezecția pulmonară sau recidiva tumorală după tratamente medicamentoase, chirurgia are, uneori, un rol important în tratamentul multimodal pentru pacienții strict selectați [25-27].

Datorită progreselor tehnologice recente, cum ar fi examinarea preoperatorie, utilizarea dispozitivelor de capsare și dispozitivelor de coagulare electrică în timpul intervenției chirurgicale și progresul în managementul perioperator, chirurgia pentru cancerul pulmonar a devenit considerabil mai sigură și continuă să aibă rezultate satisfăcătoare. Examinarea preoperatorie prin metode imagistice, cum ar fi tomografia computerizată de înaltă rezoluție cu reconstrucție 3D și tomografia cu emisie de pozitroni (PET), oferă chirurgilor informații anatomice despre pacient și informații oncologice despre tumoare. Introducerea aspirației transbronșice cu ac fin, ghidată cu ultrasunete, pentru pacienții cu suspiciune de boală N2, a avut ca rezultat o acuratețe de 95% în evaluarea ganglionilor mediastinali [25-27].

Ventilația pulmonară selectivă permite colapsul părții afectate a plămânului pentru a crea spațiu de lucru, în spațiul intra-toracic restrâns, sub anestezie cu circuit închis, păstrând, în același timp, ventilația părții opuse. Dispozitivele de capsare, care permit tăierea și sutura simultană cu capsatoare metalice, permit tăierea și închiderea precisă, consecventă și fiabilă a vaselor de sânge mari, a parenchimului pulmonar și a bronhiilor. Mai mult, dezvoltarea recentă a dispozitivelor chirurgicale bazate pe tehnologii cu ultrasunete sau radiofrecvență, a făcut mai ușoară tăierea țesuturilor și a vaselor mai mici, ceea ce reduce pierderile de sânge, precum și timpul de operație și extenuarea chirurgului [28].

Potrivit studiului japonez în baza Registrului de cancer pulmonar, din 11.663 de cazuri chirurgicale din 2004, rata complicațiilor postoperatorii severe și rata deceselor postoperatorii (deces în 30 de zile de la intervenție chirurgicală) a fost extrem de scăzută – 4,5%, respectiv 0,4% [29].

Primele cinci cauze de deces în decurs de 30 de zile de la rezecția pulmonară pentru cancer pulmonar au fost: pneumonia interstițială, evenimentul cardiovascular, pneumonia, fistulele

bronhopleurale și insuficiența respiratorie [30]. Cu certitudine, complicațiile după intervenția chirurgicală pentru cancerul pulmonar sunt similare cu cele pentru toate intervențiile chirurgicale toracice. Pentru o mai bună înțelegere, acestea pot fi clasificate, în linii mari, drept complicații toracice și non-toracice. Complicațiile toracice frecvente includ atelectazia, edemul pulmonar, pneumonia și insuficiența respiratorie.

Atelectazia este una dintre cele mai frecvente complicații pulmonare postoperatorii, în special, după toracotomie și intervenții chirurgicale toracice [31]. Se manifestă prin dispnee și hipoxemie. Debutul hipoxemiei din cauza atelectaziei postoperatorii tinde să apară după ce pacientul părăsește Unitatea de Terapie Intensivă, iar severitatea ei crește de la a doua până la a patra zi postoperator [32, 33]. Atelectazia postoperatorie se dezvoltă din cauza complianței scăzute a țesutului pulmonar, ventilației regionale afectate și secrețiilor acumulate în căile respiratorii. Durerea postoperatorie poate duce, de asemenea, la atelectazie, deoarece interferează cu respirația profundă și tusea spontană [34].

În anul 1984, Zeldin R. și colab. (1984), au inventat termenul de „edem post-pneumonectomie” [35]. Manifestarea edemului pulmonar în absența insuficienței ventriculare stângi sau a infecției a fost atribuită unui volum excesiv de perfuzie de lichid, care a depășit capacitatea de drenaj limfatic a țesutului pulmonar restant. Este o formă acută, hipoxemică, de insuficiență respiratorie, care este secundară edemului pulmonar necardiogen. Presiunea fiziologică de ocluzie a arterei pulmonare (PAOP) este <18 mm Hg. Infiltratele pulmonare apar între 12 ore și 5 zile după operație. Hipertensiunea pulmonară și rezistența vasculară pulmonară crescută însoțesc acest lucru. După rezecția pulmonară, apariția edemului pulmonar este o complicație gravă. Aceasta are o rată a mortalității de peste 50% [36].

Alte complicații toracice care apar mai rar, dar care sunt importante de luat în considerare în urma intervenției chirurgicale pentru cancer pulmonar includ leziunea nervului frenic și sindromul postpneumonectomie. Leziunea nervului frenic este o complicație precoce după toracotomie, care poate fi rezultatul aplicării pachetelor de gheață sau a traumatismelor mecanice directe. Această leziune poate face mai dificilă sevrarea pacienților de ventilația mecanică și poate contribui la diminuarea eficienței tusei și la eliminarea secrețiilor. Sindromul postpneumonectomie este o complicație postchirurgicală tardivă, care rezultă dintr-o deplasare mediastinală spre partea laterală a plămânului afectat după rezecția chirurgicală. Pacienții pot prezenta dispnee, stridor și disfagie; acestea pot fi confundate cu simptome ale altor afecțiuni. Un indice ridicat de suspiciune pentru sindromul postpneumonectomie trebuie menținut după rezecția pulmonară chirurgicală [35, 36].

Complicațiile non-toracice includ tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP), precum și leziuni ale corzilor vocale și hernie cardiacă. Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară sunt complicații potențial fatale după intervenția chirurgicală toracică. Incidența

evenimentelor tromboembolice venoase a fost de 1,7%, acestea fiind înregistrate la 12 din 690 de pacienți, supuși unei intervenții chirurgicale toracice pentru boală pulmonară malignă într-o revizuire recentăș nouă dintre acești pacienți au avut trombembolie pulmonară [37, 38].

În studiul de sinteză a lui Dentali F. (2008), efectuat pe 693 de pacienți (vârsta medie fiind de 66,7 ani, cu extreme între 23–90 ani), care au fost supuși toracotomiei cu scop de eradicare a tumorii. Dintre aceștea, 93 (13,5%) de pacienți au fost supuși pneumectomiei, iar 597 (86,5%) – lobectomiei sau rezecției în pană. S-au înregistrat 12 (1,7%) complicații tromboembolice venoase, dintre care 9 (1,3%) au fost trombembolii pulmonare. Toate aceste complicații au apărut în timp ce pacienților li s-a administrat profilaxie antitrombotică. Douăzeci și unu (3,0%) de pacienți au decedat în timpul spitalizării. Totuși, mortalitatea a putut fi atribuită trombemboliei pulmonare doar la 4 (0,6%) pacienți, iar alte cauze au inclus septicemia și miocardia acută [37-38].

Leziunile corzilor vocale, deși mai frecvente după esofagectomie și mediastinoscopie, pot apărea după intervenția chirurgicală toracică. Când este prezentă o disfuncție unilaterală a corzilor vocale, simptomele pot fi ușoare și includ modificări ale vocii și/sau răgușeală. Cu toate acestea, stridorul sau detresa respiratorie, observate, mai frecvent, în cazul disfuncției bilaterale a corzilor vocale, ar trebui tratate ca o urgență [39]. Recunoașterea promptă a complicației în perioada postoperatorie este critică. Hernia cardiacă este o complicație potențial fatală, care poate apărea după o pneumonectomie intrapericardică fără închiderea pericardului. De obicei, compromiterea hemodinamicii este observată la schimbarea poziției, tusei sau manipulării tubului de dren toracic [40].

Complicațiile pulmonare postoperatorii reprezintă o preocupare majoră după toracotomie și intervenția chirurgicală toracică. Comorbiditățile pacientului care contribuie la funcția pulmonară inițială slabă, caracterul invaziv al procedurii chirurgicale și tehnica anestezică pot influența tipul și severitatea problemelor pulmonare postoperatorii. Un rezultat postoperator prost poate rezulta din deteriorarea structurilor anatomice. Cele mai multe decese apar din cauza insuficienței respiratorii. Anticiparea și recunoașterea problemelor pot preveni complicațiile majore.

Studiile efectuate la unități specializate de tratare a cancerului și studiile de date din surse de raportare voluntară au publicat rate de complicații variind de la 9% la 37%, cu mortalități postoperatorii la 30 de zile de 3% sau mai puțin, pentru pacienții care sunt supuși lobectomiei pentru CPNMC [41, 42]. Indubitabil este faptul că morbiditatea postoperatorie anticipată și impactul negativ ulterior asupra calității vieții influențează luarea deciziilor chirurgicale, în special, pentru pacienții vârstnici care pot fi mai susceptibili de a primi terapie oncologică suboptimă [39-42].

Studiul lui Rueth N. (2010) [43], efectuat pe 4.171 pacienți, a raportat că 2.329 dintre ei au avut 4.097 complicații postoperatorii în spital (55,8%). Complicațiile pulmonare au fost cele mai frecvente (n=1598; 38,3%), urmate de cele cardiace (n=1020; 24,5%). Complicațiile au fost asociate

în mod semnificativ cu vârsta de cel puțin 75 de ani, sexul masculin, indicele de comorbiditate Charlson mai mare, tumorile mai voluminoase și tratamentul în spitalele non-universitare ( $p < 0,05$ ). Pacienții cu complicații au avut o ședere medie mai lungă (8 zile) decât pacienții fără (6 zile;  $p < 0,001$ ). Mortalitatea la 30 de zile a fost de 4,2%. Nu a fost înregistrată nicio diferență semnificativă statistic în proporția de pacienți cu vârsta cuprinsă între 75 și 80 de ani la diagnosticare, cu un scor *Charlson Comorbidity Index* mai mare de 2 (13,2%) și cea a pacienților cu vârsta cuprinsă între 66 și 69 de ani la diagnostic (12,4%;  $p = 0,31$ ). Complicațiile perioperatorii după lobectomie pentru CPNMC în stadiul I la pacienții mai în vârstă au depășit 50% și au fost asociate cu caracteristicile specifice ale pacientului, tumorii și tratamentului. O mai bună înțelegere a impactului acestor factori de risc poate facilita luarea deciziilor chirurgicale și poate încuraja implementarea unor ghiduri de îngrijire perioperatorie mai eficiente pentru pacienții chirurgicali mai în vârstă [44-47].

În studiul său, autorul Rjabov A. (2022) a demonstrat că tratamentul chirurgical al pacienților de peste 75 de ani cu cancer pulmonar poate fi finalizat în siguranță și eficient, cu condiția selecției preoperatorii atente a pacienților, cei mai importanți factori de risc ai complicațiilor postoperatorii fiind stadiul IIIb, leziunea ganglionară și cancerul central. Studiul dat a înrolat 73 de pacienți. Lobectomia a fost efectuată la 50 (68,5%) pacienți, segmentectomia – la 14 (19,2%), pneumonectomia – la 4 (5,5%), bilobectomie – la 3 (4,1%), rezecție în pană – la 2 (2,7%) pacienți. Cel mai frecvent scenariu clinic a fost lobectomia pentru adenocarcinomul pulmonar stadiul I. Metastazele în ganglionii limfatici au fost observate în 32,9% din cazuri. Dintre 9 pacienți cu pN2 (12,9%), leziunea ganglionilor mediastinali a fost diagnosticată preoperator în 4 (44%) cazuri. Dimensiunea medie a tumorii a fost de 3 (1-14) cm. Studiul a înregistrat următoarele rezultate: morbiditatea globală a fost de 16,4%, mortalitatea de 5,5%. Analiza multivariată a evidențiat cei mai semnificativi factori de risc, cum ar fi stadiul IIIb (OR=9,3, 95% CI=1,37-63,81;  $p = 0,023$ ), pN1 (OR=3,8, 95% CI=1,01-14,9;  $p = 0,049$ ), pN2 (OR=5,9, 95% CI=1,17-23,9;  $p = 0,030$ ), cancerul central (OR=7,57, 95% CI=1,74-32,8;  $p = 0,007$ ) [48].

Progresele actuale în diagnosticare și tehnologie medicală au contribuit la îmbunătățirea semnificativă a supraviețuirii pacienților cu CPNMC, care reprezintă 80% din toate cazurile de cancer pulmonar [49].

Deși imunoterapia și farmacoterapia țintită au cuantificat semnificativ prognosticul pacientului, viitorul tratamentului avansat al tumorilor rămâne necunoscut, necesitând cercetări suplimentare. Intervenția chirurgicală nu este, în general, recomandată pacienților cu CPNMC avansat, în special, pentru cei cu metastazare la distanță. Cu toate acestea, unii cercetători au sugerat faptul că operațiile chirurgicale ar trebui extinse pentru a include pacienții cu CPNMC în stadiul IV, în special, pe cei cu tumori oligometastatice [50-53]. Cu toate acestea, beneficiul intervenției chirurgicale la pacienții cu CPNMC avansat este neconcludent, iar cea mai optimă tehnică

chirurgicală dintre distrugerea locală, terapia de ablație, sub-lobectomie și lobectomie, rămâne necunoscută [54].

Din cauza evoluției rapide a bolii după diagnosticare, ratele standardizate de mortalitate sunt destul de asemănătoare cu cele de incidență pentru ambele sexe [55], iar în peste 75% din cazuri, patologia este diagnosticată în stadii avansate (IIIA-IV) [56]. Atât pentru pacienții cu răspândire local avansată sau la distanță a bolii, radioterapia și chimioterapia în monoterapie sau în diferite regimuri combinate au demonstrat îmbunătățiri considerabile în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung și controlul simptomelor [57, 58]. Cu toate acestea, intervenția chirurgicală rămâne a avea un rol primordial în terapia CPNMC avansat.

Dovezi tot mai solide au sugerat beneficiile în supraviețuire la pacienții selectivi cu cancer pulmonar avansat, supuși rezecției chirurgicale. Intervențiile chirurgicale pentru unele cazuri selective de CPNMC în stadiul IV au prelungit supraviețuirea pacienților [59, 60, 61]. O analiză națională a rezultatelor chirurgicale pe termen lung din Statele Unite ale Americii, înregistrată de către Yang C. și colegii săi (2018), a arătat o supraviețuire totală mai bună de 25% pe 5 ani la pacienții operați pentru cancer pulmonar cT1-2, N0-1, M1 sau cT3, N0, M1, în comparație cu cei care au beneficiat doar de intervenții non-chirurgicale (5,8% – pentru chimioradiere, 5,9% – pentru chimioterapie și 3,2% – pentru radioterapie) [62].

Rezultatele rezecției pulmonare de salvare au fost raportate de către Bauman J. și colab. (2008), care au efectuat un studiu retrospectiv pe 24 de pacienți cu stadiul IIIB. Durata medie a intervenției chirurgicale a fost de 5,5 ore (de la 2 până la 9 ore). Hemoragia medie estimată a fost de 250 ml (de la 0 până la 4.400 ml). Durata medie de spitalizare a fost de 8 zile (4-46 de zile). Mortalitatea în spital a fost de 4%, cu o rată de morbiditate de 58%. Supraviețuirea globală mediană a fost de 30 de luni, iar supraviețuirea estimată la 3 ani a fost de 47%. În studiul său, autorul a afirmat că rezecția plămânilor după radioterapie definitivă pentru CPNMC pare a fi fezabilă din punct de vedere tehnic, cu toxicitate acceptabilă chiar și atunci când este efectuată la un interval întârziat. Deși rezultatele oncologice sunt încurajatoare, cu un subgrup de supraviețuitori pe termen lung, determinarea eficacității necesită validare prospectivă într-o populație definită riguros [63].

În studiul sau prospectiv, Sonett J. (2004) a dovedit ca rezecția pulmonară după terapia de inducție cu chimioterapie și radioterapie concomitentă la 45 Gy a fost fezabilă și sigură. Au fost revizuite datele a 40 de pacienți consecutivi, care au suferit rezecție pulmonară după ce au urmat radioterapie cu doze mari și chimioterapie concomitentă pe bază de platină. Stadiile preoperatorii au fost IIb (7 pacienți), IIIA (21 de pacienți), IIIB (10 pacienți) și IV (2 pacienți cu metastaze cerebrale izolate). Treisprezece pacienți au prezentat tumori Pancoast. Timpul mediu de la finalizarea terapiei de inducție până la intervenția chirurgicală a fost de 53 de zile. Au fost efectuate douăzeci și nouă de lobectomii și 11 pneumonectomii (7 pe dreapta, 4 pe stânga). În studiu nu s-au

înregistrat decese postoperatorii. Treizeci și patru din cei 40 de pacienți (85%; 95%CI: 70%-94%) au fost substadializați patologic, 33 din 40 de pacienți (82,5%; 95%CI: 67%-93%) au indicat lipsă de reziduuri de limfadenopatie și 18 din 40 de pacienți (45%; 95%CI: 29%-61%) au prezentat un răspuns patologic complet. Urmărirea medie a fost de 2,8 ani. Ratele de supraviețuire globală la 1, 2 și 5 ani au fost de 92,4%, 66,7% și, respectiv, 46,2%. Ratele de supraviețuire fără boală la 1, 2 și 5 ani au fost de 73,0%, 67,2% și, respectiv, 56,4%. Această experiență, deși promițătoare, va necesita confirmarea într-un studiu clinic prospectiv multi-instituțional [64].

Deși studiile anterioare au arătat că intervenția chirurgicală este benefică pentru pacienții cu CPNMC incipient și are un prognostic bun, fezabilitatea acestei abordări pentru CPNMC stadiul III-IV rămâne controversată [65]. Numeroase studii au arătat că prognosticul pacienților cu NSCLC în stadiul III rezecabil care sunt supuși unei intervenții chirurgicale după terapia neoadjuvantă depinde de invazia ganglionilor limfatici [66]. Mai mult, intervenția chirurgicală este în general descurajată la pacienții cu CPNMC în stadiul IV din cauza timpului lor limitat de supraviețuire [67].

În Statele Unite, rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu CPNMC s-a îmbunătățit de la 16,4% la 25,1% din 1975 până în 2015. Cu toate acestea, aproape 55% dintre acești pacienți dezvoltă, în cele din urmă, cancer pulmonar avansat [68, 69]. Deși studiile anterioare au arătat că intervenția chirurgicală este benefică pentru pacienții cu CPNMC în stadiile I-II și oferă un prognostic bun, fezabilitatea acestei abordări pentru stadiul III-IV al maladii rămâne controversată [70-73]. Numeroase studii au arătat că prognosticul pacienților cu CPNMC în stadiul III rezecabil, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale după terapia neoadjuvantă, depinde de invazia ganglionilor limfatici [74-75]. Mai mult, intervenția chirurgicală este, în general, neindicată la pacienții cu CPNMC în stadiul IV din cauza duratei lor limitate de supraviețuire [76, 77].

În studiul lui Ren J. (2023), s-a constatat că intervenția chirurgicală paliativă a îmbunătățit într-o oarecare măsură prognosticul pacienților cu CPNMC în stadiul IV. A fost evidențiată supraviețuirea medie de 2 ori mai mare în grupul chirurgical decât în grupul non-chirurgical. Rezultatele analizelor de regresie Cox au arătat că intervenția chirurgicală a fost un factor de risc independent atât pentru supraviețuirea totală (ST) (HR=0,441; 95%CI: 0,426-0,456; p<0,001), cât și pentru supraviețuirea specifică cancerului (CSS) (HR=0,397; 95%CI: 0,380-0,414; p<0,001). În special, pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală, au avut un prognostic mai bun decât cei care nu au fost operați. Mai mult decât atât, distrugerea locală și sub-lobectomia au compromis semnificativ supraviețuirea, în comparație cu lobectomia în grupul beneficiar (p<0,001) [78].

În studiul lui Liang H. (2021), a fost observat un beneficiu de supraviețuire la pacienții cu CPNMC metastatic și care au beneficiat, anterior, de rezecția chirurgicală a tumorii primare. A fost dezvoltat un model care testează ipoteza că numai anumiți pacienți în stadiul IV ar beneficia de intervenție chirurgicală, iar beneficiul potențial ar varia în funcție de caracteristicile tumorii primare.



Astfel, au fost identificați un total de 30.342 de pacienți cu CPNMC în stadiul IV; 8,03% (2.436) dintre aceștia au beneficiat de rezecție primară. După Corelarea Scorului de Propensiune (l. engl. *propensity score matching*, PSM), intervenția chirurgicală a fost corelată în mod independent cu durata medie a supraviețuirii specifică cancerului (CSS), fiind, în acest caz, mai lungă (19 vs. 9 luni,  $p < 0,001$ ). Din cohorta de intervenții chirurgicale, 1.374 (56,40%) pacienți au trăit mai mult de 9 luni (grup beneficiar). Caracterile diferențiate (grup beneficiar și non-beneficiar) au inclus vârsta, sexul, stadiul TNM, tipul histologic, poziția tumorii și gradul de diferențiere, care au fost integrați ca predictorii pentru a construi o nomogramă (figura 1.4) [79].

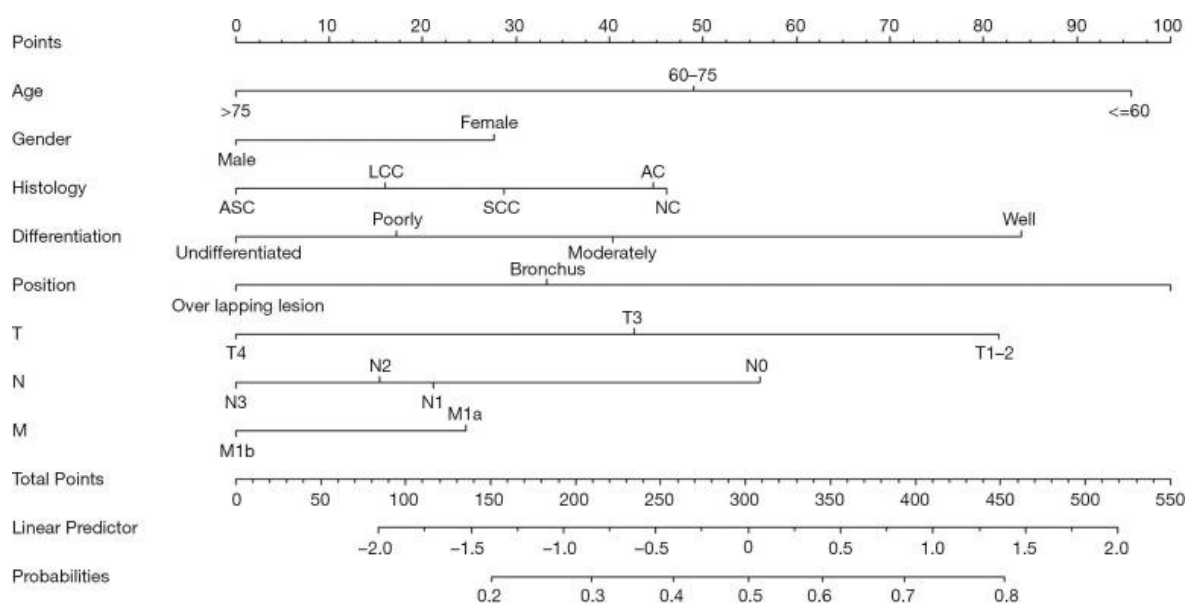


Figura 1.4. **Nomogramă pentru identificarea candidaților eligibili cu CPNMC în stadiul IV pentru rezecția tumorii primare (conform Liang H.) [79].**

**Notă:** ASC – carcinom adeno-squamos; LCC – carcinom cu celule mari; SCC – carcinom cu celule scuamoase; AC – adenocarcinom; NC – neuroendocrin.

Au fost colectați, în baza grupului beneficiar și non-beneficiar, factorii care afectează în mod independent CSS în analiza multivariată Cox și care pot fi accesați înainte de operație, inclusiv, șase indici: vârstă, sex, stadiu TNM, tip histologic, poziția tumorii și diferențiere. În baza regresiei logistice multivariate, s-a elaborat o nomogramă pentru a selecta candidații cu CPNMC în stadiul IV, care pot beneficia cu adevărat de intervenția chirurgicală. Acest model a arătat că poziția tumorii, vârsta și diferențierea au contribuit cel mai mult la prognostic, urmate de stadiul T, stadiul N, histologie, sex și stadiul M. Prin adăugarea scorurilor fiecărei variabile selectate, probabilitatea de supraviețuire a pacientului individual poate fi calculată cu ușurință. De exemplu, pentru un pacient de sex masculin de 68 de ani cu adenocarcinom bronșic slab diferențiat, care este clasificat ca stadiul

T3N2M1a, scorul total este de 220 de puncte și modelul prezice că pacienții ar beneficia de rezecția tumorii primare cu o probabilitate de 30%. Astfel, a fost creat un model predictiv practic, care ar putea fi utilizat pentru a identifica candidații optimi pentru rezecția chirurgicală a tumorii primare în rândul pacienților cu CPNMC în stadiul IV [79].

Rezultatele dintr-un alt studiu care a analizat un set de date SEER, a constatat că pacienții cu CPNMC în stadiul IV aveau ST superioară în urma intervenției chirurgicale toracice, în combinație cu chimioterapie sau chimioradiere. Pacienții care au fost operați au avut rate mai mari de SM (15 luni) decât cei din grupul fără intervenții chirurgicale (8 luni) [80]. Studiul lui Jia J. (2021), efectuat pe 90.982 de pacienți, a arătat că analizele de Corelare a Scorului de Propensiune (PSM), care au fost bine echilibrate cu toate covariatele importante de confuzie, au evidențiat o îmbunătățire a timpului mediu de supraviețuire (MST) la pacienții care au beneficiat de intervenții chirurgicale comparativ cu cei neoperați (MST: 15 vs 8 luni, respectiv,  $p < 0,001$ ). Rezultatele celor care au fost supuși unei intervenții chirurgicale plus chimioterapie versus chimioterapie singură au prezentat un MST de 19 luni, față de 11 luni, respectiv ( $p < 0,001$ ); la cei cărora li s-a efectuat intervenții chirurgicale plus chimioradiere vs chimioradiere (MST: 18 vs 11 luni,  $p < 0,001$ ) [80].

Cancerul pulmonar non microcelular este o boală invalidizantă, cu o povară mare de simptome și o calitate slabă a vieții. Pacienții cu CPNMC cu metastaze la distanță sunt tratați imperativ cu chimioterapie (terapie dubletă pe bază de platină) și nu sunt, în general, candidați pentru intervenție chirurgicală. Totuși, mai multe cercetări au arătat că terapia locală atât pentru tumora primară, cât și pentru metastaze, este eficientă, în funcție de localizarea și numărul de metastaze [81].

În studiul lui Hanagiri T. și colab. (2012), care au raportat rezultate de urmărire pe termen lung de 25% la pacienții cu CPNMC în stadiul IV după rezecția chirurgicală a leziunii primare, precum și tratamentul agresiv al metastazelor. Folosind radioterapie sau chirurgie, a fost înregistrată o rată globală de supraviețuire la 5 ani după intervenție chirurgicală la pacienții cu boală în stadiul IV de 26,8%. În funcție de numărul de metastaze, rata de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu o singură metastază și la pacienții cu 2 sau mai multe metastaze a fost de 50,3%, respectiv 16,7%. S-a concluzionat că pacienții selectați care pot suporta o rezecție chirurgicală pentru tumora primară și terapie locală eficientă pentru leziunile metastatice oligometastatice, au încă șansa de a obține supraviețuire pe termen lung. Prin urmare, tratamentul chirurgical al CPNMC cu boală oligometastatică poate fi considerat un braț fezabil al tratamentului multidisciplinar [81].

Studiul retrospectiv a lui Bograd A. (2020), efectuat pe 30 de pacienți, a demonstrat că ST după intervenția salvatoare a fost de 24 de luni. Supraviețuirea totală mediană pentru o rezecție R1 a fost de 5,3 luni față de 108 luni, pentru o rezecție R0 ( $p = 0,001$ ). Rezecțiile de salvare persistente pN1- pozitive, de asemenea, au avut rezultate mai modeste în comparație cu pN0 (8,9 față de 28,2 luni;  $p = 0,06$ ). Pentru pacienții care au suferit o rezecție de salvare neprelungită (lobectomie simplă sau

pneumonectomie simplă), supraviețuirea globală medie a fost de 108,4 luni, față de 8,9 luni pentru rezecțiile de salvare prelungite ( $p=0,02$ ). Mortalitatea la 30 de zile a fost de 6,7% (2 pacienți). Studiul a notat mai multe complicații intraoperatorii. Patru pacienți (13%) au suferit leziuni vasculare majore în timpul intervenției chirurgicale: 1 leziune aortică (3%), 1 leziune a arterei pulmonare, care a necesitat reconstrucție primară (3%) și 1 leziune a arterei pulmonare, care a necesitat conversia de la lobectomie la pneumonectomie (3%). Complicațiile postoperatorii au apărut la 17 pacienți (57%). Zece pacienți au prezentat mai mult de 1 complicație după intervenție chirurgicală (33%). Complicațiile majore (gradul Ottawa mai mare decât IIIA) au apărut la 12 pacienți (40%) [82].

Zhang C. și coaut. (2019), au efectuat un studiu prospectiv pe 88 de pacienți cu CPNMC stadiul IV. Dintre aceștia, 35 de pacienți cu metastaze pleurale, 18 – cu oligometastaze cerebrale, 25 – cu oligometastaze extracerebrale și 10 – cu mai multe locuri sau organe metastatice. Pentru tumora pulmonară primară, aproape toate (86/88) au fost rezecate cu R0. Pentru leziunile metastatice, 53 de pacienți au primit tratament curativ local și 9 pacienți – tratament parțial. Supraviețuirea globală medie a pacienților a fost de 31,7 luni. Pacienții cu metastaze pleurale și oligometastaze cerebrale au avut rezultate mai bune decât cei cu oligometastaze extracerebrale și metastaze multiple ( $p<0,001$ ) [83].

Pacienții cu tratament adjuvant cu receptorul factorului de creștere epidermică (EGFR) cu inhibitor al tirozin kinazei (TKI), au avut o supraviețuire generală semnificativ mai bună, comparativ cu cei cu tratament adjuvant cu chimioterapie ( $p=0,015$ ). În plus, vârsta  $<60$  ani și cT1-2 au fost, de asemenea, asociate cu o supraviețuire mai bună [83].

Datorită progreselor tehnologice recente, intervenția chirurgicală pentru cancerul pulmonar a devenit considerabil mai sigură și mai puțin invazivă. În concordanță cu dezvoltarea altor proceduri de tratament, cum ar fi chimioterapia, terapia țintită, radioterapia și imunoterapia [84], chirurgia va fi din ce în ce mai importantă în tratamentele multimodale în lupta împotriva cancerului pulmonar.

### **1.3. Conceptul de preabilitare a pacientului înainte de chirurgia toracică majoră**

Preabilitarea reprezintă o practică medicală recent elaborată, utilizată cu scopul de a spori capacitatea funcțională a pacientului înainte de intervenția chirurgicală și de a-i îmbunătăți rezultatele postoperatorii. Conceptul de preabilitare se îndreaptă către o abordare multifactorială, cuprinzând optimizarea medicală, exercițiile fizice preoperatorii, sprijinul nutrițional și reducerea stresului și anxietății [85]. Trauma chirurgicală, consecințele fiziologice ale anesteziei, terapiile perioperatorii (inclusiv, tratamentul neoadjuvant al cancerului, terapia perfuzională, ventilația pulmonară artificială etc.), precum și rezervele nutriționale scăzute și stresul psihologic sunt factori de stres perioperator major. Rezistența la acești factori de stres depinde de o serie de condiții nemodificabile ale pacientului, cum ar fi vârsta, sexul, biologia cancerului, precum și alți factori modificabili, inclusiv comorbiditățile, toxicitatea (fumatul și abuzul de alcool), malnutriția, activitatea fizică scăzută, forma fizică precară, pregătirea psihologică slabă și dezechilibrele

fiziologice acute ca urmare a bolii prezente. La rândul lor, acești factori interacționează cu factorii atribuiți patologiei de bază, inclusiv, cașexia canceroasă, malabsorbția, malnutriția și miopatia.

Eficacitatea conceptului de preabilitare reprezintă un subiect deocamdată controversat; nu este determinată durata optimă a preabilitării. Însă, preabilitarea poate grăbi procesul de reabilitare postoperatorie; de asemenea, aceasta are potențialul de a îmbunătăți calitatea vieții și toleranța la tratamente neoadjuvante precum chimioterapia [86].

### ***Preabilitarea unimodală prin exerciții fizice***

Lipsa activității fizice este unul dintre cei mai importanți factori de risc modificabili pentru sănătatea precară [87] și deces precoce, împreună cu nutriția deficitară, fumatul și consumul de alcool [88]. Numeroase dovezi susțin ideea că o condiție fizică bună are beneficii în aproape orice context al sănătății și bolii, ceea ce pledează pentru rezultate mai bune pentru persoanele respective [89, 90]. Reducerea activității fizice ca rezultat al îmbătrânirii sau a unei boli critice duce la o creștere semnificativă a riscului perioperator, care poate fi atenuat prin introducerea exercițiilor fizice în pregătirea preoperatorie.

Legătura dintre activitatea fizică și riscul de cancer este destul de clară. Cea mai amplă sinteză, cea a lui Moore S. și coaut. (2016), efectuată pe un eșantion de 1,44 milioane de pacienți, reprezintă o analiză combinată a 12 cohorte europene și americane prospective. Aceasta a concluzionat că activitatea fizică a fost asociată cu un risc mai redus pentru 13 tipuri de cancer: adenocarcinom esofagian (HR = 0,58; 95% CI: 0,37-0,89), hepatic (HR = 0,73; 95% CI: 0,55-0,98), pulmonar (HR = 0,74; 95% CI: 0,71-0,77), renal (HR = 0,77; 95% CI: 0,70-0,85), gastric (HR = 0,78; 95% CI = 0,64-0,95), endometrial (HR = 0,79; 95% CI: 0,68-0,92), leucemie mieloidă (HR = 0,80; 95% CI: 0,70-0,92), mielom (HR = 0,83; 95% CI: 0,72-0,95), colon (HR = 0,84; 95% CI: 0,77-0,91), cap și gât (HR = 0,85; 95% CI: 0,78-0,93), rectal (HR = 0,87; 95% CI: 0,80-0,95), vezical (HR = 0,87; 95% CI: 0,82-0,92) și mamar (HR = 0,90; 95% CI: 0,87-0,93) [91].

În sinteza lui Liu L. (2016), bazată pe 126 de publicații, s-a constatat o reducere de 10% a riscului în cazul tuturor tipurilor de cancer în asociere cu activitatea fizică de o anumită intensitate; astfel, dacă se crește intensitatea activității fizice de 2 ori peste un anumit nivel pragal, nu se obține niciun beneficiu suplimentar. Creșterea activității fizice a pacientului este, prin urmare, considerată utilă în reducerea riscului de dezvoltare a cancerului datorită rolului său în menținerea unui indice de masă corporală fiziologic, deși activitatea fizică are și numeroase alte efecte benefice asupra sănătății și riscului general de boală [92].

Intervențiile pentru optimizarea recuperării postoperatorii sunt, de obicei, orientate către perioadele intraoperatorii și imediat postoperatorii. Pentru pacienții cu risc sporit și care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale majore, acest lucru este, probabil, prea târziu.

Studiile timpurii privind preabilitarea înainte de intervențiile chirurgicale majore la nivelul toracelui și abdomenului au arătat o îmbunătățire a condiției fizice preoperatorii, urmată de o durată mai scurtă de spitalizare [93-96]. Fezabilitatea și siguranța, chiar și după tratamentele neoadjuvante în cancer, precum optimizări încurajatoare ale activității fizice și a calității vieții, au fost, de asemenea, demonstrate [97-100].

În ultimul timp, interesul s-a centrat pe proiectarea programelor de antrenament de înaltă intensitate (HIT) în contextul preoperator, ceea ce ar putea permite un antrenament eficient și rapid înaintea intervenției chirurgicale [100]. Programele supravegheate HIT, cu o concepție atentă și adaptate individual, care vizează atât partea superioară, cât și cea inferioară a corpului, pot constitui o valoare suplimentară în cadrul perioadei perioperatorii [101].

Recent, mai mulți cercetători au efectuat revizuri sistematice în contextul preabilitării prin exerciții fizice în chirurgia cancerului abdominal, în special, în chirurgia colorectală [102, 103]. Toți sunt de acord că preabilitarea prin exerciții fizice reprezintă o modalitate utilă de a îmbunătăți condiția fizică și calitatea vieții; totuși, în prezent, nu se recunoaște în mod clar un impact asupra rezultatelor postoperatorii. Când se compară antrenamentul muscular inspirator, antrenamentul aerob și antrenamentul cu rezistență, acestea par să reducă incidența complicațiilor postoperatorii (în special, cele respiratorii) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale intra-abdominale. O meta-analiză recentă, efectuată de Elliot A. [101] și coaut. pe 229 de pacienți, a concluzionat că antrenamentele fizice în interval au fost mai eficiente decât antrenamentele continue în creșterea condiției fizice și a demonstrat un profil de siguranță similar pentru antrenamentul de intensitate moderată. A fost înregistrată o creștere semnificativ mai mare a consumului maxim de oxigen ( $VO_2 peak$ ) după antrenamentele în interval comparativ cu cele continue (diferența medie ponderată = 1,53 ml/kg/min, 95%CI 0,84-2,23), cu omogenitate înregistrată între studii (Chi pătrat = 2,69;  $p = 0,7$ ) [101]. Un program preoperator supravegheat de înaltă intensitate, cu antrenament în interval, poate crește capacitatea aerobă a unui pacient înaintea unei intervenții chirurgicale într-un termen scurt [100]; totuși, o alternativă mai ușoară este antrenamentul bazat pe mers pe jos, pe care pacienții îl pot realiza fezabil acasă [102].

Steinmetz C. (2020), într-un studiu prospectiv pe 171 de pacienți, a analizat impactul exercițiilor fizice (aerobice, pe bicicletă, de echilibru) preoperatorii asupra parametrilor funcționali ai pacienților respectivi imediat postoperatoriu și după reabilitare. Capacitatea funcțională la o sarcină de 6MWD a crescut de la  $443,0 \pm 80,1$  m la  $493,5 \pm 75,5$  m,  $p = 0,003$ , iar calitatea vieții – de la  $5,1 \pm 0,9$  la  $5,4 \pm 0,9$  puncte,  $p < 0,001$  în lotul cu preabilitare, contrar datelor lotului de control [103].

Marchand A. (2019), în studiul său realizat pe 97 de pacienți, a intenționat să evalueze fezabilitatea unui program de intervenție preoperatorie la pacienții cu stenoză lombară a coloanei vertebrale și să raporteze rezultatele intervenției propuse. Un grup de pacienți ( $n=48$ ) a fost atașat

unui program de preabilitare preoperator, supravegheat timp de 6 săptămâni, iar celălalt grup (n=49) a reprezentat controlul. Rezultatele au fost măsurate la momentul inițierii programului, la 6 săptămâni, la 3 și la 6 luni după intervenția chirurgicală. Studiul dat a înregistrat anumite diferențe, dar semnificative între loturi la capitolul calității vieții ( $83,7\% \pm 25,9\%$  în lotul cu preabilitare și  $80\% \pm 25,3\%$  în lotul de referință,  $p=0,68$ ). Absența reacțiilor adverse, corelate cu schimbările pozitive observate în rezultatele înregistrate în lotul cu preabilitare, justifică efectuarea unui studiu la scară mai largă pentru a evalua eficacitatea programului dat [104].

### ***Preabilitarea nutrițională unimodală***

Aproximativ 55% dintre toți pacienții care urmează intervenții chirurgicale sunt malnutriți la admiterea în spital [105]. Malnutriția este recunoscută ca un factor de risc independent pentru pacienții supuși intervențiilor chirurgicale. Este indubitabil faptul că pacienții bine nutriți au rezultate mai bune postoperatorii. Studiile prospective sugerează că pacienții chirurgicali malnutriți spitalizați au rezultate clinice semnificativ mai proaste, inclusiv un risc de mortalitate de patru ori mai mare [106], șanse mai mari de complicații [107, 108] și costuri mai mari de îngrijire medicală. Malnutriția, de obicei, nu există izolat la pacienții chirurgicali, dar este asociată cu fragilitate și sarcopenie [109].

O meta-analiză a lui Lighthart G. (2020) [110] a constatat că 84% (95%CI: 77-91%,  $I^2 = 98,4\%$ ) dintre pacienți erau fragili, iar dintre aceștia – 37% (95%CI: 26-48%,  $I^2 = 98,6\%$ ) erau sarcopenici și 66% (95%CI: 58-73%,  $I^2 = 98,6\%$ ) erau malnutriți. Gruparea a 10 studii (total – 2427 de pacienți) a evidențiat o asocierie mare (OR: 5,77; 95%CI: 3,88-8,58,  $p<0,0001$ ) și o suprapunere considerabilă (49,7%) dintre fragilitate și (riscul de) malnutriție. Gruparea a 7 studii (în total, 2506 pacienți) a evidențiat o asocierie ridicată (OR: 4,06; 95%CI: 2,43-6,80,  $p<0,0001$ ) și o suprapunere considerabilă (41,6%) între sarcopenie și (riscul de) malnutriție.

Așadar, malnutriția reprezintă un factor de risc modificabil [111]. Aceasta apare din cauza aportului insuficient și/sau a modificărilor metabolice și inflamatorii care afectează utilizarea nutrienților (hipermetabolism/catabolism), cerința sau absorbția lor, ceea ce duce, în cele din urmă, la pierdere în greutate, cașexie, scăderea capacității fizice și rezervă metabolică redusă. Scopul principal al preabilitării nutriționale este de a optimiza rezervele de nutrienți și rezerva metabolică înainte de intervenția chirurgicală, pentru a compensa răspunsul catabolic la patologie sau intervenția chirurgicală. Preabilitarea nutrițională diferă de compensarea acută a deficitelor nutriționale. Intervenția nutrițională trebuie să înceapă din momentul programării intervenției chirurgicale pentru a asigura implicarea precoce a pacientului și trebuie să se extindă și în perioada preoperatorie și postoperatorie [112]. Este necesară trecerea la evaluări și intervenții nutriționale preventive, în locul celor reactive, înainte de intervenția chirurgicală.

Ghidurile recente ale *Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism* (ESPEN) denotă în mod clar influența prognostică a stării nutriționale asupra complicațiilor și a mortalității [105]. Acest risc de malnutriție este, adesea, cel mai semnificativ înainte și după intervențiile chirurgicale majore ale tractului gastrointestinal (GI) și în chirurgia cancerului [113, 114], care prezintă, de asemenea, cel mai mare risc de malnutriție iatrogenă și de bază (~65%) [115]. Intervențiile nutriționale perioperatorii adecvate au demonstrat îmbunătățiri specifice ale rezultatelor perioperatorii la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale gastrointestinale (GI) și pentru cancer [112], în special, reducerea infecțiilor chirurgicale post intervenție [108, 116, 117]. Există numeroase studii controlate randomizate (RCT) și meta-analize, care demonstrează că nutriția preoperatorie (indiferent de calea de administrare) la pacienții malnutriți înaintea intervențiilor chirurgicale gastrointestinale pot reduce morbiditatea postoperatorie cu 20% [118, 119, 120].

Recent, s-a efectuat o revizuire Cochrane care a analizat evidența intervențiilor nutriționale preoperatorii asupra rezultatelor postoperatorii cu suplimente nutriționale orale standard (ONS) la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale GI [120]. S-a constatat o reducere semnificativă a complicațiilor postoperatorii la pacienții malnutriți, dar hrăniți artificial preoperator.

La pacienții cu risc mare, incidența infecțiilor la locul intervenției chirurgicale a fost semnificativ mai mică în grupul care a primit suport energetic adecvat prin nutriție enterală (EN) și/sau parenterală (PN) timp de, cel puțin, 10 zile. În analiza multivariată, terapia nutrițională a fost un factor independent, asociat cu mai puține infecții la locul intervenției chirurgicale [121, 122]. Pentru pacienții chirurgicali, beneficiile intervențiilor nutriționale au fost confirmate de două meta-analize recente [123, 124], în special, în cazurile de malnutriție preoperatorie severă [122-124].

În studiul său controlat randomizat, Bozzetti F. (2000) a demonstrat că doar la 37% din pacienții cărora li s-a administrat alimentație parenterală au apărut complicații, contrar cifrei de 57%, înregistrată la pacienții din grupul de control. La baza acestei diferențe au stat, preponderent, complicațiile neinfecțioase (12%, respectiv 34%,  $p=0,02$ ). Decese au fost constatate doar în lotul de control ( $n=5$ ,  $p=0,05$ ) [125].

Durata totală a șederii în spital pentru pacienții cu nutriție parenterală preoperatorie a fost mai mare decât pentru lotul de control ( $p=0,001$ ), în timp ce durata șederii postoperatorii în cele două grupuri nu s-a schimbat semnificativ. Acest studiu arată că cele 10 zile de nutriție preoperatorie care este continuată și postoperator, este capabilă să reducă rata complicațiilor cu aproximativ o treime și să prevină mortalitatea la pacienții cu malnutriție severă cu cancer gastrointestinal [126].

### ***Preabilitarea cognitivă***

Complicațiile cognitive postoperatorii includ delirul și disfuncția cognitivă. Dezvoltarea unor astfel de evenimente este asociată cu rezultate clinice semnificativ mai proaste, perioade mai lungi de spitalizare și o morbiditate și mortalitate mai mare, precum și costuri mai ridicate pentru

îngrijirea medicală [127-130]. La pacienții cu risc crescut, care urmează intervenții chirurgicale cu risc major, incidența poate ajunge până la 50% [131]. Mai mult, riscul de delir este influențat și de tipul intervenției chirurgicale și de expunerea la medicamente. Factorii precipitanți identificați în mod obișnuit includ factori intraoperatori (complexitatea chirurgicală, durata intervenției chirurgicale, abordul chirurgical, bypass-ul cardiopulmonar, transfuzia de sânge, adâncimea sedării) și factori postoperatori (infecție, durere, hipoxemie, ventilație mecanică). Expunerea la anumite medicamente, precum benzodiazepinele, ketamina, opioidele, morfina sau meperidina, anticolinergicele precum difenhidramina sau scopolamina, zolpidemul și antagoniștii receptorilor de histamină, au fost, de asemenea, asociată cu un risc de dezvoltare a delirului [132].

Cu lipsa opțiunilor farmacologice eficiente, accentul ar trebui să fie pus pe stratificarea și reducerea riscului. De fapt, până la 40% dintre cazurile de delir pot fi prevenite [133]. Este logic că, având în vedere numărul diferitelor factori de risc predispozanți, orice intervenție trebuie să implice mai multe componente. Succesul acestei strategii poate fi observat în cazul *Programului de Îngrijire a Bătrânilor Spitalizați* (HELP), care a vizat șase factori de risc diferiți, inclusiv tulburarea cognitivă, privarea de somn, imobilitatea, deficitul vizual, deficitul de auz și deshidratarea. Intervențiile au inclus reorientare, participare la activități de stimulare cognitivă, promovarea igienei somnului, mobilizare precoce, adaptări vizuale și auditive, dacă erau necesare, și menținerea unei hidratari corespunzătoare. Grupul de intervenție a avut o incidență redusă și o durată mai scurtă a delirului [133]. Protocoale similare au fost, ulterior, adaptate pentru perioada perioperatorie, ceea ce a dus la o incidență redusă și o durată mai scurtă a spitalizării [134, 135]. În plus, o revizuire sistematică pe 7 studii și 1950 de pacienți, realizată de Siddiqi N. *et al.* (2016) [136] a găsit, de asemenea, dovezi solide că intervențiile multimodale pot preveni delirul atât în mediu terapeutic, cât și în cel chirurgical. În acest studiu, autorul a demonstrat faptul că intervențiile cu mai multe componente au redus incidența delirului, în comparație cu îngrijirea obișnuită (RR = 0,69, 95%CI = 0,59-0,81) [136].

La fel, ca în cazul altor strategii preoperatorii, pentru prevenirea delirului postoperator ar trebui abordate mai multe componente. Evaluarea comprehensivă geriatrică (CGA) este o abordare multidisciplinară pentru evaluarea nevoilor medicale, psihosociale și funcționale ale pacienților mai în vârstă, în scopul dezvoltării unui plan individualizat pentru optimizarea preoperatorie, tratamentului și recuperării postoperatorii [137]. Partridge J. și coaut. (2017) au efectuat un studiu randomizat la pacienții vârstnici care urmau intervenții chirurgicale vasculare, în care grupul de intervenție a primit CGA preoperatorie din partea unei echipe multidisciplinare. Această abordare a facilitat identificarea factorilor de risc, revizuirea medicației, discuții cu pacientul și familia, comunicarea cu echipa secției, intervenții multimodale, și referirea la asistența socială. Grupul de intervenție a avut o perioadă mai scurtă de spitalizare și o incidență mai mică a complicațiilor, inclusiv, a delirului [138].



Tulburarea cognitivă preoperatorie este un alt factor de risc potențial modificabil care nu a fost, deocamdată, pe deplin explorat. Mai multe studii au arătat că pregătirea cognitivă ar putea îmbunătăți rezerva cognitivă inițială. De exemplu, o revizuire sistematică a lui Deemer K. (2020) [139] a investigat utilizarea exercițiilor cognitive la pacienți cu afecțiuni severe. Intervențiile studiate au inclus exerciții de antrenament cognitiv (cum ar fi, memorarea și funcția executivă), stimularea cognitivă și reabilitarea funcțională (dezvoltarea de noi abilități pentru a face față declinului cognitiv). Autorii au raportat că majoritatea studiilor incluse în meta-analiză au observat o scădere a incidenței delirului în asociere cu programele de intervenție cognitivă. O altă meta-analiză, realizată de Woods B. *et al.* (2012) [140], a arătat eficacitatea stimulării cognitive în îmbunătățirea funcției cognitive, precum și a calității vieții și comunicării, la persoanele cu demență (diferența medie standardizată, DMS) a fost de 0,41 (95%CI = 0,25-0,57) puncte.

Rebok G. și coaut. (2014) [141] au efectuat un studiu amplu, controlat randomizat, care a arătat că antrenamentul cognitiv axat pe memorie, raționament și viteză de procesare, a îmbunătățit funcția cognitivă și performanța activităților instrumentale de viață cotidiană la vârstnicii care locuiesc în comunitate. Astfel, pentru memorie, dimensiunea efectului = 0,48 (95%CI = 0,12-0,84); pentru raționament, dimensiunea efectului = 0,38 (95%CI = 0,02-0,74); pentru viteza de procesare, dimensiunea efectului = 0,36 (95%CI = 0,01-0,72).

Un studiu de cohortă prospectiv, realizat de Tow A. *et al.* (2016) [142], a constatat că adulții mai în vârstă, care participau la activități cognitive, cum ar fi lectura de cărți, utilizarea e-mailului, cântatul și jocurile pe computer, aveau o incidență mai redusă și o severitate mai mică a delirului după intervenții chirurgicale ortopedice electivă (OR = 0,92; 95%CI = 0,86-0,98; p=0,006).

Prin urmare, antrenamentul cognitiv preoperator poate fi un supliment util la programele de preabilitare chirurgicală multimodală pentru a reduce riscul de delir. Rivera-Rivera P. și coaut. (2017) [143] au arătat că preabilitarea poate stimula schimbările plastice corticale în zone cerebrale elocvente. În timp ce foloseau stimularea electrică corticală continuă pentru a suprima zonele funcționale din interiorul tumorii, pacienții au urmat câteva săptămâni de antrenament comportamental, cum ar fi diferite sarcini de limbaj și funcții motorii. Cartografierea intraoperatorie și imagistica funcțională prin rezonanță magnetică nucleară au arătat activarea unor zone cerebrale care erau anterior inactive, permițând, în consecință, o rezecție mai extinsă a tumorii pentru a îmbunătăți prognosticul, păstrând totuși funcția cognitivă.

Humeidan M. și coaut. (2021) [144] au efectuat studiul *Neurobics* – un studiu clinic, prospectiv, randomizat, pentru a determina dacă preabilitarea cognitivă poate reduce riscul de delir postoperator la pacienții în vârstă și care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale majore noncardiace și non-neurologice. În total, 268 de pacienți au fost randomizați, în prealabil, fie pentru a primi exerciții cognitive, efectuate pe o tabletă electronică, fie îngrijire obișnuită. Exercițiile

cognitive au fost completate printr-o aplicație software, cuprinzând diverse sarcini axate pentru memorie, viteză, atenție, flexibilitate și rezolvarea problemelor. O sută douăzeci și cinci de pacienți au fost randomizați în grupul de intervenție și li s-a cerut să completeze 10 ore de exerciții înainte de intervenția chirurgicală. În pofida numărului relativ mic de pacienți care au finalizat durata recomandată de exerciții, autorii au raportat că grupul de intervenție a avut un risc semnificativ mai redus de delir, în comparație cu grupul de control (OR=0,58; 95%CI = 0,33-0,99). Reducerea riscului de delir a fost proporțională cu numărul de ore petrecute în fața tabletei, efectuând exerciții cognitive: lotul de control – 29% de pacienți cu delir; mai puțin de 5 ore de exerciții cognitive preoperator – 18,4% de pacienți cu delir; 5-10 ore de exerciții cognitive preoperator –10,2%, mai mult de 10 ore de exerciții – 9%. Cu toate aceste reduceri de riscuri, studiul nu a atins semnificația statistică [144].

### ***Preabilitarea multimodală***

Studiile timpurii de preabilitare s-au concentrat pe intervenții unimodale (de ex., fie doar exerciții fizice, fie doar nutriție). Un model contemporan a adoptat o abordare multimodală, care încearcă să calibreze nevoile complexe ale pacienților. Preabilitarea multimodală poate fi definită ca „*încorporarea a două sau mai multe componente de intervenție, selectate specific pentru potențialul lor cumulativ sau sinergic asupra rezultatelor de sănătate*”. Intervențiile de preabilitare multimodală au cuprins, adesea, două sau mai multe dintre următoarele: *antrenament aerobic și de rezistență* pentru a atenua decon condiționarea cardiorespiratorie și musculoscheletală; *intervenții nutriționale* pentru contracararea malnutriției legate de patologie sau de tratament și pentru a susține anabolismul și metabolismul; *intervenții psihologice* pentru reducerea stresului și a morbidității asociate; *întreruperea comportamentelor compromițătoare pentru sănătate* (de ex., consumul excesiv de alcool și fumatul); *optimizarea medicală* (de ex., evaluarea/tratarea anemiei și corecții medicamentoase); *consiliere comportamentală* pentru a sprijini inițierea și respectarea intervenției în mediul perioperator și pentru a dezvolta abilități de autogestionare pentru menținerea comportamentelor sănătoase pe termen lung. Preabilitarea multimodală este, deci, o intervenție complexă care poate îmbunătăți starea fizică și reziliența psihologică [145-149].

Denison H. și coaut. (2015) [150] au efectuat o sinteză, care a inclus 17 studii controlate randomizate (SCR), pentru a explora efectul intervenției combinate de exerciții fizice și nutriție asupra masei musculare, compoziției musculare (măsurile sarcopeniei) și performanței fizice la persoanele în vârstă (toți cu vârsta peste 60 de ani). A fost concluzionat faptul că sunt necesare studii suplimentare pentru a furniza dovezi pe baza cărora să se poată face recomandări de sănătate publică și clinică. Recent, aceeași echipă a publicat o revizuire sistematică actualizată, care a identificat 21 de SCR suplimentare (un total de 37). În 79% dintre studii (27/34), masa musculară a crescut datorită exercițiilor fizice, dar un efect suplimentar al nutriției a fost găsit doar în 8 SCR (23,5%). Forța

musculară a crescut în 82,8% dintre studii (29/35) în urma programului de exerciții fizice, iar suplimentarea dietetică a avut beneficii suplimentare doar într-un număr mic de studii (8/35, 22,8%). Majoritatea studiilor au înregistrat o creștere a performanței fizice în urma programului cu exerciții fizice (26/28, 92,8%), dar interacțiunea cu suplimentarea nutrițională a fost găsită doar în 14,3% dintre aceste studii (4/28). Astfel, exercițiile fizice au un impact pozitiv asupra masei musculare și a funcției musculare la subiecții sănătoși cu vârsta de peste 60 de ani, cu un efect major observat în cazul programelor cu exerciții fizice de orice tip [150, 151].

Minnella E. și coaut. (2018) [151] au publicat, recent, un studiu despre utilitatea preabilitării multimodale în îmbunătățirea capacității funcționale în timpul chimioterapiei neoadjuvante la pacienții cu cancer esofagian. Pacienții din grupul de preabilitare aveau o vârstă medie de  $67,3 \pm 7,4$  ani și 18 (69%) dintre ei fiind bărbați. În comparație cu grupul de control, grupul de preabilitare a avut capacitatea funcțională îmbunătățită atât înainte de intervenție chirurgicală (modificare medie a testului 6 MWD, parcurs – de 36,9 [51,4] m vs. -22,8 [52,5] m,  $p < 0,001$ ), cât și după intervenția chirurgicală (modificare medie a testului 6 MWD, parcurs – de 15,4 [65,6] m vs. -81,8 [87,0] m;  $p < 0,001$ ). Aceasta este prima comunicare, când preabilitarea a fost aplicată în tratamentul neoadjuvant pentru cancerul esofagian [151].

Foarte puține studii bine concepute privind preabilitarea multimodală cu exerciții fizice și nutriție au fost realizate până acum. Gillis C. și coaut. (2019) [152] au demonstrat că preabilitarea a crescut capacitatea funcțională de mers în comparație cu reabilitarea desinestător +23,7 m (SD = 54,8 m) vs. -21,8 m (SD = 80,7 m); diferența medie fiind de 45,4 m (95% CI = 13,9-77,0 m). Ratele de complicații și durata spitalizării au fost similare între loturi.

Studiile grupului lui Li C. (2013) [145], utilizând preabilitarea trimodală (exerciții fizice, nutriție și intervenții de reducere a anxietății), arată că pacienții care au efectuat preabilitarea au avut o masă musculară absolută și relativă semnificativ mai mare la 4 și 8 săptămâni după intervenția chirurgicală, atenuând, astfel, pierderea de masă musculară după intervenția chirurgicală, în comparație cu grupurile de control.

Liu Z. (2019), în studiul său, realizat în baza a 73 de pacienți, a investigat impactul unui program de preabilitare multimodal de scurtă durată, realizat în condiții casnice, asupra capacității funcționale peroperatorii la pacienții cu cancer pulmonar, care urmau să fie supuși lobectomiei prin VATS. Lotul de control a fost constituit din 36 de pacienți, iar cel experimental – din 37 de pacienți care au beneficiat preoperator de un program de preabilitare de 2 săptămâni. Media 6 MWD a fost cu 60,9 m (95%CI = 32,4-89,5 m;  $p < 0,001$ ) mai mare perioperator în lotul cu preabilitare, comparativ cu lotul de control [153].

Enrico M. (2017) [154] a elaborat un studiu clinic randomizat pe 68 de pacienți în Centrul de Sănătate al Universității McGill (Montreal, Quebec, Canada), unde a comparat rezultatele

programului de preabilitare cu lotul de control. Programul de preabilitare a fost compus din exerciții fizice și optimizare nutrițională, iar beneficiarii intervenției au fost adulții ce au urmat rezecție esofago-gastrică electivă. Comparativ cu grupul de control, în grupul de preabilitare a fost înregistrată o capacitate funcțională îmbunătățită atât înainte de intervenție (6 MWD: 36,9 [51,4] m față de -22,8 [52,5] m;  $p < 0,001$ ), cât și după (6 MWD: 15,4 [65,6] m față de -81,8 [87,0] m;  $p < 0,001$ ).

Barberan-Garcia A. și coaut. (2017) a efectuat un studiu prospectiv randomizat pe 125 de pacienți supuși intervențiilor chirurgicale abdominale majore. Autorul afirmă că programul de preabilitare poate îmbunătăți funcționalitatea cardiorespiratorie a pacienților. Rămâne, totuși, de dovedit dacă preabilitarea poate reduce rata complicațiilor postoperatorii. După ce au fost excluși din analiză 19 pacienți din motivul schimbării planului intervenției chirurgicale, au fost comparate datele la 63 de pacienți din lotul de control cu cele provenite de la 62 de pacienți din lotul cu preabilitare. Preabilitarea a reușit să sporească capacitatea aerobă a bolnavilor și să reducă numărul celor care au avut complicații postoperatorii cu 51% (RR=0,5; 95% CI = 0,3-0,8;  $p=0,001$ ) [155].

Ausania F. (2019) într-un studiu pe 48 de pacienți, a încercat să demonstreze impactul pozitiv al preabilitării în scăderea incidenței complicațiilor postoperatorii la pacienții cu tumori pancreatice sau periampulare și care urmau să fie supuși unei pancreatoduodenectomii. Nu au fost identificate diferențe statistice semnificative în incidența complicațiilor postoperatorii între cele 2 loturi (preabilitare vs. control). De asemenea, nu au fost diferențe semnificative între loturi la capitolul prezenței fistulelor pancreatice (11% vs 27%,  $p=0,204$ ). Cu toate acestea, a fost demonstrată creșterea valorilor FVC (+20%) și SpO<sub>2</sub> (+20%) [156].

Există, de asemenea, o preocupare tot mai mare cu privire la importanța echilibrului psihologic la pacienții care urmează intervenții chirurgicale. Chirurgia, așa cum s-a discutat, este o etapă potențial schimbătoare în viața unui pacient, în special, atunci când e vorba de o intervenție chirurgicală complexă pentru cancer și dacă se întâmpină morbiditate perioperatorie. Aceasta a dus la apariția preabilitării psihologice și a abordării trimodale a preabilitării, care include intervenții psihologice, predominant pentru anxietate și depresie, și îmbunătățirea abilităților de gestionare, precum și optimizarea exercițiilor fizice și nutriționale. O revizuire recentă a constatat că pacienții trebuie să fie mental pregătiți înainte de intervenția chirurgicală; este din ce în ce mai recunoscut faptul că preabilitarea ar trebui să includă componente psihologice pentru reducerea anxietății, depresiei și a eficacității scăzute. În prezent, există dovezi insuficiente pentru a confirma beneficiile intervențiilor psihologice preoperatorii [157].

### ***Conceptul de preabilitare în chirurgia toracică***

Preabilitarea nu este un concept nou în chirurgia toracică. Preabilitarea pulmonară a fost utilizată în mod obișnuit pentru pacienții cu risc înalt, supuși unei intervenții chirurgicale toracice, inclusiv, transplant pulmonar și intervenție chirurgicală de reducere a volumului pulmonar, pentru

a le crește capacitatea funcțională și pentru a preveni situațiile clinice nefavorabile și complicațiile postoperatorii [158, 159].

În 2005, Sekine Y. și colab. [160], au înrolat prospectiv 22 de pacienți cu cancer pulmonar cu BPOC ( $FEV_1/FVC \leq 70\%$  și mai mult de 50%), care au beneficiat de lobectomie după un program de preabilitare pulmonară. Ei au comparat complicațiile pulmonare postoperatorii ale acestui grup de pacienți cu un grup istoric, de control, de 60 de pacienți cu cancer pulmonar, care a îndeplinit aceleași criterii, dar nu au urmat programul de preabilitare. O rată mai mică a incidenței complicațiilor pulmonare postoperatorii și o durată de spitalizare mai scurtă au fost detectate în grupul de preabilitare.

Jones L. și colab. (2007) au investigat efectele antrenamentului preoperator asupra aptitudinii cardiorespiratorii la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale toracice pentru leziune pulmonară malignă. Într-o serie de 25 de pacienți cu cancer pulmonar, antrenamentul a fost efectuat până în ziua rezecției chirurgicale. Participanții au fost supuși testării de efort cardiopulmonar, mers pe jos timp de 6 minute (6 MWT) și testării funcției pulmonare la momentul inițial, imediat înainte și la 30 de zile după rezecția chirurgicală. La pacienții care au participat la  $\geq 80\%$  din ședințele prescrise, a crescut  $VO_2$  max cu 3,3 ml/kg/min ( $p=0,006$ ) și testul 6 MWT cu 49 de metri ( $p=0,013$ ) [161].

Rezultate similare au fost observate de Bobbio A. și colab. (2008), într-un studiu observațional prospectiv, care a inclus 12 pacienți cu cancer pulmonar non-microcelular în stadiul I sau II și BPOC, la testul funcției pulmonare preoperatorii cu un  $VO_2$  max  $\leq 15$  ml/kg/min. La acești pacienți a fost efectuat un program de preabilitare pulmonară cu durată de 4 săptămâni. După preabilitare, pacienții au fost supuși unei noi evaluări funcționale înainte de intervenția chirurgicală, iar creșterea medie a  $VO_2$  max s-a dovedit a fi de 2,8 ml/kg/min [162].

Într-un studiu recent, Tarumi S. și colab. (2015) au studiat efectele preabilitării pulmonare într-un grup special de pacienți cu cancer pulmonar. Optzeci și doi de pacienți consecutivi au participat la studiu. Preabilitarea pulmonară a început în același timp cu chimioradioterapia de inducție, cu o durată medie de 10 săptămâni, și s-au efectuat teste standard de funcție respiratorie înainte și după tratamentul de inducție. Toți pacienții au înregistrat o creștere a CVF (+6,4%,  $p=0,0096$ ) și  $FEV_1$  (+10,4%,  $p<0,001$ ). Această creștere a fost mai semnificativă la pacienții cu afectare respiratorie (CVF  $< 80\%$  sau  $FEV_1/FVC < 70\%$ ), unde s-a atestat o îmbunătățire a CVF cu +13,9% ( $p=0,0025$ ) și a  $FEV_1$  cu +22,5% ( $p<0,0001$ ) [163].

În 2011, Benzo R. și colab. [164] au raportat rezultatele a două studii clinice randomizate (preabilitare vs. îngrijire obișnuită), care au avut ca scop definirea unei intervenții de preabilitare pulmonară care să poată reduce morbiditatea operatorie a cancerului pulmonar curativ la pacienții cu BPOC moderat-sever. Primul studiu randomizat a testat 4 săptămâni de reabilitare pulmonară preoperatorie. Acest studiu a avut, însă, o recrutare foarte slabă, deoarece pacienții sau chirurgii nu

erau dispuși să amâne operația curativă timp de 4 săptămâni. Cu această idee, în al doilea studiu randomizat, pacienții din grupul de reabilitare pulmonară au efectuat zece sesiuni de tratament într-o săptămână (de două ori pe zi). Nouăsprezece pacienți au fost randomizați în acest studiu într-un an, 9 – în lotul de control și 10 – în lotul de preabilitare pulmonară. Pacienții din lotul de preabilitare au avut nevoie mai puține zile de un dren toracic (media numărului de zile fiind de 4,7 vs. 9,0;  $p=0,03$ ) și o incidență mai mică a drenurilor toracice prelungite ( $>7$  zile), în comparație cu lotul de control (11% vs. 63%,  $p=0,03$ ) [164].

De asemenea, acești pacienți au avut o durată mai scurtă de spitalizare, comparativ cu pacienții din grupul de control, dar diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (6,4 vs. 11,1 zile,  $p=0,058$ ). Toate aceste diferențe sunt estimări brute ale morbidității postoperatorii și ale costurilor. Cu toate acestea, cele două studii randomizate au putut doar să demonstreze fezabilitatea preabilitării, în principal, datorită numărului mic de pacienți randomizați și a duratei scurte de preabilitare, de doar 1 săptămână. Aceste două aspecte, probabil, au influențat lipsa de dovezi a beneficiilor preabilitării înainte de rezecția pulmonară la pacienții cu funcție pulmonară afectată [164].

Gao K. și colab. (2015) au publicat un alt studiu, care a inclus 142 de pacienți cu risc înalt de cancer pulmonar potențial rezecabil. Pacienții au fost distribuiți în mod nealeatoriu la un program de preabilitare pulmonară preoperatorie, urmat de lobectomie – grupul de studiu (71 de pacienți), sau au fost supuși doar lobectomiei cu gestionare convențională – grupul de control (71 de pacienți). Antrenamentul respirator a inclus antrenament pentru respirația abdominală, dispozitiv de antrenament respirator (exercițiu volumetric) și de rezistență a membrelor inferioare [165].

Programul pentru intervenție a constat în 2 sesiuni pe zi de 30-40 de minute fiecare, timp de 3-7 zile. Rata complicațiilor postoperatorii în grupul de studiu (16,9%) a fost semnificativ mai mică decât în grupul de control (83,3%,  $p=0,001$ ). Această diferență statistică a continuat și în cazul infecțiilor pulmonare postoperatorii (2,8% în grupul de studiu vs. 17,9% în grupul de control,  $p=0,009$ ). Perioada postoperatorie a fost semnificativ mai lungă în grupul de control (7,21 vs. 11,07 zile,  $p=0,001$ ), iar analiza costului mediu în spital, inclusiv, costurile de reabilitare pulmonară, nu a arătat mari diferențe între cele două grupuri (40.131,72 ¥ vs. 36.943,33 ¥,  $p=0,304$ ). Gao a concluzionat că preabilitarea pulmonară preoperatorie poate îmbunătăți funcția cardio-pulmonară, controla infecțiile pulmonare potențiale preoperatorii, reduce complicațiile postoperatorii și promova o recuperare mai rapidă. Toate acestea, fără creșterea duratei totale a spitalizării sau costurile. Doar 57 (40,14%) din cei 142 de pacienți selectați au avut criterii pentru o funcție pulmonară afectată ( $1,0 \text{ L} < \text{FEV}_1$ , sau  $40\% < \text{FEV}_1 < 60\%$ , sau  $\text{FEV}_1 < 250 \text{ L/min/kg}$ ). De asemenea, unele caracteristici clinice au fost semnificativ diferite între grupul de studiu și grupul de control, cum ar fi stadiul TNM sau histologia [165].

Boujibar F. și colab. (2018) și-au raportat rezultatele într-un studiu recent, efectuat cu scopul de a determina dacă participarea la un program de preabilitare ar îmbunătăți rezultatele după intervenție chirurgicală și ar scădea morbiditatea conform clasificării Clavien-Dindo. Cohorta a inclus 38 de pacienți cu cancer pulmonar potențial rezecabil și  $VO_2 \text{ max} \leq 20 \text{ ml/min/kg}$ . S-a folosit doar chirurgia minim invazivă. S-au format două grupuri: un grup cu preabilitare (n=19) și un grup fără preabilitare (n=19). Programul de preabilitare a constat din antrenamente de efort, întărirea musculară a membrelor inferioare și superioare, educație terapeutică și ajutor în renunțarea la fumat. Grupul de preabilitare a prezentat complicații postoperatorii mai reduse (42% vs. 80%,  $p=0,0382$ ) și majoritatea acestor complicații au avut un scor Clavien-Dindo de 2 sau mai puțin, cu diferență semnificativă statistic în favoarea grupului de preabilitare ( $p=0,0252$ ). Nu au fost detectate diferențe între grupuri în ceea ce privește durata șederii în spital ( $p=0,644$ ) [166].

În 2017, au fost publicate rezultatele unui studiu clinic randomizat, realizat de Licker M. și coaut. [167]. O sută cincizeci și unu de pacienți cu cancer pulmonar operabil au fost repartizați în mod aleator la îngrijire obișnuită (n=77) sau la preabilitarea preoperatorie (n=74). Antrenamentul de preabilitare s-a bazat pe un program de antrenament cu intervale de înaltă intensitate (HIT), cu două sau trei sesiuni de 30 de minute pe săptămână, timp de o medie de 25 de zile. Testarea maximă de efort cardio-pulmonar și testul de mers pe jos timp de șase minute (6 MWT) au fost efectuate de două ori înainte de intervenție. Rezeccțiile pulmonare au fost efectuate prin toracotomie deschisă sau VATS. Testele de funcție respiratorie, testul 6 MWT și testele de efort cardio-pulmonar au fost efectuate de două ori înainte de intervenție.

Drept rezultate primare au fost considerate morbiditatea și mortalitatea postoperatorie în spital. Rezultatele secundare au fost modificările preoperatorii în parametrii CPET și în valorile testului 6 MWT. Cele două grupuri nu au prezentat diferențe semnificative în ceea ce privește datele demografice, clinice și funcționale preoperatorii. Mai mult de 80% dintre pacienți au beneficiat de o rezeccție pulmonară majoră printr-o toracotomie deschisă. Consumul maxim de oxigen ( $VO_2$ ) și distanța parcursă în șase minute au crescut cu +15% ( $p=0,003$ ) și, respectiv, cu +15% ( $p<0,001$ ) în grupul de preabilitare, în timp ce  $VO_2 \text{ max}$ . a scăzut în grupul cu îngrijire obișnuită cu -8% ( $p=0,005$ ). Nu au fost detectate diferențe statistice în ceea ce privește complicațiile postoperatorii între grupuri (35,5% în grupul de preabilitare vs. 50,6% în grupul cu îngrijire obișnuită,  $p=0,080$ ) sau în durata spitalizării (9 vs. 10 zile,  $p=0,223$ ). În subanaliza complicațiilor pulmonare, s-a observat o incidență mai mică în grupul de preabilitare (23% vs. 44%,  $p=0,018$ ) [167].

În baza acestor rezultate, Licker M. a concluzionat faptul că a fost demonstrată siguranța și eficacitatea unui program de antrenament pe termen scurt în scopul îmbunătățirii performanțelor aerobe la pacienții ce vor urma intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, îmbunătățirile obținute nu au produs o diferență semnificativă în indicele de morbiditate-mortalitate, comparativ cu îngrijirea

obișnuită. În acest studiu, toți pacienții cu cancer pulmonar rezecabil au fost înrolați fără a lua în considerație gradul de risc al complicațiilor postoperatorii și acest lucru ar putea fi unul dintre motivele pentru care nu s-au putut demonstra diferențe statistic semnificative în complicațiile postoperatorii între grupuri.

Pe de altă parte, un număr mare de pacienți au fost supuși toracotomiei deschise. În prezent, rezeția VATS este considerată opțiunea de tratament principală pentru stadiile timpurii ale cancerului pulmonar și aproape toate centrele de chirurgie toracică efectuează această intervenție. În studiul lui Licker, mai mult de 80% dintre pacienți au beneficiat de rezeție pulmonară prin toracotomie deschisă, în pofida faptului că 48% dintre pacienți aveau cancer pulmonar de stadiul I. Acesta este un alt aspect de luat în considerare în ceea ce privește interpretarea rezultatelor [167].

Optimizarea rezistenței organismului la solicitările induse de intervenția chirurgicală, anestezie și perioada perioperatorie este o abordare atractivă pentru îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung după intervenția chirurgicală. Intervențiile de preabilitare multimodală sunt o soluție importantă care îndeplinesc acest rol; a fost demonstrată fezabilitatea, siguranța și îmbunătățirea tonusului muscular, dar eficacitatea clinică rămâne, deocamdată, incertă. Aceste rezultate timpurii încurajatoare merită conducerea de studii de eficiență clinică la scară largă.

#### **1.4. Rolul blocurilor interfasciale ecoghidate în accelerarea recuperării postoperatorii după chirurgia toracică**

Odată cu dezvoltarea tehnologiilor de vizualizare a structurilor moi, obținute prin ultrasonografie, o largă gamă de noi metode de anestezie și analgezie au devenit posibile. Tehnologiile ultrasonografice permit plasarea vârfului acului în proximitatea optimă și sigură față de trunchiul sau plexul nervos, sau să nimerească exact între foițele planurilor fasciale, care conțin nervi senzitivi. Administrarea unui anestezic local, cu sau fără adjuvanți, a permis realizarea unei analgezii calitative și durabile postoperatoriu, care permite mobilizarea rapidă, kinetoterapia, respirația profundă și tusea – toate acestea fiind elemente importantă în evitarea unei game largi de morbiditate, respectiv – mortalitate postoperatorie, cu accelerarea revenirii la homeostaziei.

Blocul planului serat anterior (BPSA) se realizează prin reperare ultrasonografică a structurilor necesare la nivelul liniei axilare mijlocii și a celei de-a cincea coaste. Ulterior, o anumită cantitate de anestezic local este injectată fie superficial, fie profund în planurile fasciale ale mușchiului serat anterior, blocând nervii intercostali de la trei la șase, precum și nervii toracici lungi și toracodorsali [168]. Acest procedeu este utilizat în toracoscopii, toracotomii, intervenții chirurgicale la nivelul sânelui și fracturi costale, pentru gestionarea durerii în peretele toracic anterolateral.

##### ***Baza anatomică și topografică a blocului de plan serat anterior***

Mușchiul serat anterior este un mușchi patruleter, larg și plat, situat pe partea laterală a peretelui toracic. Se întinde de la marginea laterală a primei până la a noua coastă și se termină la



marginea mediană a scapulei ipsilaterale [169]. Partea superioară a mușchiului serat anterior este acoperită de mușchiul pectoral mare și pectoral mic, iar partea interioară este adiacentă mușchilor intercostali (fig. 1.5.) [170].

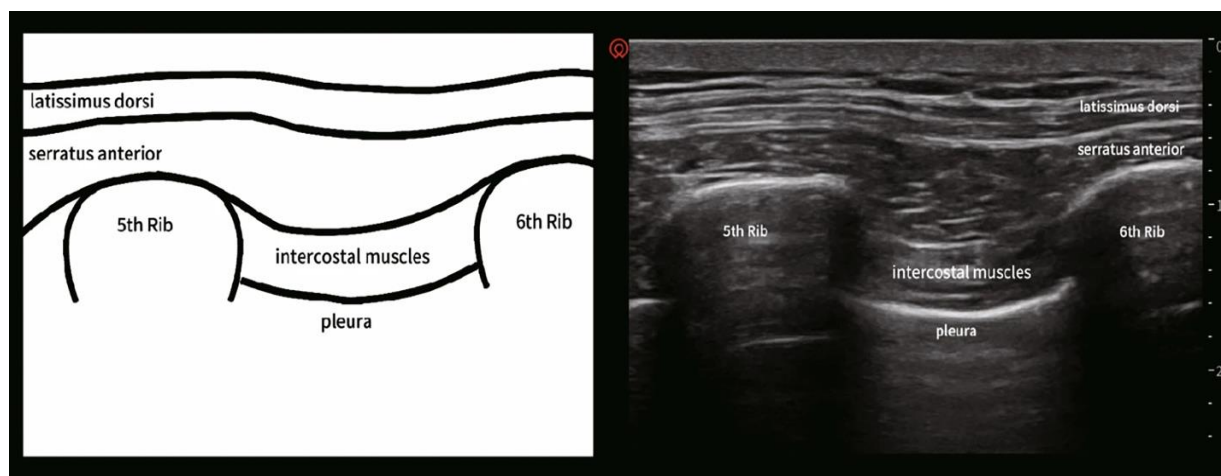


Figura 1.5. Planuri anatomice (stânga) și sonoanatomia (dreapta) a BPSA [169, 170].

Rădăcinile nervoase toracice pătrund prin foramenul intervertebral și sunt subdivizate în ramurile ventrale și dorsale. Ramura dorsală inervează pielea și mușchii din regiunea paravertebrală, iar ramura ventrală continuă să treacă împreună cu nervul intercostal lateral. La nivelul liniei axilare mijlocii, nervul intercostal este subdivizat în ramura cutanată laterală, care trece prin mușchiul intercostal și mușchiul serat anterior, unde inervează pielea și mușchii din peretele toracic lateral [171]. În plus, nervul toracic lung trece pe suprafața mușchiului serat anterior, acompaniat de artera toracică laterală și inervează mușchiul serat anterior. De asemenea, pe suprafața mușchiului serat anterior trece nervul toracic dorsal [172].

În studiul lui Mayes și coaut., s-au folosit cadavre umane pentru a efectua un test de difuzie a unei soluții melaminice în perimetrul mușchiului serat anterior, arătând zona de difuzie, inclusiv, ramurile cutanate laterale ale nervilor intercostali de la coasta a doua la a șasea, nervul toracic lung și nervul toracic dorsal. Prin urmare, din punct de vedere anatomic, BPSA poate bloca nu doar ramura cutanată laterală a nervului intercostal, ci și nervul toracic lung și nervul toracic dorsal [173, 174].

Acest lucru explică de ce BPSA poate acoperi cu succes peretele toracic antero-lateral în majoritatea cazurilor, lucru care nu poate fi realizat prin alte metode de anestezie regională, cum ar fi blocul toracic epidural segmentar sau paravertebral [175, 176].

Blocul de plan serat anterior este realizat prin administrarea în loc exact a unui anestezic local, sub ghidajul ultrasonografic, fiind disponibile trei tehnici de executare (fig. 1.6 și 1.7).

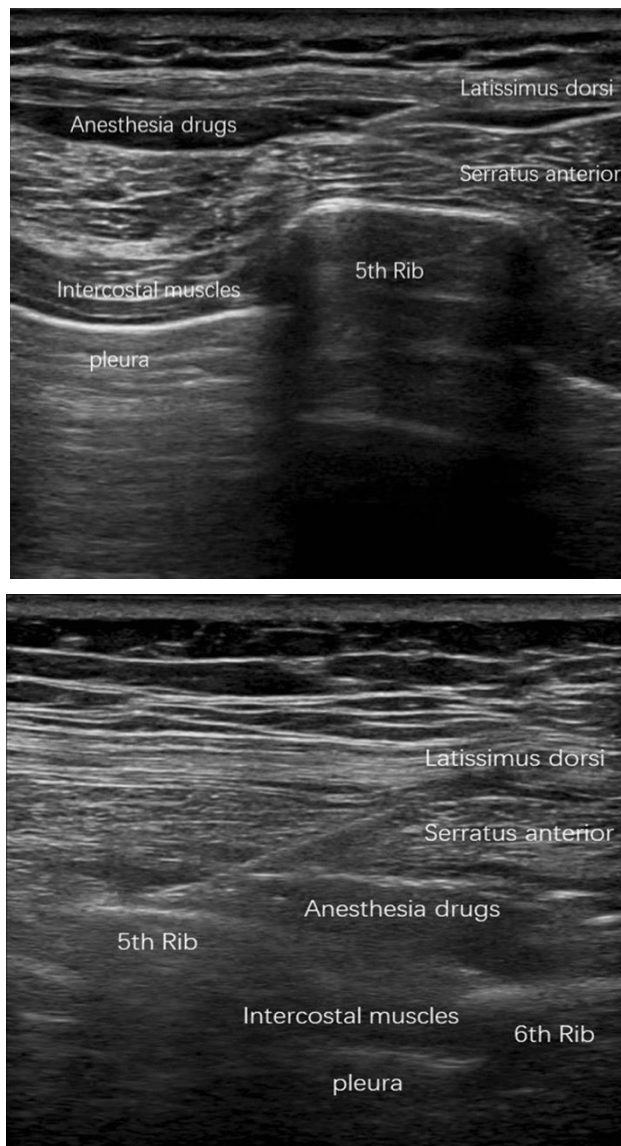


Figura 1.6. Ultrasonografia BPSA superficial (stânga) și BPSA profund (dreapta) [177].

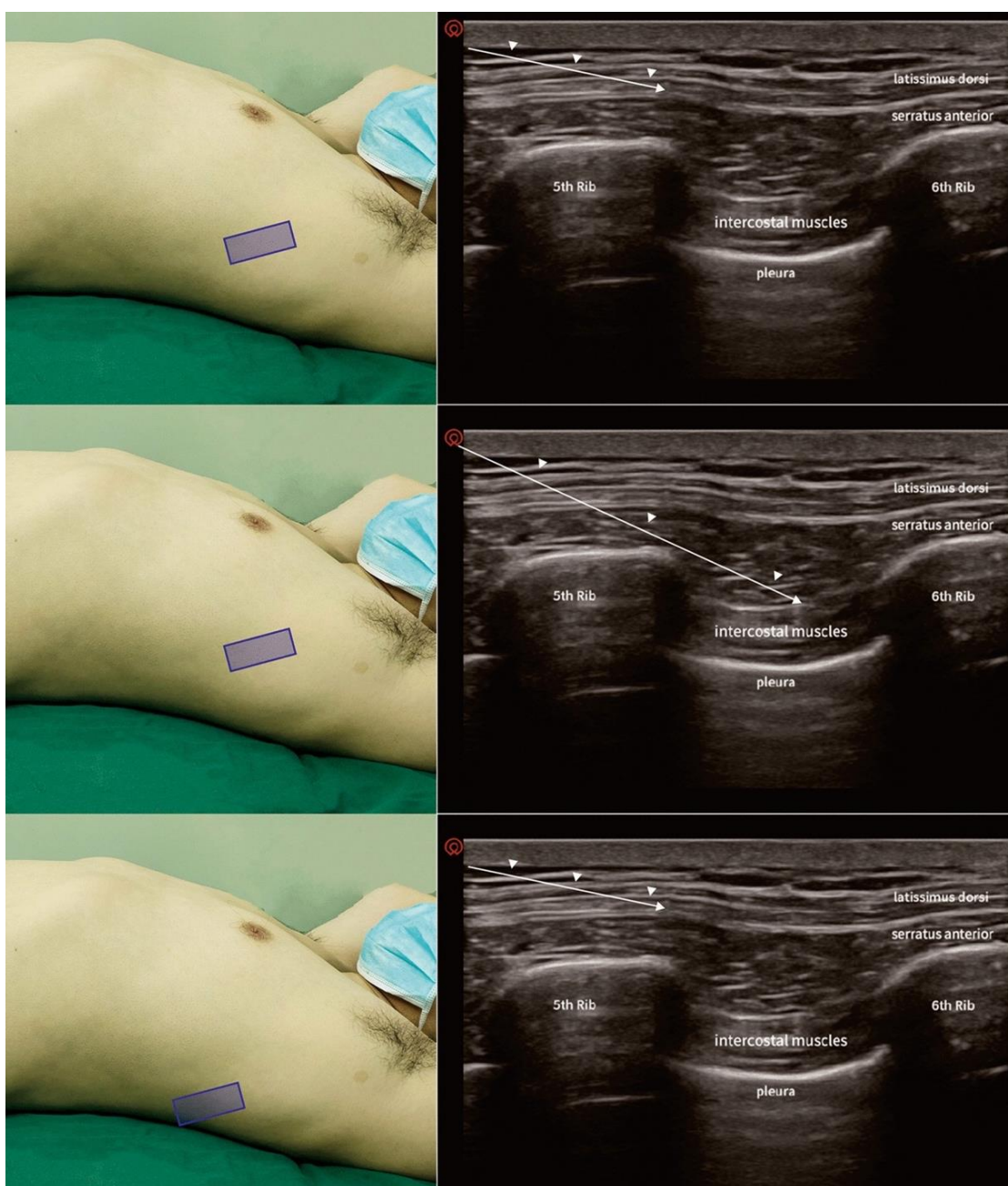
### ***BPSA superficial***

Blocul superficial de plan serat anterior a fost propus pentru prima dată de Blanco și coaut. [177] în 2013. Cu pacientul în poziție de decubit dorsal, se aplică o sondă de ultrasunete la nivelul liniei mijlocii claviculare în plan sagital. A doua coastă se identifică la nivelul arterei axilare. După, sonda se lunecă în jos, pentru a număra coastele de la nivelul celei de-a cincea coaste până la nivelul liniei axilare mijlocii. În acest moment, apare imaginea ultrasonografică clară a mușchiului mare dorsal și mușchiului serat anterior.

Apoi, un ac de 22 G se orientează sub control ultrasonografic, iar vârful se plasează între mușchiul mare dorsal și mușchiul serat anterior. Ulterior, se injectează o soluție de anestezic local (de ex., levobupivacaină de 0,125% în cantitate de 0,4 ml/kg). După 30 de minute se testează instalarea blocului senzorial la nivelul vertebrelor T2-T9 [178].

### ***BPSA profund***

În 2015, Pérez M. și coaut. [179], în studiul lor au propus blocul profund al planului mușchiului serat anterior, în care sonda de ultrasunete a fost plasată sub treimea exterioară a claviculei, în timp ce pacientul era plasat în decubit dorsal. Sonda a fost apoi deplasată încet spre a cincea coastă la nivelul liniei axilare mijlocii. Astfel, mușchii seratus anterior și intercostal se identifică clar pe imaginea ultrasonografică. Apoi, acul a fost avansat cu vârful între mușchiul serat anterior și mușchiul intercostal, cu injectarea anestezicului local. Blocul senzorial superficial este mai extins și mai durabil decât blocul profund, însă ultimul calmează mai bine după toracotomie (fig. 1.7).



**Figura 1.7. Poziția sondei și imaginea ultrasonografică, obținute în timpul unui BPSA superficial (sus), BPSA profund (în mijloc) și BPSA modificat (jos) [177, 179].**

### ***BPSA modificat***

În 2016, Khemka R. și coaut. au propus plasarea sondei de ultrasunete oblic pe a doua coastă și relocarea acesteia în jos și lateral până la a șasea coastă la nivelul liniei axilare posterioare. Mușchiul mare dorsal și serat anterior au putut fi identificați sub ultrasunet, după care s-au injectat 20 ml de levobupivacaină de 0,25%. Această metodă este mai potrivită pentru pacienții care beneficiază de o reconstrucție a sânelui cu un lambou muscular al mușchiului dorsal mare. Cu toate că atât BPSA superficial, cât și BPSA profund pot bloca nervul toracic lung, care inervează mușchiul seratus anterior, cele două metode nu pot realiza blocarea nervului toracodorsal. Astfel, beneficiul BPSA modificat constă în blocarea atât a nervului toracodorsal, cât și a plexului situat sub mușchiul pectoral [180].

Conform studiilor și rapoartelor de caz, anesteziile locale cel mai frecvent utilizate sunt ropivacaina și bupivacaina. Abdallah N. și coaut. (2019), într-un studiu prospectiv randomizat controlat, au înaintat ipoteza că utilizarea levobupivacainei combinată cu dexmedetomidina în BPSA continuă pentru analgezie după toracotomie reprezintă o opțiune promițătoare. Comparativ cu levobupivacaina, administrată singură, dexmedetomidina poate reduce suplimentar intensitatea durerii postoperatorii și necesarul de opioizi, cu un efect suplimentar de calmare [181].

### ***Chirurgia toracoscopică***

Cu toate că în tehnica toracoscopică incizia este mică, durerea postoperatorie este intensă, ceea ce reduce din eficiența eliminării secrețiilor pulmonare. Staza pulmonară duce la complicații, precum infecții pulmonare și o recuperare întârziată postoperatorie a pacienților. Prin urmare, o analgezie postoperatorie eficientă poate reduce incidența infecțiilor pulmonare [182]. În studiul său, Viti A. și coaut. (2020) au împărțit în mod aleatoriu 94 de pacienți care au beneficiat de o rezecție majoră a plămânului prin toracoscopie video-asistată (VATS) în două grupuri: grupul de control, care a primit analgezice intravenoase și orale (sistemice), și grupul experimental, care a primit analgezice sistemice plus bloc BPSA. S-a constatat că BPSA a oferit o gestionare mai eficientă a durerii, îmbunătățind rezultatele reabilitării postoperatorii în ceea ce privește durata și calitatea spirometriei incentive (8,9 vs. 7,0;  $p < 0,001$ , și 1010 ml vs. 865 ml,  $p = 0,02$ ) și a redus necesitatea de analgezice în perioada postoperatorie timpurie (0,57 vs. 1,1;  $p = 0,008$ ) [183].

Alte studii sugerează că BPSA joacă un rol important în analgezie după chirurgia toracoscopică [184, 185]. În studiul lui Semyonov M. și coaut. (2019), s-a demonstrat că pacienții din grupul ce a beneficiat de BPSA au raportat niveluri semnificativ mai scăzute ale durerii după intervenția chirurgicală toracică, comparativ cu pacienții din grupul de control ( $p < 0,001$ ). Doza totală de morfină și tramadol, necesară pentru ameliorarea durerii în primele ore după operație, a fost semnificativ mai mică la pacienții care au beneficiat de BPSA. De asemenea, incidența

vărsăturilor după intervenția chirurgicală a fost semnificativ mai mică în rândul pacienților cu bloc decât în rândul pacienților din lotul de control [184].

În studiul randomizat a lui Park M. (2018), efectuat pe 89 de pacienți: lotul 1 (n=44), la care s-a efectuat preoperator BPSA cu 30 ml de ropivacaină 0,375% și lotul 2 (n=45), la care nu s-a efectuat nimic. A fost evaluat efectul blocului planului serat anterior, efectuat preoperator, asupra durerii postoperatorii și a consumului de opioide după intervenția chirurgicală toracoscopică. S-a dovedit că BPSA a redus doza medie de remifentanil în timpul intervenției chirurgicale ( $0,12 \pm 0,06$  mg.h<sup>-1</sup> vs.  $0,16 \pm 0,06$  mg.h<sup>-1</sup>, p=0,016) și a redus consumul mediu de fentanil în primele 24 ore postoperator ( $3,8 \pm 1,9$  μg.kg<sup>-1</sup> vs.  $5,7 \pm 1,6$  μg.kg<sup>-1</sup>, p=0,004). Blocul a redus, de asemenea, cel mai rău scor mediu (IQR [interval]) al durerii, raportat în primele 24 de ore postoperator: 6 (5-7 [3-10]) puncte vs. 7 (6-7 [3-10]) puncte, p=0,027 [185].

Conform Wang L. (2021), BPSA s-a dovedit a fi eficient în reducerea necesarului de morfină și incidenței vărsăturilor postoperatorii după chirurgia toracoscopică, sugerând că BPSA este o opțiune eficientă de tratament după intervenția chirurgicală toracică. În total, 123 de pacienți au fost identificați pentru analiza respectivă. Scorurile scării vizual-analogice au fost semnificativ mai mici în grupul cu BPSA și în grupul cu bloc paravertebral toracic (BPVT), decât în grupul de control la prima, a doua, a patra și a șasea oră postoperator. Consumul cumulativ de analgezice opioide a fost semnificativ mai mic în grupele cu blocuri decât în grupul de control la 6 ore ( $18,3 \pm 3,1$  mg vs.  $18,7 \pm 3,9$  mg vs.  $21,5 \pm 4,4$  mg; p=0,001) și 24 de ore ( $43,4 \pm 7,0$  mg vs.  $42,5 \pm 7,7$  mg vs.  $49,3 \pm 8,8$  mg; p<0,001) postoperator [186].

BPSA și BPVT sunt la fel de eficiente, ușor de efectuat și sigure, pentru reducerea durerii postoperatorii. În studiul controlat randomizat a lui Chen G. și colab. (2019) au fost comparate efectele BPSA și ale anesteziei infiltrative la incizie asupra durerii după lobectomie și segmentectomie toracoscopică. S-a constatat că ropivacaina de 0,25%, 0,4 mL/kg de BPSA reduce utilizarea opioidelor perioperatorii (p<0,01), scorul de durere VAS (grupul BPSA: 11 [8-13] mm vs grupul de control 28 [26-32] mm, p=0,01), cu un efect analgezic mai bun în comparație cu infiltrarea locală cu anestezice [187].

### ***Toracotomia***

Din cauza inciziei vaste, toracotomia cauzează, adesea, o durere semnificativă postoperatorie. Durerea persistentă după toracotomie se referă la durerea care persistă de-a lungul cicatricei de toracotomie cel puțin două luni după intervenție, afectând grav sănătatea fizică și mentală a pacienților. Un efect analgezic bun poate determina recuperare timpurie [188].

Din cauza unor factori complecși, precum coagularea sanguină, anticoagularea și instabilitatea hemodinamică, durerea care apare după toracotomie este, adesea, dificil de gestionat. Kazior M. și colab. (2019) au efectuat un studiu de cohortă observațional și au selectat 20 de pacienți

care au suportat o toracotomie minim invazivă. Pacienții care au suportat o toracotomie valvulară au fost împărțiți, aleatoriu, în două grupuri. În grupul cu BPSA, necesarul de opioizi fost redus semnificativ în primele 24 de ore după intervenție, iar cantitatea totală consumată de analgezice opioide a fost, de asemenea, mai mică. Această experiență dovedește că BPSA poate fi o opțiune sigură și eficientă pentru analgezia postoperatorie în cazul toracotomiei minim invazive [189].

În studiul controlat randomizat al lui Reyad R. și coaut. (2020), a fost comparat efectul blocării continue cu BPSA și al analgeziei controlate de pacient (ACP) asupra incidenței durerii postoperatorii la pacienții cu tumori toracice după toracotomie. S-a constatat că incidența durerii postoperatorii în grupul ACP (45%) a fost semnificativ mai mare decât în grupul BPSA (24%), cu riscul relativ OR = 1,38 (95%CI = 1,01-1,9) în săptămânile 8 și 12 postoperator, iar pacienții din grupul BPSA (17,7%) au avut o cerere semnificativ mai redusă de analgezice opioide pentru gestionarea durerii decât grupul ACP (38,6%) (p=0,028). Scorul VAS în grupul APC a fost semnificativ mai mare decât în grupul BPSA în timpul activității sau repausului în primele 24 de ore după intervenție. Acest studiu a arătat că BPSA reprezintă o alegere bună pentru analgezia după toracotomie. BPSA în chirurgia cardio-toracică poate reduce scorurile de durere postoperatorie și diminua în mod eficient utilizarea opioidelor după intervenția chirurgicală [190].

În meta-analiza lui Liu X. și coaut. (2020), în care au fost incluși 542 de pacienți, s-au constatat diferențe statistic semnificative între cele două grupuri (BPSA vs. sistemic) în ceea ce privește scorurile durerii postoperatorii la 2 ore. Astfel, diferența medie standardizată [SMD] dintre scoruri a fost de -1,26 (95%CI = -1,66 la -0,86; p<0,0001); la 6 ore postoperator, SMD = -0,50 (95%CI = -0,88 la -0,11; p=0,01); la 12 ore postoperator, SMD = -0,63 (95%CI = -1,10 la -0,16; p=0,009); la 24 ore postoperator, SMD = -0,99 (95%CI = -1,44 la -0,51; p<0,0001). Consumul postoperator de opioide la 24 ore, SMD = -0,83 (95%CI = -1,10 la -0,56; p<0,00001) și ratele postoperatorii de greață și vărsături (RR = 0,39; 95%CI = 0,21-0,73; p=0,003) sunt în favoarea BPSA. Rezultatele obținute consemnează faptul că BPSA asigură o analgezie eficientă pentru chirurgia toracică și reduce consumul postoperator de opioide [191].

Managementul durerii acute postoperatorii și recuperarea funcției pulmonare sunt aspecte importante ale managementului perioperator al chirurgiei toracice. BPSA reprezintă o modalitate eficientă de ameliorare a durerii postoperatorii, determinând o scădere semnificativă a necesității de opioide postoperatorii și contribuind la o recuperare mai rapidă a pacienților.

### **1.5. Asistența anestezică și perioperatorie în chirurgia toracică oncologică**

Majoritatea pacienților cu cancer pulmonar sunt tratați prin îndepărtarea chirurgicală a leziunii primare și disecția ganglionilor limfatici, însă unii pacienți rămân cu recidive și metastaze ale cancerului pulmonar după intervenția chirurgicală [192]. Stresul traumatic perioperator și alți factori duc la scăderea imunității pacienților cu cancer pulmonar, ceea ce contribuie, într-o oarecare măsură,

la recidivă și metastazare. În plus, analgezicele opioide, utilizate în anestezie și pentru analgezia postoperatorie, sunt suspectate că ar influența în sens negativ rata de recidivă și metastazarea cancerului pulmonar (suspecție valabilă, de altfel, și în cazul altor maladii oncologice).

Chirurgia este cel mai frecvent tratament de primă linie pentru majoritatea cancerelor, inclusiv, cancerul pulmonar. În mod implicit, nicio intervenție chirurgicală nu poate fi efectuată fără anestezie. În studiul său, Xu Q. și colab. (2017) au comparat efectele anesteziei intravenoase totale (TIVA) și ale aceleiași anestezii, dar combinată cu anestezia epidurală, asupra imunității celulare și a prognosticului pacienților supuși rezecției radicale pentru cancerul pulmonar non-microcelular. După intervenția chirurgicală, indiferent de tipul anesteziei, numărul de limfocite T, cum ar fi celulele T CD3(+), CD4(+) și CD8(+) și celulele natural killer CD56(+), au scăzut în comparație cu starea preoperatorie, însă numărul de limfocite T și celule natural killer la pacienții cu anestezie generală, combinată cu anestezie epidurală, a fost mai mare decât la pacienții cu TIVA izolat. S-a constatat că anestezia generală combinată cu anestezia epidurală a avut un impact mai mic asupra funcției imune celulare a pacienților, comparativ cu TIVA. În timpul monitorizării postoperatorii de 3 ani, au existat recidive și metastaze ale cancerului pulmonar după intervenția chirurgicală atât la pacienții cu TIVA, cât și la cei cu anestezie generală, combinată cu anestezie epidurală și nu a existat nicio diferență semnificativă în rata de recurență și rata metastazării între cele două grupuri de pacienții [193].

Fu S. și colab. (2018), au subliniat în studiul lor, că celulele T CD3(+), CD4(+) și CD25(+) s-au redus la pacienții supuși rezecției radicale a plămânilor în TIVA sau anestezie generală combinată cu anestezie epidurală, însă numărul acestor celule la pacienții cu anestezie generală combinată cu anestezie epidurală a fost mai mare decât la pacienții cu TIVA. Constatarea sugerează că anestezia generală, combinată cu anestezie epidurală, ar putea menține funcția imună mai stabilă după intervenție decât TIVA [194]. În studiul său, Cata J. și colab. (2013), au descoperit că funcțiile imune ale pacienților cu CPNMC au fost suprimate după toracotomie. Totodată, funcțiile imune nu au putut fi fortificate prin utilizarea analgeziei epidurale postoperatorii [195].

Niciunul dintre studiile de mai sus nu a demonstrat avantajul combinării TIVA cu anestezia epidurală în reducerea ratei de recurență sau de metastazare a cancerului pulmonar operat. Într-un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat pe 1.729 de pacienți cu CPNMC supuși toracotomiei, cercetătorii au descoperit că analgezia intravenoasă postoperatorie, analgezia epidurală toracală și blocarea nervului paravertebral toracic pentru analgezie nu au fost asociate cu recurența cancerului pulmonar [196]. Cu toate acestea, rata de supraviețuire pe termen lung a pacienților cu bloc nervos paravertebral toracic pentru analgezie a fost mai mare decât cea a pacienților cu celelalte două metode analgezice postoperatorii, ceea ce sugerează că anestezia generală combinată cu blocul nervos regional ar putea avea un efect pozitiv asupra supraviețuirii generale.

În plus, dovezile anterioare au sugerat că anestezia locală poate avea proprietăți imunomodulatoare, care ar putea avea un oarecare impact asupra cancerului pulmonar [197]. Anestezicele locale, pe lângă blocarea canalelor de Na<sup>+</sup> voltaj dependente, acționează și asupra receptorilor cuplați cu proteinele G (GPCR), numiți și proteine cu șapte domenii transmembranare (7TM), reprezentând cea mai mare familie de receptori de suprafață celulară [198, 199]. Mulți mediatori critici ai imunității acționează prin intermediul GPCR (de ex., interleukinele, acid lisofosfatidic); astfel, există o potențială interacțiune dintre anestezia locală și răspunsul imun. Anestezia locală atenuează răspunsurile excesive ale sistemului inflamator chiar și la pacienții cu CPNMC [200].

Managementul perioperator a fost considerat drept o cale potențială de influențare a micromediilor tumorale, în special, din cauza utilizării analgezicelor opioide în anestezie și pentru calmarea durerii postoperatorii. Se presupune că analgezicele opioide ar influența comportamentul celulelor tumorale [201, 202, 203]. Midazolamul, ca agent anxiolitic și hipnotic, este utilizat în mod obișnuit pentru sedare înainte de proceduri dureroase, invazive sau intervenții chirurgicale. Wang C. și colab. (2018) [204], au descoperit în celulele de CPNMC uman, cultivat *in vitro*, că midazolamul ar putea inhiba migrarea celulelor canceroase pulmonare și ar putea induce apoptoza celulelor canceroase pulmonare prin calea mitocondrială. După implantarea celulelor CPNMC umane în șoareci nuzi, midazolamul a redus semnificativ creșterea celulelor canceroase pulmonare, comparativ cu grupul de control (la care a fost administrat soluție salină normală). Efectul midazolamului asupra recurenței și metastazelor celulelor canceroase pulmonare necesită studii suplimentare *in vivo*. Mai mult, studiul lui Wang C. (2018) a dezvăluit, de asemenea, că midazolamul ar putea fi o abordare anti-canceroasă, propusă pentru terapia CPNMC, prin inducerea apoptozei celulelor A549. Mecanismul apoptotic vizat este țintirea transducției semnalului și activarea căii moleculei de semnalizare și transcripție STAT3 prin intermediul genei supresoare a tumorilor *miR-520d-5p*. Deși nu există dovezi clinice privind utilizarea midazolamului pentru stoparea creșterii tumorii, această ipoteză oferă o nouă perspectivă pentru strategiile terapeutice viitoare împotriva cancerului pulmonar [205, 206].

Pentru pacienții cu CPNMC, supuși unei intervenții chirurgicale sau a tratării durerii induse de cancer, opioidele precum morfina, fentanilul și oxycodona sunt cele mai utilizate și mai eficiente analgezice [207]. Anterior, a fost raportat că mulți receptori opioizi clasici, inclusiv mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) și kappa ( $\kappa$ ), ar fi exprimați pe suprafața celulelor CPNMC și altor țesuturi tumorale [208]. Atât studiile *in vivo*, cât și cele *in vitro* au constatat că supraexprimarea receptorilor opioizi sporește creșterea și metastaza liniilor celulare H358 (carcinom bronhioloalveolar uman). În baza probelor de celule pulmonare ale pacienților cu CPNMC, Singleton și colab., au subliniat că nivelul de expresie al receptorilor opioizi la pacienții cu metastaze ganglionare a celulelor canceroase pulmonare a fost aproape de două ori mai mare decât al pacienților fără metastaze [209]. În plus,



receptorul factorului de creștere opioid (OGFR), un receptor al peptidei opioide endogene [Met5]-encefalinei, care este un receptor opioid neclasic, a fost exprimat atât în modele *in vivo*, cât și *in vitro*. OGFR a fost implicat în suprimarea efectelor de proliferare a cancerului pulmonar, indus de morfină [210]. Într-un studiu retrospectiv, realizat pe 901 pacienți, Cata J. și colab. (2014) au afirmat că o doză echivalentă de 10-15 μg/kg de fentanil, utilizată, în medie, în intervenții chirurgicale, a fost un factor de risc pentru rata de supraviețuire globală la 5 ani a pacienților cu CPNMC în stadiul I. Administrarea intraoperatorie de opioide a fost legată de scăderea ratei de supraviețuire globală a pacienților cu cancer pulmonar non micro-celular în stadiul I după intervenție chirurgicală, dar nu a avut tangență cu rata de supraviețuire globală a pacienților cu CPNMC în stadiul II și III [211].

Într-un studiu retrospectiv, Maher D. și colab. (2014) au dovedit că, în lobectomia toracoscopică, utilizarea crescută a opioidelor în decursul a 6 ore după intervenție chirurgicală a fost asociată cu o creștere a ratei de recurență la pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular în decurs de 5 ani după intervenție [212]. Prin urmare, necesarul de opioide și doza de administrare sunt direct legate de rezultatele nefavorabile ale pacienților cu cancer pulmonar. Dovezile privind impactul opioidelor asupra recidivei și metastazelor celulelor canceroase pulmonare sunt provenite din studii retrospective, deci, este nevoie de mai multe de studii prospective, pe eșantioane mari, randomizate controlate, pentru a confirma această ipoteză.

Propofolul și etomidatul ocupă o poziție importantă în sedarea pacienților supuși unei intervenții chirurgicale de rezecție a cancerului. Există efecte perceptibile de inhibiție a cancerului pulmonar ale propofolului (2,6-diizopropilfenol) *in vitro* și *in vivo*, dar mecanismul exact de acțiune rămâne necunoscut. În studiul său, Liu W. (2018) [213] a constatat că propofolul a suprimat viabilitatea, migrarea și capacitatea de invazie a celulelor A549 de cancer pulmonar uman prin țintirea expresiei E-cadherinei, N-cadherinei și vimentinei. Un alt studiu a subliniat că propofolul inhibă proliferarea, migrarea și capacitatea de invazie a celulelor A549 prin reglarea microARN, de asemenea inhibă creșterea celulară A549 și procesul de tranziție epitelial-mezenchimală [214, 215, 216]. Mai mult, alte două studii au demonstrat că propofolul a suprimat invazia cancerului pulmonar prin intermediul acvaporinei-3 (AQP-3), din familia metaloproteinazelor matriceale (MMP-2, gelatinaza A, MMP-9, gelatinaza B) și atenuarea căii de semnalizare a protein-kinazei activate de mitogen (MAPK) [217].

În plus, Cui W. și colab. (2014) au constatat că propofolul a indus expresia stresului reticulului endoplasmatic (ER) în celulele H460 de cancer pulmonar și, de asemenea, în mod semnificativ, a scăzut volumul tumorii și greutatea tumorii pulmonare [218]. În studiile clinice, Liu J. și colab. (2016), au recrutat 60 de candidați eligibili, care au suferit rezecție de adenocarcinom pulmonar și au fost împărțiți, aleatoriu, în grupul de administrare de propofol versus etomidat pentru menținerea anesteziei [219]. În primele 24 de ore după intervenție, celulele T CD4(+) din sângele

celor două grupe de pacienți au fost semnificativ scăzute, în timp ce celulele T CD8(+) au fost crescute comparativ cu starea preoperatorie. Nivelul de reducere al celulelor T CD4(+) în grupul etomidate a fost mai mic decât cel din grupul propofol. Astfel, funcția imună a pacienților cu adenocarcinom din grupul etomidate a fost mai puțin afectată decât cea din grupul propofol. Cu toate acestea, nu există o comparație a prognosticului pe termen lung al pacienților la care s-au utilizat aceste două anestezice intravenoase. Sunt necesare, în mod evident, studii suplimentare care investighează efectele propofolului asupra recurenței și metastazelor la pacienții cu cancer pulmonar supuși unei intervenții chirurgicale radicale [219].

Levobupivacaina a indus tranziția epitelială-mezenchimală (EMT) în celulele canceroase pulmonare A549 și a provocat diseminarea celulelor canceroase pulmonare atât *in vitro*, cât și *in vivo*. Microarray, reacția cantitativă în lanț a polimerazei în timp real (qRT-PCR) și analizele imunoblot, au arătat că levobupivacaina a reglat în sens pozitiv expresia genei factorului inductibil de hipoxie (HIF-2 $\alpha$ ) în celulele canceroase, ceea ce a indicat că semnalizarea HIF-2 $\alpha$  poate contribui la diseminarea celulară [220]. În schimb, în acest studiu, nu au fost observate modificări morfologice în celulele A549 după tratamentele cu lidocaină și ropivacaină. Cu toate acestea, s-a constatat, prin studiile *in vitro* asupra celulelor de adenocarcinom pulmonar uman, că atât lidocaina, cât și ropivacaina, pot reduce migrarea celulelor de adenocarcinom pulmonar. Însă, anestezicul local de tip ester, cloroprocaina, nu a manifestat un asemenea efect.

Efectele lidocainei și ropivacainei sunt obținute prin inhibarea căilor importante de semnalizare, legate de creșterea tumorii și metastazare. Aceste căi de semnalizare sunt caracterizate prin activarea proteinei *Sre*, mediată de factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ) și fosforilarea moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1). Piegeler T. și colab. (2015) [221], au confirmat, în continuare, prin studii *in vitro*, că atât lidocaina, cât și ropivacaina, ar putea inhiba creșterea și metastazarea celulelor de adenocarcinom pulmonar uman. În studiul său, Wang H. și colab. (2016) a dovedit că rolul ropivacainei în inhibarea creșterii și metastazării celulelor canceroase pulmonare a fost legată, în principal, de calea de apoptoză [222]. Aceste studii au explicat, într-o oarecare măsură, efectul pozitiv al anesteziei generale, combinate cu blocul nervos regional sau neuraxial, asupra ratei globale de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar.

Anestezicele inhalatorii, cum ar fi izofluranul și sevofluranul, trec prin membrana alveolocapilară, difuzează în sânge și, ulterior, în creier, pentru a induce anestezia. Experimentele *in vitro* ale lui Liang și colab., au folosit izofluran sau sevofluran în managementul anestezic al pacienților supuși rezecției radicale toracoscopice a cancerului pulmonar [223]. Prin detectarea numărului de glicoproteine IIb/IIIa, CD62P și a ratei de agregare a trombocitelor, s-a constatat că activarea numărului de trombocite la pacienții cărora li sa administrat sevofluran a fost mai mic decât în cazul isofluranului. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, în celulele de adenocarcinom

pulmonar cultivate *in vitro*, că sevofluranul ar putea inhiba creșterea celulelor canceroase pulmonare prin reducerea activității trombocitelor, în timp ce isofluranul nu a manifestat un asemenea efect. Studiile *in vivo* au constatat, de asemenea, că pretratarea celulelor cancerului pulmonar de șoarece cu sevofluran ar putea inhiba metastazarea, care ar putea fi legată de reglarea expresiei metaloproteinazelor matriceale 2 și 9, cu un rol cheie în metastazarea tumorii [223, 224].

Există multe studii privind efectele anesteziilor inhalatorii asupra recidivei și metastazelor celulelor canceroase, dar există puține studii înrudite despre efectele acestora asupra recidivei și metastazelor celulelor canceroase pulmonare. Sunt necesare, respectiv, mai multe studii de înaltă calitate pentru confirmare [222-224].

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și aspirina sunt analgezice non-opioide populare pentru tratamentul durerii după intervenții chirurgicale. Într-un studiu de cohortă, retrospectiv, pe 347 de pacienți cu CPNMC, cercetătorii au descoperit că AINS postoperatorii și ibuprofenul au fost asociate cu o supraviețuire globală mai lungă [225, 226]. Alte studii au subliniat, de asemenea, că inflamația perioperatorie a fost stâns legată de rata de supraviețuire, iar aplicarea ketorolacului, a diclofenacului și a aspirinei ar putea crește rata de supraviețuire [227].

Transfuzia de sânge intraoperatorie face, de asemenea, parte din responsabilitatea anestezistului în timpul intervenției chirurgicale. Cata J. și colab. (2016), au subliniat, într-un studiu retrospectiv, că rata de supraviețuire postoperatorie a scăzut la pacienții care au avut o rezecție radicală a CPNMC în stadiul I și care au primit eritrocite alogene intraoperator sau în decurs de 30 de zile postoperator [228]. Într-un alt studiu retrospectiv, s-a constatat că, deși transfuzia de sânge perioperatorie nu a afectat rata de supraviețuire postoperatorie a pacienților care au avut rezecție pulmonară, transfuzia de sânge a fost asociată cu o reducere semnificativă a supraviețuirii globale într-o manieră dependentă de doză. În ceea ce privește necesitatea transfuziei de sânge în timpul rezecției radicale a cancerului pulmonar, ar trebui să se ia o decizie precaută în baza factorilor care afectează pacientul, cum ar fi aprovizionarea și consumul de oxigen, nivelul hemoglobinei, funcția cardiacă și altele [229].

Odată cu dezvoltarea conceptului ERAS, managementul temperaturii corpului în timpul intervenției chirurgicale radicale pentru cancer pulmonar a atras din ce în ce mai mult atenția specialiștilor. Un studiu *in vitro* a constatat că o temperatură scăzută a corpului (28°C) ar putea activa celulele adipoase umane și ar putea promova proliferarea celulelor de adenocarcinom pulmonar uman prin creșterea nivelurilor de TNF- $\alpha$  secretat de celulele adipoase sau de factorul de creștere a celulelor endoteliale vasculare (VEGF) [230]. Un alt studiu *in vitro* a subliniat că cele trei niveluri de temperatură – de 34°C, 37°C și 40°C au afectat celulele de adenocarcinom pulmonar uman în felul în care hipotermia ușoară a inhibat proliferarea celulelor, în timp ce celulele de adenocarcinom pulmonar încă prezentau un anumit nivel de vitalitate a proliferării la temperaturi

ridicate în intervalul febrei [231]. Cele două studii *in vitro* menționate au ajuns la concluzii opuse ale hipotermiei asupra proliferării celulelor de adenocarcinom pulmonar. Efectul hipotermiei intraoperatorii asupra recurenței și metastazelor cancerului pulmonar după intervenție chirurgicală necesită mai, prin urmare, multe cercetări bazate pe dovezi.

Monitorizarea cardiorespiratorie intensivă (electrocardiograma, tensiunea arterială, frecvența cardiacă, frecvența respiratorie, saturația cu oxigen măsurată prin pulsioximetrie și controalele periodice ale testului de gaze arteriale) sunt elementele de bază în managementul acestor pacienți. La pacienții instabili sau la pacienții cu complicații, poate fi necesar un management mai agresiv prin creșterea nivelului de monitorizare. Utilizarea soluțiilor perfuzabile a fost asociată cu apariția leziunii pulmonare acute, motiv pentru care se recomandă utilizarea restrictivă la acești pacienți în timpul managementului pre și postoperator, cu un control strict al diurezei și funcției renale [232].

Drenajul toracic este ceva obișnuit la pacienți după rezecții pulmonare, însă studiile recente au pus sub semnul întrebării managementul convențional [233]. Utilizarea unui singur drenaj poate reduce din durere [234]. Utilizarea de rutină a radiografiilor toracice nu afectează gestionarea drenurilor toracice și trebuie utilizată selectiv. Nu există un consens cu privire la indicația pentru îndepărtarea sistemelor de drenaj, în funcție de cantitatea de fluid produsă. În cele mai multe cazuri, acestea pot fi îndepărtate în siguranță în primele 24 de ore.

Alte considerații postoperatorii relevante includ gestionarea agresivă a durerii și a senzației de greață postoperatorie. Analgezia postoperatorie adecvată este unul dintre cei mai importanți factori de reducere a apariției evenimentelor adverse. Durerea trebuie monitorizată corect prin obiective stabilite în scopuri de management al durerii. Strategia cea mai comună aici este analgezia multimodală, ajustată la caracteristicile particulare ale fiecărui pacient și utilizarea tehnicilor de anestezie locală, cum ar fi analgezia epidurală toracală, care, împreună cu opioidele și blocul paravertebral toracic, s-au dovedit eficiente și au redus complicațiile respiratorii asociate [235].

Reabilitarea precoce, dirijată de kinetoterapeuți și mobilizarea chiar din prima zi postoperatorie, reduce numărul de complicații și zilele de spitalizare la pacienții stabili [236]. Îndepărtarea oxigenoterapiei atunci când pacientul menține de sine stătător saturații de oxigen peste 90% cu aer ambiant, de asemenea, facilitează mobilizarea [237].

Odată cu creșterea incidenței cancerului pulmonar, se practică tot mai multe intervenții chirurgicale radicale. Este extrem de interesant și plauzibil din punct de vedere biologic că intervențiile de anestezie perioperatorie pot afecta rezultatele cancerului pe termen lung, însă rezultatul definitiv al studiilor clinice este așteptat.

Managementul diferit al anesteziei și analgezicelor opioide poate avea diferite efecte asupra prognosticului pacienților supuși unor intervenții chirurgicale radicale pentru cancerul pulmonar.

Este dificil de distins contribuțiile unor medicamente specifice și interacțiunile dintre diferitele tehnici de anestezie aplicate din motivul diversității lor.

În sumarul acestei sinteze de literatură, a fost abordat o problemă importantă de sănătate publică, provocată de cancerul pulmonar și povara exercitată de această maladie asupra sistemului medical, familiei și pacientului propriu-zis. Sinteza constată creșterea continuă a incidenței cancerului pulmonar în majoritatea țărilor lumii, inclusiv, în Republica Moldova, cunoscând, totodată, o întinerire semnificativă a survenirii maladei și o creștere a proporției celor nefumători, care se îmbolnăvesc. Înafara fumatului, cauzele acestor creșteri ale incidenței cancerului pulmonar sunt de natură ambientală-ecologică, condiție globală care cunoaște o deteriorare continuă. Cercetarea bibliografică efectuată a relevat, de asemenea, faptul că majoritatea absolută a pacienților nu beneficiază din varii motive de tratament chirurgical al cancerului pulmonar. O explicație este diagnosticarea tardivă a maladei – cca 75% dintre pacienți fiind deja în stadiul III-IV al cancerului în momentul constatării bolii, evoluția rapidă și nefavorabilă a cancerului pulmonar, eficiența redusă a tratamentelor aplicate. Pe de altă parte, nu pot fi neglijate progresele biotehnologice (descifrarea mecanismelor oncogenezei și semnalizării celulare), tehnologiilor medicale (imagistică, laborator, biomarkeri), farmacologiei (anticorpi monoclonali, chimioterapice noi), radioterapiei (acceleratoare lineare), software și inteligență artificială în diagnosticul imaginilor, elaborarea medicamentelor etc. Progreselor medicinei perioperatorii, anestezilogiei, terapiei intensive permit asistarea pacienților mult mai fragili, cu mai multe comorbidități, care pot suporta intervenții mai ample și mai radicale. Tehnicile chirurgicale, la rândul lor, au devenit mai minim-invazive, în mare parte – robotizate, iar abordarea conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată ERAS se implementează, cu succes, și în chirurgia oncologică.

În această ordine de idei, o serie de domenii și intervenții conexe, care pot contribui la reducerea mortalității de cancer pulmonar, a speranței de viață a pacienților afectați deja, nu au fost, deocamdată, cercetate. Din acest motiv, în lucrarea de față au fost testate impactul asupra ratei de supraviețuire și duratei de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat a unei serii de măsuri și tehnici inovative aplicate, precum și a unor criterii extinse de operabilitate, pentru a oferi șanse suplimentare pacienților respectivi.

## MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Design-ul studiului

Cercetările din cadrul tezei au testat o nouă abordare perioperatorie multimodală, elaborată pentru pacienții cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, care să permită extinderea criteriilor de operabilitate pentru creșterea speranței de viață și reducerea complicațiilor postoperatorii. Din această perspectivă, lucrarea constă din 2 studii de bază.

Primul studiu, experimental, de tip prospectiv, descriptiv-analitic, de cohortă, a fost efectuat în Secția de chirurgie toracică (Institutul de Medicină Urgentă), parte componentă a Clinicii chirurgicale a Catedrei de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova în perioada anilor 2016-2024.

Al doilea studiu, de tip retrospectiv, descriptiv-analitic, de cohortă, a fost efectuat pe baza fișelor de evidență, datele fiind extrase din arhiva Institutului Oncologic din Republica Moldova. Colectarea datelor a fost efectuată pe durata anului 2022 și a inclus cazurile clinice eligibile, conform criteriilor de includere și excludere prestabilite, tratate și monitorizate în perioada anilor 2013-2020.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 4 din 12.11.2020). Pacienții înrolați în studiul prospectiv au dat acordul informat în scris.

Ipoteza principală de cercetare își are fundamentarea în constatările făcute din sinteza critică de literatură. În plan particular, în prezenta lucrare a fost testată influența asupra ratei de supraviețuire și duratei de supraviețuire a abordării inovative elaborate, comparativ cu abordarea tradițională, la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat. Nemijlocit, abordarea inovativă a constat în aplicarea unor elemente tip ERAS (combaterea subnutriției, corecția anemiei preoperatorii, evitarea hipotermiei incidentale în sala de operații, preabilitarea multidimensională preoperatorie, tratamentul multimodal al durerii, utilizarea intraoperatorie a antifibrinolicilor etc.), precum și aplicarea unor tehnici noi de anestezie (ex., blocurile ecoghidate de planuri fasciale) și de chirurgie propriu-zisă (de ex., tipul nou de sutură de etanșezare bronșică propusă). Toate acestea au fost analizate și stratificate prin prisma unor sisteme de scoring specifice (de ex., Charlson, Th-RCRI, ASA, MET), pentru a ținti cât mai exact profilele specifice ale pacienților care pot beneficia cel mai bine de intervențiile și inovațiile propuse.

Așadar, criteriile de înrolare în studiu au fost:

- 1) pacienți adulți (18 ani și mai mult);
- 2) acceptarea participării în proiectul de cercetare, cu semnarea acordului informat în scris;
- 3) cancer bronho-pulmonar în stadiul I-IIIa;

- 4) examenul anatomo-patologic efectuat preoperator;
- 5) pacienți cu risc anestezic preoperator ASA I-IV;
- 6) pacienți neoperați anterior de cancer bronho-pulmonar.

Criterii de excludere din studiu au fost:

- 1) pacienți cu cancer bronho-pulmonar în stadiul IIIb-IV;
- 2) metastazele altor tipuri de tumori în plămâni;
- 3) risc anestezic preoperator ASA V;
- 4) pacienți cu intervenții chirurgicale pe cord și vasele magistrale în antecedente;
- 5) pacienți operați anterior de cancer bronho-pulmonar;
- 6) lipsa examenului anatomo-patologic preoperator;
- 7) pacienți cu tulburări cognitive preoperatorii;
- 8) pacienți care fac abuz de alcool, sau consumatori de droguri;
- 9) pacienți care au refuzat participarea în proiectul de cercetare.

Design-ul propus și realizat al cercetărilor din cadrul tezei este prezentat în figura 2.1.

Cercetările au fost realizate în două volete. Primul volet, efectuat în baza datelor de arhivă a Institutului Oncologic din Republica Moldova, din care au fost colectate și sistematizate datele pacienților cu cancer pulmonar. Trebuie de menționat că au fost respectate aceleași criterii de includere și de excludere, ca și în voletul proectiv de cercetare, cu excepția acordului informat în scris al pacientului (deoarece, s-a operat cu baze de date, pe intervenții deja efectuate, cu respectarea tuturor principiilor etice, secretului medical și confidențialității datelor personale).

Așadar, voletul retrospectiv a inclus pacienți cu cancer pulmonar stadiul III și risc anestezico-chirurgical sporit (ASA III-IV), dar care în urma deciziei comisiei multidisciplinare de specialitate a Institutului Oncologic nu a avut indicația pentru tratament chirurgical. Datele acestui volet au fost numerizate, sistematizate și analizate prin prisma localizării lui (central vs. periferic), diagnosticul morfopatologic, Indexul Comorbidităților Charlson, rezultatul tratamentului radioterapeutic sau chimioterapeutic etc. Toate stratificările seriei de date au fost verificate prin prisma influenței lor asupra celor doi parametri principali de rezultat – rata de mortalitate la 2 ani și durata medie de supraviețuire. Menționăm că acest lot retrospectiv de pacienți, nebeneficiind de tratament chirurgical, nu a fost caracterizat prin parametrii secundari de rezultat, proprii perioadei postoperatorii (durată de spitalizare, durată de internare în unitatea de terapie intensivă, durata ventilării pulmonare artificiale și mortalitate postoperatorie). Rezultatele analizei date au fost comparate cu rezultatele obținute în urma analizei datelor voletului prospectiv de cercetare, compus din pacienți care au beneficiat de tratament chirurgical și abordarea inovativă elaborată.

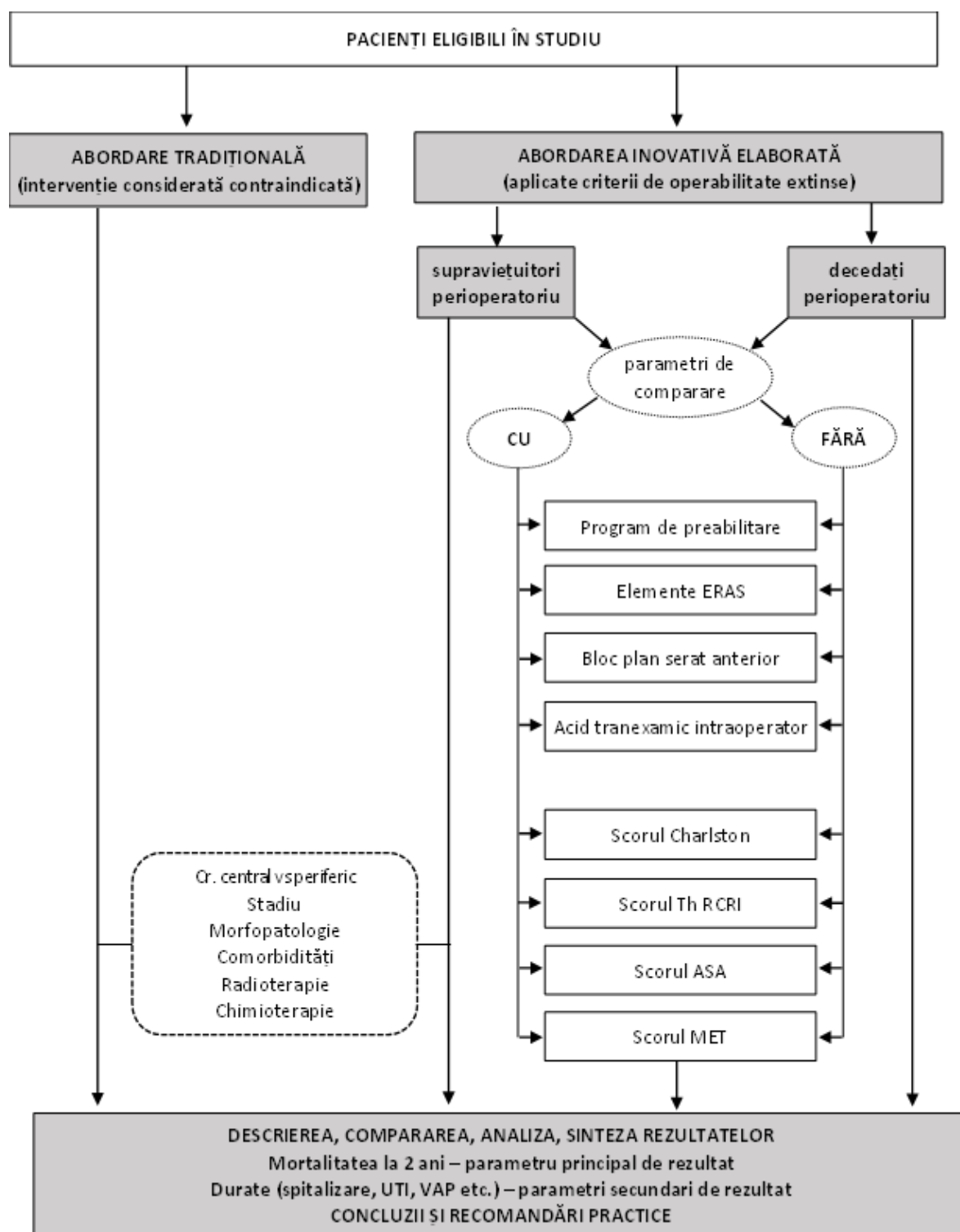


Figura 2.1. Design-ul general al cercetărilor din cadrul tezei.

Voletul prospectiv de cercetare a constat din lotul de pacienți care au beneficiat de tratament chirurgical, pe lângă tratamentul neoadjuvant (radioterapie și/sau chimioterapie), în abordare perioperatorie nou-elaborată.



Acest volet conține o serie de indicatori specifici perioadei perioperatorii, care au fost sistematizați și analizați în cadrul lui. În special, este vorba de analiza comparativă a caracteristicilor pacienților care au supraviețuit versus celor care au decedat în spital, după efectuarea intervenției chirurgicale. Analiza respectivă s-a făcut prin prisma mai multor parametri de comparare (caracteristici antropometrice și socio-demografice, comorbidități, scoruri de risc și de gravitate, parametri de laborator, durate de spitalizare, de internare în unitatea de terapie intensivă, de ventilare pulmonară artificială), pentru a identifica potențiali determinanți ai mortalității sau factori de risc specifici, care sunt asociați cu o mortalitate postoperatorie sporită.

Alt plan de cercetare a vizat impactul măsurilor specifice abordării ERAS asupra evoluției perioperatorii a pacienților. În acest sens, au fost comparate subseriile de date după principiul „cu” versus „fără” a următoarelor măsuri: aplicarea unui program de preabilitare multimodală înainte de intervenția chirurgicală, administrarea intraoperatorie de antifibrinolitice, analgezia ecoghidată de plan fascial pectoral. Unele elemente ERAS (corecția subnutriției și anemiei preoperatorii, evitarea hipotermiei incidentale intraoperatorii) nu au fost supuse comparării, deoarece s-au aplicat tuturor pacienților operați. La această etapă a analizei s-a cuantificat efectul acestor intervenții asupra parametrilor principali de rezultat (rata de supraviețuire la 2 ani, durata medie de supraviețuire), asupra unor parametri secundari de rezultat (de ex., durata de spitalizare, durata de internare în unitatea de terapie intensivă, durata de ventilare pulmonară artificială, spectru și frecvență de complicații etc.).

Totodată, în cadrul voletului prospectiv de cercetare, datele pacienților au fost analizate și prin prisma scorurilor de severitate (Indexul de Comorbiditate Charlson, ASA, MET, Th-RCRI), pentru a cuantifica impactul unei condiții severe de sănătate (exprimată din mai multe puncte de vedere prin intermediul scorurilor), pentru a cuantifica impactul lor asupra rezultatelor tratamentului.

În cele din urmă, pentru a concluziona despre fezabilitatea extinderii criteriilor de operabilitate a cancerului bronho-pulmonar, abordării inovative multimodale a perioadei perioperatorii asupra ratei de supraviețuire la 2 ani și a duratei medii de supraviețuire, s-au comparat acești parametri principali de rezultat între voletul retrospectiv (abordat tradițional, pacienți neoperați) și seria de pacienți supraviețuitori din voletul prospectiv (figura 2.1). Concluziile generale și recomandările practice sunt formulate prin integrarea și sinteza rezultatelor intermediare.

## **2.2. Evaluarea preoperatorie și stratificarea riscurilor anestezico-chirurgicale**

### ***2.2.1. Evaluarea riscului anestezico-chirurgical de origine respiratorie***

Evaluarea respiratorie preoperatorie este bazată pe 3 elemente de bază: (1) biomecanica respiratorie; (2) funcția propriu-zisă a parenchimului pulmonar; (3) rezerva funcțională cardiopulmonară. Ghidurile curente de evaluare preoperatorie a funcției respiratorii (Charloux A. *et*

al., 2009; Salati M., 2016; Taylor M. *et al.*, 2021) consideră cele mai valizi parametri de evaluare respiratorie preoperatorie FEV1, DLCO (capacitatea de difuzie pulmonară a monoxidului de carbon) și VO<sub>2max</sub> (consumul maximal de oxigen). Ulterior, în funcție de volumul de rezecție estimat a fi efectuat, se estimează rezectabilitatea funcțională (*sin.* operabilitatea) în baza a 2 parametri derivați de aici: ppoFEV1 și ppoDLCO, adică, valorile postoperatorii teoretice, estimate din valorile reale preoperatorii ale pacientului, din care se scad acele volume, care sunt asigurate, ipotetic, de volumul de țesut pulmonar care urmează a fi înlăturat [238, 239, 240].

A doua dimensiune a evaluării preoperatorii a sistemului respirator ține de predicția probabilității survenirii unei complicații postoperatorii respiratorii. Conform definițiilor EPCO (*l. engl. European Perioperative Clinical Outcome*, Rezultatele Clinice Perioperatorii Europene), acestea sunt: atelectazia, pneumonia, empiemul pleural, embolismul pulmonar, fistula bronhopleurală care necesită reintervenție chirurgicală și insuficiența respiratorie de orice grad, care pot fi de origine chirurgicală, anesteziologică sau de la pacient [241]. Incidența complicațiilor respiratorii postoperatorii după chirurgia toracică este înaltă (30-50%). Sunt propuse două scoruri de predicție a complicațiilor respiratorii postoperatorii după chirurgia toracică: ARISCAT [242] și LASVEGAS [6], însă acestea sunt bazate pe datele examenului fizic și nu iau în considerație parametrii spirometrici. Studiul ARISCAT a fost validat extern, apoi, în cadrul studiului multinațional PERISCOPE, însă asocierile strânse cu rezultatele postoperatorii au fost identificate la pacienții provenint din țările Vest-Europene, nu și din cele Est-Europene [243]. În general, stratificarea riscului perioperatori respirator este o misiune dificilă, care necesită luarea în considerație a numeroase covariabile, ceea ce face dificilă elaborarea unui scor larg acceptat. În orice caz, este necesar de avut în vedere parametri antropometrici (vârstă, sex, obezitate), simptome (ex. dispnee, oboseală), spirometrici, antecedente, comorbidități (în special, BPOC și insuficiență cardiacă congestivă), fumatul, amploarea chirurgiei ș.a.

### ***2.2.2. Scoruri de risc pentru complicații de origine cardiacă în perioada perioperatorie***

#### ***Indexul de Risc Goldman***

În baza dovezilor provenite din studii anterioare, precum că diferite condiții specifice pacientului (de ex., vârsta înaintată, comorbiditatea renală, riscul anestezic ASA) și intervenției chirurgicale (de ex., tipul intervenției, complexitatea acesteia) pot fi utilizate drept factori predictivi pentru diferite evenimente postoperatorii, au fost dezvoltate mai multe instrumente pentru a evalua riscul de complicații cardiace în perioada perioperatorie.

Astfel, *Indicele de Risc Goldman* (IRG) este unul dintre primele elaborate și care a cunoscut o largă răspândire în majoritatea domeniilor chirurgiei, anesteziei și terapiei intensive. IRG este cunoscut și sub denumirea de *Indexul de Risc Cardiac pentru Chirurgia Non-cardiacă*, a fost dezvoltat

de Dr. Lee Goldman în 1977 [244]. Autorul a publicat primul studiu la subiectul dat, utilizând o abordare multivariată pe un lot de 1001 de pacienți consecutivi, care au fost supuși chirurgiei cardiace la Spitalul General din Massachusetts, Boston. Drept rezultat, a fost creat un scor format din nouă criterii, cărora le era atribuit un punctaj anume, în caz că erau pozitive (tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. **Indicele de risk Goldman [244].**

Criterii		Punctaj		
<b>Istoricul</b>				
▪ Infarct miocardic acut în ultimile 6 luni		10		
▪ Vârsta de 70 ani și peste		5		
<b>Examinarea fizică</b>				
▪ Deprimarea venei jugulare sau S3		11		
▪ Stenoza aortică considerabilă		3		
<b>Electrocardiograma</b>				
▪ Alt ritm decât cel sinusal cu sau fără complexe premature pe ultimul ECG		7		
▪ 5 complexe ventriculare premature/min înainte de intervenția chirurgicală		7		
<b>Alți factori</b>				
▪ Stare fizică generală slabă		3		
▪ Intervenție chirurgicală intraperitoneală, intratoracică sau aortală		3		
▪ Intervenție de urgență		4		
<b>Total, puncte</b>		53		
<b>Probabilitatea complicațiilor ce pun în risc viața în baza punctelor CRI</b>				
Clasa	Puncte	Complicații minore sau absente	Probabilitatea complicațiilor	Moartea subită cardiacă
I	0-5	99%	0,7%	0,2%
II	6-12	93%	5%	2%
III	13-25	86%	11%	2%
IV	> 26	22%	22%	56%

Acest instrument evaluează datele demografice ale pacientului, comorbiditățile, semnele actuale de insuficiență cardiacă, semnele electrocardiografice, starea generală de sănătate și tipul de intervenție chirurgicală pentru a-i atribui o clasă corespunzătoare și care corelează cu un anumit risc al complicațiilor postoperatorii [244]. Cu toate că au fost făcute încercări ulterioare pentru a-i optimiza fiabilitatea, IRG a continuat să prezinte neajunsuri evidente. În consecință, scorul Goldman nu mai este recomandat pentru utilizare în prezent [245].

### **Indicele de Risc Cardiac Revizuit**

Indicele de Risc Cardiac Revizuit (RCRI) a fost dezvoltat în 1999 de către Lee T. și colab. și a devenit cunoscut sub numele de Indexul Lee sau RCRI (de la l. engl. *Revised Cardiac Risk Index*) [246]. Indicele RCRI evaluează șase variabile independente, asociate cu creșterea riscului cardiac. Acești factori clinici de risc includ: chirurgia cu risc crescut, boala cardiacă ischemică, istoricul de insuficiență cardiacă congestivă, istoricul de boli cerebrovasculare, diabetul insulino-dependent și creatinina serică preoperatorie de peste 2 mg/dL (sau peste 177 μmol/L) (tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Scorul de risc cardiac revizuit (RCRI), conform Lee T. [246] și Devereaux P. [253].

<b>Cei 6 predictori independenți ai complicațiilor cardiace majore</b>
▪ Intervenția chirurgicală cu risc sporit (de ex., chirurgia vasculară și orice intervenție intraperitoneală sau intratoracică).
▪ Antecedente de patologie cardiacă ischemică (antecedente de infarct miocardic sau un test de efort pozitiv, acuze la momentul actual de durere toracică considerată a fi secundară ischemiei miocardice, utilizarea terapiei cu nitrați sau ECG cu unde Q patologice; nu se va lua în calcul procedura anterioară de revascularizare coronariană decât dacă una dintre celelalte criterii pentru patologia cardiacă ischemică este prezentă).
▪ Antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (edem pulmonar, raluri bilaterale sau galop S3; dispnee paroxistică nocturnă; radiografie toracică care prezintă congestie venoasă pulmonară).
▪ Antecedente de boală cerebrovasculară (atac ischemic tranzitoriu anterior sau accident vascular cerebral).
▪ Diabet zaharat care necesită tratament cu insulină.
▪ Creatinina serică preoperator >2,0 mg/dL (177 μmol/L).
<b>Rata morții cardiace, IM nonfatal și stop cardiac nonfatal în funcție de numărul de predictori</b>
▪ Fără factori de risc – 0,4% (95% CI = 0,1-0,8).
▪ 1 factor de risc – 1,0% (95% CI = 0,5-1,4).
▪ 2 factori de risc – 2,4% (95% CI = 1,3-3,5).
▪ 3 sau mai mulți factori de risc – 5,4% (95% = CI 2,8-7,9).
<b>Rata IM, edemului pulmonar, fibrilației ventriculare, stop cardiac primar și bloc cardiac complet</b>
▪ Fără factori de risc – 0,5% (95% CI = 0,2-1,1).
▪ 1 factor de risc – 1,3% (95% CI = 0,7-2,1).
▪ 2 factori de risc – 3,6% (95% CI = 2,1-5,6).
▪ 3 sau mai mulți factori de risc – 9,1% (95% CI = 5,5-13,8).

Deoarece RCRI a fost validat în numeroase studii care au demonstrat o bună capacitate predictivă, acesta reprezintă instrumentul optimal pentru evaluarea rapidă a riscului perioperator [247, 248]. Între anii 2009 și 2014, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și Societatea Europeană de Anestezie (ESA) au inclus acest indice în ghidurile de evaluare și gestionare a riscului cardiac

preoperator pentru chirurgia non-cardiacă. De asemenea, a fost menționat în recomandările Colegiului American de Cardiologie (ACC) și a Asociației Americane de Cardiologie (AHA) [249, 250].

În studiul realizat de Hulme R. și coaut. (2022), care a inclus 24.198 de pacienți, s-a constatat o asociere puternică între creșterea scorului Indicelui de Risc Cardiac Revizuit (RCRI) și creșterea riscului de mortalitate la 90 de zile postoperator. S-a demonstrat că mortalitatea la 90 de zile postoperator a crescut de la 2,4% (la pacienții cu RCRI = 1) la 10,1% pentru pacienții cu RCRI  $\geq 4$  ( $p < 0,001$ ). Mortalitatea ajustată la 90 de zile postoperator a crescut în mod liniar, odată cu creșterea RCRI, unde un RCRI de 2, 3 și  $\geq 4$  a condus la o creștere a riscului de mortalitate cu 46%, 80% și, respectiv, 167% în comparație cu RCRI 1 ( $p < 0,001$ ) [251].

Lindenauer P. și coaut. (2005) au demonstrat o relație proporțională între creșterea RCRI și mortalitatea în spital după intervențiile chirurgicale non-cardiace. Între cei 580,665 de pacienți cu un scor RCRI de 0 sau 1, tratamentul nu a fost asociat cu vreun beneficiu sau o posibilă daună, în timp ce între pacienții cu scor RCRI de 2, 3 sau 4 sau mai mare, OR a decesului în spital a fost de 0,88 (95%CI = 0,80-0,98), 0,71 (95%CI = 0,63-0,80) și, respectiv, 0,58 (95%CI = 0,50-0,67) [252].

Un studiu de revizuire, efectuat de Devereaux P. și coaut. (2005), a subliniat că aproximativ 4% dintre pacienții cu un anumit tip de risc cardiac sau afecțiune cardiacă vor trece peste un eveniment cardiac major perioperator și că există o rată de mortalitate de până la 25% la pacienții care fac un infarct miocardic după intervenții chirurgicale non-cardiace [253].

### ***Indicele Revizuit de Risc Cardiac Toracic***

Evaluarea cardiacă preoperatorie reprezintă o componentă esențială în procesul de selecție a pacienților care necesită rezecție pulmonară, deoarece astfel de complicații reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate postoperatorie [254, 255]. Indicele de Risc Cardiac Revizuit (RCRI) a fost dezvoltat ca instrument de stratificare a riscului pentru pacienții care urmează intervenții chirurgicale non-cardiace; cu toate acestea, dezvoltarea și validarea lui au inclus un număr relativ mic de pacienți supuși chirurgiei toracice [255, 256]. În plus, de la acceptarea largă a RCRI ca instrument de evaluare a riscului cardiovascular, puține studii au validat abilitățile sale predictive în cazul pacienților supuși chirurgiei toracice [256, 257]. O recalibrare a RCRI propusă de Brunelli A. și coautorii (2010), cunoscută sub numele de Indicele de Risc Cardiac Revizuit Toracic (ThRCRI), a apărut ca un instrument pentru a prezice complicațiile cardiovasculare postoperatorii în cazul pacienților care beneficiază de rezecții pulmonare [258].

Indicele ThRCRI diferențiază pacienții care pot fi candidați pentru rezecție pulmonară fără o evaluare cardiacă suplimentară de cei care pot beneficia de o evaluare cardiacă mai complexă. Recent, ghidurile clinice practice, bazate pe dovezi, ale Colegiului American de Medicină Toracică au susținut utilizarea ThRCRI ca instrument de screening preliminar în evaluarea fiziologică a unui pacient candidat pentru rezecția pulmonară [259].

Componentele individuale ale ThRCRI (pneumectomie, boala cronică renală și boala cardiovasculară) sunt cunoscute ca fiind asociate cu un risc crescut de mortalitate în populația generală [16]. Indicele ThRCRI este reprezentat în tabelul 2.3 [260]; respectiv, pacienții sunt clasificați în 4 grupe de risc ThRCRI, în funcție de punctajul acumulat: A (scor de risc de 0), B (scor de risc de 1 la 1,5), C (scor de risc de 2 la 2,5) și D (scor de risc mai mare de 2,5).

Tabelul 2.3. **Indicele Revizuit de Risc Cardiac Toracic [260].**

Factor de risc		Puncte
<b>Antecedente de cardiopatie ischemică</b> (antecedente de infarct miocardic, istoric de test de efort pozitiv, acuze de durere toracică considerată, cauzată de ischemia miocardică, utilizarea terapiei cu nitrați sau electrocardiogramă cu unde Q patologice)		1,5
<b>Antecedente de boală cerebrovasculară</b> (ictus ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral)		1,5
<b>Pneumectomie</b>		1,5
<b>Creatinina serică &gt;117 μmol/L</b>		1
<b>Riscul unui eveniment cardiac major</b>		
Puncte	Clasa	Risc (%)
0	A	0,9
1-1,5	B	4,2
2-2,5	C	8
>2,5	D	18

În studiul realizat de Brunelli A. și coaut. (2015), pe 1.370 de pacienți cu rezecție pulmonară, care și-a propus să evalueze ipoteza că ThRCRI reprezintă un factor de prognostic independent pentru pacienții care au suportat o rezecție pulmonară pentru cancer pulmonar în stadii incipiente, s-a constatat că scorul reflectă cu suficientă acuratețe prognosticul. Astfel, s-a demonstrat că pacienții din clasa A au avut o supraviețuire globală mediană semnificativ mai lungă de 5 ani (66% și 98 de luni), în comparație cu cei din clasele B (53% și 68 de luni) și C (35% și 60 de luni;  $p < 0,0001$ ). De asemenea, clasele ThRCRI au fost asociate cu o incidență în creștere a morbidității cardiopulmonare majore postoperatorii (clasa A, 11%; clasa B, 19%; clasa C, 42%;  $p < 0,001$ ), morbiditate cardiacă majoră (clasa A, 4%; clasa B, 11%; clasa C, 17%;  $p < 0,001$ ) și decesul de cauză cardiacă postoperator (clasa A, 0,03%; clasa B, 1,4%; clasa C, 4,1%;  $p = 0,02$ ). Mortalitatea în urma unor evenimentelor cardiace care au avut loc în perioada postoperatorie a fost de 1,5% în clasa A, 7% în clasa B și 13% în clasa C ( $p < 0,0001$ ) [260].

Supraviețuirea la cinci ani a fost de 98% în clasa A, de 91% – în clasa B și 71% – în clasa C ( $p < 0,0001$ ) [2]. De asemenea, studiul a arătat că supraviețuirea specifică cancerului la cinci ani a fost mai lungă la pacienții din clasa ThRCRI A (77%), în comparație cu cei din clasele B (75%) și C (55%;  $p < 0,05$ ). Mortalitatea cauzată de evenimente cardiace, survenite în perioada de urmărire a fost de 1,5% – în clasa A, 7% – în clasa B și 13% – în clasa C ( $p < 0,0001$ ) [260].

În studiul realizat de Thomas D. pe un eșantion de 4.625 de pacienți, aceștia au fost încadrați în clase de risc ThRCRI astfel: 0 puncte (clasă de risc A, 78%), 1,0-1.5 puncte (clasă de risc B, 19%), 2,0-2,5 puncte (clasă de risc C, 0,5%), și mai mare de 2,5 puncte (clasă de risc D, 1,8%). Incidența complicațiilor cardiace în cadrul claselor de risc A, B, C și D a fost de 1%, 3%, 9% și 4%, respectiv ( $p < 0,01$ ). Pacienții cu risc mai mare (clasele C și D) aveau de trei ori mai multe șanse să dezvolte complicații cardiace în comparație cu clasa A (4,8% vs. 1,4%,  $p < 0,05$ ). Ratele de mortalitate la 30 de zile în cele 4 clase de risc ThRCRI, A, B, C și D, au fost de 1,6%, 4,2%, 9,1% și 2,0%, respectiv ( $p < 0,01$ ) [261].

În concluzie, indicele RCRI, bazat pe șase variabile independente, a devenit un instrument larg acceptat și recomandat în practica medicală datorită fiabilității sale în stratificarea riscului cardiac. Indicele ThRCRI, o versiune recalibrată a RCRI, s-a dovedit a fi util, în special, în cazul pacienților care urmează rezecții pulmonare, furnizând informații relevante pentru deciziile preoperatorii și gestionarea pacienților cu risc crescut de complicații cardiace postoperatorii.

### ***Indexul de Comorbiditate Charlson***

Indexul de Comorbiditate Charlson (sin. Scorul Charlson, ICC) a fost elaborat în anul 1987 de către Mary Charlson. Obiectivul dezvoltării ICC a fost cuantificarea riscului de mortalitate de-a lungul timpului, indusă de comorbiditățile pacientului, care au fost standardizate sub forma unor valori numerice. Conceptual, este apropiat de scorul Kaplan și Feinstein, însă este mai simplu de calculat. Constă din 20 de parametri – 19 comorbidități și parametrul de vârstă. În cadrul cercetărilor proprii, scorul Charlson a fost calculat online ([www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index](http://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index)) (tabelul 2.4) [262].

Conform studiului de validare, rata mortalității la 1 an pentru un ICC de 0 puncte a fost de 12%; pentru un ICC de 1-2 puncte – de 26%, pentru 3-4 puncte – de 52% și pentru 5 și mai multe puncte – de 85%. Indexul de Comorbiditate Charlson are un maxim matematic de 41 de puncte, însă, în realitate, este imposibilă atingerea valorii maxime din cauza probabilității extrem de reduse ca o persoană să dețină toate comorbiditățile componente. Scorul Charlson a fost validat pentru numeroase contexte clinice (în special, în studii longitudinale, care puneau accentul pe rata mortalității) în numeroase țări [263, 264].

Tabelul 2.4. **Indexul de Comorbiditate Charlson [262].**

<b>Parametri</b>	<b>Puncte</b>
<b>Vârsta</b>	
• sub 50 ani	0
• 50-59 ani	+1
• 60-69 ani	+2
• 70-79 ani	+3
• peste 80 ani	+4
<b>Infarct miocardic</b> (antecedente confirmate sau presupuse de infarct: EKG tipic sau markeri enzimatici pozitivi).	+1
<b>Insuficiență cardiacă congestivă</b> Dispnee de efort sau nocturnă paroxistică, care răspunde la tratamentul cu glicozide cardiace, diuretice sau medicamente care reduc post-sarcina).	+1
<b>Afecțiune vasculară periferică</b> Claudicație intermitentă, by-pass pentru insuficiență arterială cronică, istoric de gangrenă sau insuficiență arterială acută sau anevrism aortic de $\leq 6$ cm, toracic sau abdominal, netratat.	+1
<b>Accident vascular cerebral (inclusiv, atac ischemic tranzitor)</b> Antecedente de accident cerebrovascular cu sau fără sechele, sau atac ischemic tranzitor.	+1
<b>Demență</b> Deficit cognitiv cronic.	+1
<b>Bronhopatie Obstructivă Cronică</b>	+1
<b>Afecțiune a țesutului conjunctiv</b>	+1
<b>Boală ulceroasă</b> Orice istoric de tratament pentru boală ulceroasă (gastrică sau duodenală) sau antecedente de sângerare din ulcer.	
<b>Afecțiune hepatică</b>	
• absentă	0
• ușoară (hepatită cronică, ciroză fără hipertensiune portală)	+1
• moderată sau severă (ciroză, hipertensiune portală, cu/fără sângerare din varice esofagiene)	+3
<b>Diabet zaharat</b>	
• absent sau controlat prin dietă	0
• necomplicat	+1
• complicat (cu leziunea organelor-țintă)	+2
<b>Hemiplegie</b>	+2
<b>Boală renală cronică moderată sau severă</b> (severă = dializă, transplant renal, uremie; moderată = creatinina $\geq 3$ mg/dL / 0,27 mmol/L).	+2
<b>Tumoare (malignă) solidă</b>	
• localizată	+2
• metastatică	+6
<b>Leucemie sau limfom</b>	+2
<b>HIV/SIDA</b>	+6

**Notă:** ICC prezice probabilitatea supraviețuirii (PS) la 10 ani a pacienților cu multiple comorbidități conform formulei: probabilitatea de deces (PD)= $0,983^{(e^{ICC \times 0,9})}$ . De exemplu, când ICC=5 puncte, probabilitatea supraviețuirii pacientului la 10 ani este de:  $0,983^{(2,72^{5 \times 0,9})} = 0,983^{90,02} = 88,5\%$ . PS=100% - PD (88,5%) =11,5%. Când PD este peste 100%, conform calculelor, pacientul nu va supraviețui în următorii 10 ani.



Comorbiditățile pot fi cuantificate în diferite moduri, însă pentru cancerul pulmonar, cel mai fezabil este considerat scorul Charlson. Există numeroase studii publicate în domeniul cancerului pulmonar (Grose D., 2015; Nilsson J., 2017; Pluchart H., 2023; Tahiri M., 2020), în care scorul Charlson a fost utilizat drept parametru de caracterizare sau de prognostic [265, 266, 267]. Studiul lui Pluchart H. (2023) descrie legătura strânsă dintre comorbiditățile pacientului, tratamentele medicamentoase pentru aceste comorbidități și cancerul pulmonar [266]. Aceste trei elemente se influențează reciproc, cu impact major asupra speranței de viață a pacienților.

### ***Scorul echivalenților metabolici ai activității (MET)***

Sorul echivalenței metabolice ai activității (MET) este utilizat, de regulă, în evaluarea preoperatorie a capacității funcționale a pacienților. Se asumă că pacienții cu un MET înalt va avea rezultate postoperatorii mai bune decât cei cu MET redus, în special, sub o anumite limită critică. Un MET este definit drept cantitatea de O<sub>2</sub>, consumată de o persoană tânără (~40 ani, 70 kg), de sex masculin, aflată în repaos (~3,5 mL/kg/min) [267, 268]. Un scor de 1 MET presupune că pacientul este în stare să efectueze doar acțiuni elementare (alimentare, îmbrăcat); un scor de 8 MET presupune deja capacitatea de a face lucru casnic greu (mutarea mobilei). Este clar stabilit deja că un scor MET ≤4 este asociat cu o mortalitate și morbiditate postoperatorie sporită [269, 270, 271].

O versiune descriptivă a sorului MET, utilizată în lucrarea de față, este prezentată în tabelul 2.5. Actualmente, există o varietate largă de calculatoare MET online, care pot calcula cu suficientă exactitate valoarea scorului dat (de ex: <https://www.mdcalc.com/calc/3910/duke-activity-status-index-dasi>).

Tabelul 2.5. **Scorul echivalenților metabolici ai activităților (MET).**

<b>Descrierea acțiunii</b>	<b>Valoarea MET</b>
Citit, privitul la televizor, alimentare, îmbrăcatul.	1
Mers 3-4 km/oră pe teren plat, lucru casnic ușor.	2-3
Urcatul câtorva trepte (~1 etaj), mers 5-6 km/oră pe teren plat.	4
Alergat pe distanțe scurte, activități casnice grele.	5-9
Muncă fizică grea, de obicei în exteriorul locuinței, activități sportive solicitante (ex., tenis).	10≤

**Notă:** ≤4 MET = capacitate funcțională redusă; 4-6 MET = capacitate funcțională moderată; 7-10 MET = capacitate funcțională bună; ≥10 MET = capacitate funcțională excelentă. La evaluare, valorile MET sunt valori de vârf, pe care le poate atinge pacientul.

Una dintre limitările intrinseci ale scorului MET este variabilitatea descrierilor și percepțiilor pacienților despre intensitatea activităților avute, mediul în care se petrec activitățile date, dar și subiectivitatea evaluatorului [271].

## 2.3. Descrierea tehnicilor chirurgicale aplicate prin prisma cazurilor clinice relevante

### 2.3.1. *Pneumonectomia pe dreapta*

Sub protecția anesteziei generale, pacientul a fost poziționat în decubit dorsal. S-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. Incizie (toracotomie) pe straturi anatomice, antero-laterală pe dreapta, prin spațiul intercostal IV, cu hemostază pe parcurs. Pătrundere în cavitatea pleurală pe dreapta (figura 2.2).



Figura 2.2. **Piesă operatorie, macropreparat (bilobectomie pulmonară pe stânga).  
Imagine din arhiva personală.**

La revizie se determină lobul superior al plămânului, aderat de peretele toracic și mediastin, cu concreștere în coloana vertebrală. În regiunea segmentului S1, se determină o formațiune de volum dură la palpare, plată, imobilă, de 1×2 cm. De asemenea, se determină o formațiune plată și alungită pe traiectul scizurii interlobare oblice. Pe pleura mediastinală se determină multiple formațiuni nodulare. Pe pleura viscerală se determină mulți noduli pe lobi superior, mediu și cel inferior al plămânului. Pe diafragm se determină mulți noduli de diferite dimensiuni. A fost luată decizia în favoarea pneumonectomiei cu limfodisecție extinsă. S-a efectuat prepararea elementelor hilului pulmonar drept. S-a efectuat ligaturarea venei superioare și inferioare, precum și ligaturarea periferiilor. S-a suturat și s-a secționat. S-a preparat artera pulmonară, s-a ligaturat la bază și periferiile, s-a suturat și s-a secționat. S-a efectuat pneumonectomie vasculară. S-a obținut o hemostază stabilă. La prepararea bronhiei principale, se determină concreștere în peretele esofagului, cu implicarea nervului vag. S-a efectuat limfodisecția extinsă, cu înlăturarea ganglionilor limfatici de pe esofag, bronhia principală dreaptă și la bifurcația traheii (grupurile ganglionare 8, 10 și 7). S-a efectuat vagotomie din cauza implicării procesului tumoral ganglionar în nervul vag. S-a aplicat sonda nazo-gastrică pentru supraveghere postoperatorie a esofagului. S-a

clampat bronhia principală dreaptă, s-a secționat pe etape și suturat în 2 straturi cu sutură continuă (metodă proprie elaborată, brevetată). S-a obținut hemostaza și aerostază stabilă. S-a efectuat pneumonectomie. S-a pleurizat bontul bronhiei principale cu pleura mediastinală. S-a aplicat un dren de silicon de 30 Fr cu orientare spre domul pleural drept. S-a efectuat ablația termică a nodurilor metastatice pe pleura mediastinală și pe diafragm. Drenul s-a fixat la piele. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomice. Pansament aseptice. Drenul conectat la sistemul Bulau. Pierderile sangvine intraoperatoriu au constiut cca 400 ml.

### **2.3.2. *Pneumonectomia pe stânga***

Sub protecția anesteziei generale, pacientul a fost poziționat în decubit ventral. S-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. S-a efectuat toracotomie postero-laterală stângă, cu incizare pe straturi anatomice, cu hemostază pe parcurs. S-a pătruns în cavitatea pleurală stângă prin spațiul intercostal VII. La revizie, se determină o formațiune de volum în proiecția bronhiei centrale, cu concreștere în peretele arteri centrale stângi și venei pulmonare superioare. Se determină ganglioni limfatici parahilari și bifurcationali (grupurile 10 și 7), măriți în volum și duri la palpare. Se determină focare metastatice în lobul superior și inferior al plămânului stâng. Se determină o regiune cu conglomerati de noduli pe diafragm. S-a luat decizia pentru pneumonectomie. S-a secționat ligamentul pulmonar. S-au preparat elementele hilului pulmonar pe stânga, cu efectuarea limfodisecției grupurilor ganglionare 7, 10, 4L, 5 și 6 mediastinale pe parcurs S-au preparat periferiile elementelor centrale ale hilului pulmonar stâng. S-a mobilizat nervul vag stâng de la formațiunea de volum. S-a ligaturat vena inferioară central, ulterior s-a ligaturat periferic, s-a suturat central și s-a secționat. S-a ligaturat vena superioară central, ulterior s-a ligaturat periferic, s-a suturat central și s-a sectionat. S-a ligaturat artera pulmonară central, cu ligaturarea periferiilor, și suturată central, cu ulterioara secționare. S-a efectuat pneumonectomie vasculară. S-a verificat hemostaza. S-a preparat bronhia centrală a pulmonului stâng. S-a clampat și s-a secționat, pe etape, cu suturare în 2 planuri cu sutură continuă (metodă proprie elaborată, brevetată) și prelucrarea bontului cu soluție de betadină. S-a efectuat pneumonectomie. Ulterior, s-a efectuat pleurizarea bontului bronhiei principale stângi. S-a verificat la hemostază și aerostază. S-a aplicat un dren de silicon de 28 Fr, cu orientare spre domul pleural stâng. Drenul s-a fixat la piele. S-a efectuat o ablație termică a conglomeratului de noduli pe suprafața pleurală a diafragmei. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomice. Pansament aseptice. Pierderile sangvine intraoperatoriu au constiut cca 400 ml.

### **2.3.3. *Pneumonectomia transpericardică pe stânga***

Sub protecția anesteziei generale, s-a plasat pacienta în decubit ventral. S-a prelucrat și delimitat câmpul operator. S-a efectuat toracotomie postero-laterală pe stânga pe straturi, cu hemostază pe parcurs (figura 2.3).



Figura 2.3. **Imagine intraoperatorie (pneumonectomie transpericardică pe stânga).**  
**Imagine din arhiva personală.**

S-a pătruns în cavitatea pleurală în care se depistează multiple aderențe pleuro pulmonare diafragmale și mediastinale. S-a efectuat pneumoliza, cu dificultăți tehnice. S-a efectuat revizia, unde se determină o tumoră centrală, anterior de artera pulmonară pe stânga, de aproximativ 3×3 cm, dură la palpare, imobilă, formă neregulată. De asemenea, se determină și 2 metastaze în pulmon de 2 și 3 mm. S-a preparat hilul pulmonar, cu evidențierea și mobilizarea arterei, venei și bronhiei pe stânga. S-a ligaturat, central și periferic, artera și vena pulmonară și s-a secționat. S-a preparat bronhul și s-a clampat și secționat, cu aplicarea suturilor în 2 straturi. S-a aplicat un dren (28 Fr) în cavitatea pleurală cu orientare spre domul pleural. S-a fixat drenul la piele. S-a verificat la hemostază, aerostază și corpi străini. S-a efectuat toracografie, pe straturi anatomice. S-a aplicat pansament aseptice. Hemoragie intraoperatorie estimată la 1600 ml.

#### ***2.3.4. Pneumonectomia transpericardiacă pe dreapta***

Sub protecția anesteziei generale, pacientul poziționat în decubit dorsal. S-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe dreapta, cu incizare pe straturi, cu hemostază pe parcurs. S-a pătruns în cavitatea pleurală pe dreapta prin spațiul intercostal IV (figura 2.4).



Figura 2.4. **Imagine intraoperatorie (pneumonectomie transpericardică pe dreapta).**  
**Imagine din arhiva personală.**

La revizie, lobul mediu și superior aderați de pleura parietală. S-a efectuat pneumoliza cu hemostază. La revizie ulterioară, se determină un proces tumoral dur la palpare, imobil, neregulat, situat central între confluența venei *azygos* cu vena cavă superioară, bronhiei principale drepte, arterei pulmonare drepte și venei pulmonare superioare pe dreapta. Cu dificultăți tehnice, s-a reușit prepararea elementelor hilului pulmonar pe dreapta. S-a ligaturat central ambele vene pulmonare, s-au ligaturat periferiile prelucrate, până la porțiunile segmentare ale acestora. S-au suturat și s-au secționat. S-a obținut o hemostază stabilă. S-a ligaturat artera pulmonară pe dreapta și s-a suturat, urmat de secționare. Hemostază stabilă. S-a preparat bronhul și s-a separat de procesul tumoral, în care era cuprinsă și vena *azygos*. S-a clampat și s-a suturat cu sutură continuă în 2 straturi. S-a obținut aerostază stabilă. S-a pleurizat bontul bronșic drept cu țesut adipos pretimic și cu glanda timică. S-a efectuat control la aerostază și hemostază. S-a aplicat un dren de silicon de 30 Fr, cu orientare spre domul pleural drept. S-a fixat drenul la piele. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomice. Pansament aseptice. Hemoragia intraoperatorie a constituit aproximativ 1200 ml.

### **2.3.5. Lobectomia superioară pe dreapta**

Sub protecția anesteziei generale, pacientul a fost plasat în decubit dorsal, s-a prelucrat și delimitat câmpul operator. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe dreapta, cu incizarea pe straturi, cu respectarea hemostazei. S-a pătruns în cavitatea pleurală prin spațiul intercostal IV. La revizie, în cavitatea pleurală se determină o formațiune de volum de 1×1 cm în S3, imobilă, dură la palpare. Se determină aderențe pleuro-pulmonare la nivelul lobului superior. S-a efectuat pneumoliza. Este prezentă limfadenopatie mediastinală. S-a efectuat mobilizarea și prepararea elementelor lobului superior a pulmonului drept. S-au ligaturat și suturat venele și arterele lobului superior și s-au secționat. S-a preparat bronhul lobului superior, s-a clampat și suturat în 2 rânduri.

S-a efectuat pleurizarea bontului bronșic. S-a efectuat secționarea ligamentului pulmonar. S-a verificat la hemostază și aerostază. S-au aplicat două drenuri în cavitatea pleurală dreaptă, cu orientarea tuburilor spre domul pleural drept. S-au fixat drenurile la piele. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomiche. S-a aplicat pansament aseptice. S-a conectat drenul la sistemul Bulau. Hemoragia intraoperatorie estimată la 300 ml (figura 2.5).



Figura 2.5. Lobul pulmonar superior drept. Piesă operatorie (macropreparat).  
Imagine din arhiva personală.

### ***2.3.6. Bilobectomia superioară pe dreapta***

Sub protecția anesteziei generale, s-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe dreapta, pe straturi, cu realizarea hemostazei. S-a pătruns în cavitatea pleurală pe dreapta. La revizie, în scizura interlobară a lobului superior și mediu, în proximitate de hilul pulmonar, se determină o formațiune de volum, dură la palpate, imobilă. S-a luat decizia de a efectua bilobectomie pulmonară superioară pe dreapta. S-au preparat minutios vene și artere periferice și centrale a lobului superior și mediu, care s-au ligaturat și secționat. S-au preparat bronhiile principale ale lobului superior și mediu. S-au clampat, suturat și secționat după tehnica Sweet. S-a obținut hemostază și aerostază stabile. S-au aplicat 2 tuburi de dren de 28 Fr și 26 Fr în cavitatea pleurală dreaptă, cu orientare spre domul pleural. Drenurile s-au fixat la piele. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomiche. Pansament aseptice. Conectarea drenurilor la sistemul Bulau. Hemoragie intraoperatorie estimată cca 1000 mL.

### ***2.3.7. Lobectomia medie***

Sub protecția anesteziei generale, pacientul plasat în decubit dorsal. S-a prelucrat și delimitat câmpul operator. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe dreapta, pe straturi anatomiche, cu respectarea hemostazei. S-a pătruns în spațiul intercostal IV. La revizie, se determină o formațiune

de volum în lobul mediu. S-a luat decizia pentru lobectomie medie. S-au preparat elementele hilului, cu delimitarea lobului din scizura oblică și orizontală. S-au preparat elementele vasculare și bronhul lobului mediu. S-au ligaturat și secționat elementele hilului lobului mediu. S-a verificat la hemostază și aerostază. S-a aplicat un tub de dren de 24 Fr, cu orientare spre domul pleural drept. S-a fixat drenul la piele. S-a efectuat toracografie pe straturi. S-a aplicat pansament aseptice. S-a conectat drenul la sistemul Bulau. Hemoragie intraoperatorie cca 150 ml.

### ***2.3.8. Lobectomia inferioară pe dreapta***

Sub protecția anesteziei generale, pacientul a fost plasat în decubit dorsal. S-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe dreapta, cu incizie pe straturi anatomice, cu realizarea hemostazei. S-a pătruns în cavitatea pleurală pe dreapta prin spațiul intercostal V. La revizie, se determină pleura viscerală îngroșată. Multiple aderențe în regiunea bazală și apicală a pulmonului drept, precum și în mediastin. S-a efectuat pneumoliza și s-a secționat ligamentul pulmonar drept. S-a mobilizat prin scizură până la artera lobului inferior, lobul pulmonar inferior drept. S-au preparat elementele lobului inferior și vena pulmonară inferioară. S-au preparat structurile periferice. S-a efectuat ligaturarea și suturarea pe centru a venei pulmonare inferioare și arterei lobului inferior drept. S-a prelevat ganglionul limfatic de pe suprafața anterioară a bronhiei lobului inferior. S-a clamat bronhia lobului inferior și s-a secționat. S-a suturat în 2 straturi cu sutură continuă. S-a obținut aerostază stabilă. S-a efectuat decorticare pulmonară. S-au aplicat două tuburi de dren de 24 Fr și 28 Fr, cu orientare spre domul pleural drept. S-au fixat tuburile la piele. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomice. S-a aplicat pansament aseptice. Drenurile s-au conectat la sistemul Bulau. Pierderi sangvine intraoperatorii cca 300 ml.

### ***2.3.9. Lobectomia superioară pe stânga***

Sub protecția anesteziei generale, pacientul plasat în decubit dorsal. S-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. S-a efectuat toracotomie antero-laterală pe stânga, cu incizare pe straturi, cu realizarea hemostazei pe parcurs. S-a pătruns în cavitatea pleurală pe stânga prin spațiul intercostal IV. La revizie, s-a determinat o formațiune de volum a lobului superior stâng, cu concreștere în peretele toracic anterior. S-a efectuat pneumoliza și detașarea tumorii de peretele toracic. S-au preparat elementele hilului pulmonar și elementele lobului superior stâng, care s-au suturat și secționat. Bronhul clamat și suturat cu sutură continuă în 2 straturi. S-a efectuat limfodiseție mediastinală pe stânga. S-a efectuat ablația tumorii. S-au introdus 2 tuburi de drenare de 24 Fr și 28 Fr cu orientare spre domul pleural stâng, care s-au fixat la piele. S-a verificat hemostaza și aerostaza. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomice. S-a aplicat pansament aseptice. S-au conectat drenurile la sistemul Bulau. Hemoragie intraoperatorie cca 200 ml.

### ***2.3.10. Lobectomia inferioară pe stânga***

Sub protecția anesteziei generale, s-a efectuat prelucrarea și delimitarea câmpului operator. S-a efectuat toracotomie postero-laterală pe stânga, cu incizare pe straturi, cu asigurarea hemostazei. S-a pătruns în cavitatea pleurală pe stânga. La revizie, se determină o formațiune de volum ce se palpează prin scizura interlobară (4×4 cm), fără semne de invazie în lobul superior. Organele cavității pleurale din stânga fără alte particularități. S-a luat decizia pentru lobectomie inferioară. S-a efectuat secționarea ligamentului pulmonar. S-a efectuat mobilizarea elementelor vasculare ale lobului inferior stâng. S-a determinat vena lobului inferior stâng, care s-a preparat împreună cu periferiile sale. S-a ligaturat și s-a secționat. S-a preparat artera lobului inferior stâng, împreună cu periferiile sale. S-a ligaturat, suturat și secționat. S-a determinat bronhia principală a lobului inferior. S-a clampat și secționat prin metoda Sweet. S-a obținut aerostază stabilă. S-a efectuat limfodisecție a unui lanț de ganglioni paraesofagian, pe stânga. S-a aplicat un tub de dren de 28 Fr în cavitatea pleurală pe stânga, cu orientare spre domul pleural stâng. S-a fixat la piele. S-a verificat hemostaza, aerostaza, reexpansiunea lobului superior. S-a efectuat toracografie pe straturi anatomice. Pansament aseptice. Hemoragie intraoperatorie cca 500 ml.

### ***2.3.11. Tehnica de bronhoplastie modificată pentru rezecțiile pulmonare***

Una dintre etapele importante ale rezecțiilor pulmonare este prelucrarea și suturarea bontului bronsic. Printre complicațiile severe și destul de des întâlnite după pneumonectomie, spre exemplu, sunt dehiscenta bontului, cu dezvoltarea empiemului hemitoracelui respectiv. Majoritatea autorilor descriu dehiscenta timpurie (în primele 3 săptămâni după intervenție) de bont bronsic, aceasta fiind cea mai frecventă complicație. Dehiscenta tardivă a bontului bronsic, de obicei, secundară, nu este determinată de sutura propriu-zisă și tehnicile aplicate.

Problema dehiscentei de bont bronsic în urma rezecțiilor pulmonare impune căutarea și dezvoltarea de noi tehnici pentru prelucrarea și închiderea etanșă a lumenului.

În literatura de specialitate sunt descrise diverse metode, atât prin suturare manuală, cât și prin aplicarea suturilor mecanice. Sunt descrise câteva tipuri de bronhoplastie: manuală, prin aplicarea de suturi întrerupte; manuală, prin aplicarea de suturi continui longitudinale (tehnica Sweet, 1945) sau transversale (tehnica Overholt, 1949). Sutura mecanice se pot aplica cu ajutorul dispozitivelor speciale pe bronh închis sau deschis.

În perioada anilor 2016-2019, pacienții care au beneficiat de rezecții pulmonare pentru cancer pulmonar (n=68), la care s-a aplicat tehnica Sweet de bronhoplastie, s-a observat o mortalitate perioperatorie de 2,94% și postoperatorie de 11,76%, cu o incidentă a prezenței fistulei bronhopleurale de 10,29% (7/68 pacienți).



Dintre aceste 7 cazuri de fistule bronhopleurale primare au fost în 2 cazuri, iar secundare (apărute >3 săptămâni postoperator) – 5 cazuri. Managementul pacienților cu fistulă bronhopleurală este unul complicat și complex și necesită menținerea îndelungată a tuburilor de dren pleurale, precum și aplicarea lavajului cavității pleurale cu soluții antiseptice, uneori – antibioterapie sistemică conform rezultatelor bacteriologice (cele mai frecvente culturi înregistrate, în așa caz, sunt cele de *Pseudomonas aeruginosa*).

După obținerea unei cavități pleurale „sterile”, a fost aplicată suturarea secundară a bontului bronșic la 2 pacienți. Închiderea spontană a fistulei bronhopleurale a fost înregistrată la 1 pacient, care a urmat același management (antibioterapie sistemică + lavaj pleural).

Din anul 2019 și până în 2023, când a fost finalizată colectarea datelor pentru teză, a fost aplicată tehnica de bronhoplastie modificată, descrisă detaliat în continuare. În total, s-au înregistrat 3 cazuri de fistulă bronhopleurală, toate fiind secundare (apărute după 3 săptămâni de la intervenție). Reintervenții pentru bronhoplastie au suportat 2 pacienți.

Tehnica proprie elaborată de suturare și etanșiere a bontului bronșic este următoarea. Pacientul, intubat orotraheal, poziționat corespunzător (decubit ventral, dorsal sau lateral, pe dreapta sau stânga), în funcție de tipul accesului chirurgical planificat.

Se efectuează prepararea și prelucrarea bontului bronșic prin clamparea distală a acestuia. Pentru aplicarea suturilor, a fost utilizat fir de sutură *Covidien GM323 BIOSYN Suture, Taper Point, Undyed, 30", Needle V-20, 1/2 Circle, Size 2-0, Violet*. Prima sutură se aplică la 5 mm de la pensa de clampare, se efectuează 3-4 noduri. Unul dintre fire rămâne suspendat, iar cu celălalt se continuă suturarea bontului bronșic. Treptat, cu ajutorul bisturiului, se deschide lumenul bronhial, iar cu ajutorul aspiratorului se aspiră secrețiile endobronhiale.

Marginile se prelucrează, periodic, cu soluție de betadină. Sutura se aplică continuu, în 3 pași, acul traversând toate straturile histologice bronhiale (transfixiant), iar firul de ancorare trece peste marginea bontului bronșic. Ultima sutură a primului rând este aplicată în așa mod, încât să nu depășească grosimea peretelui bronhial; al doilea rând de întoarcere se aplică la o distanță de 6-7 mm de marginea bontului, iar cu acul se trece prin mijlocul distanței dintre punctele de sutură precedente. Astfel, prin sutura de întoarcere, se formează la marginea bontului bronșic un „X” cu fiecare pas (figura 2.6).

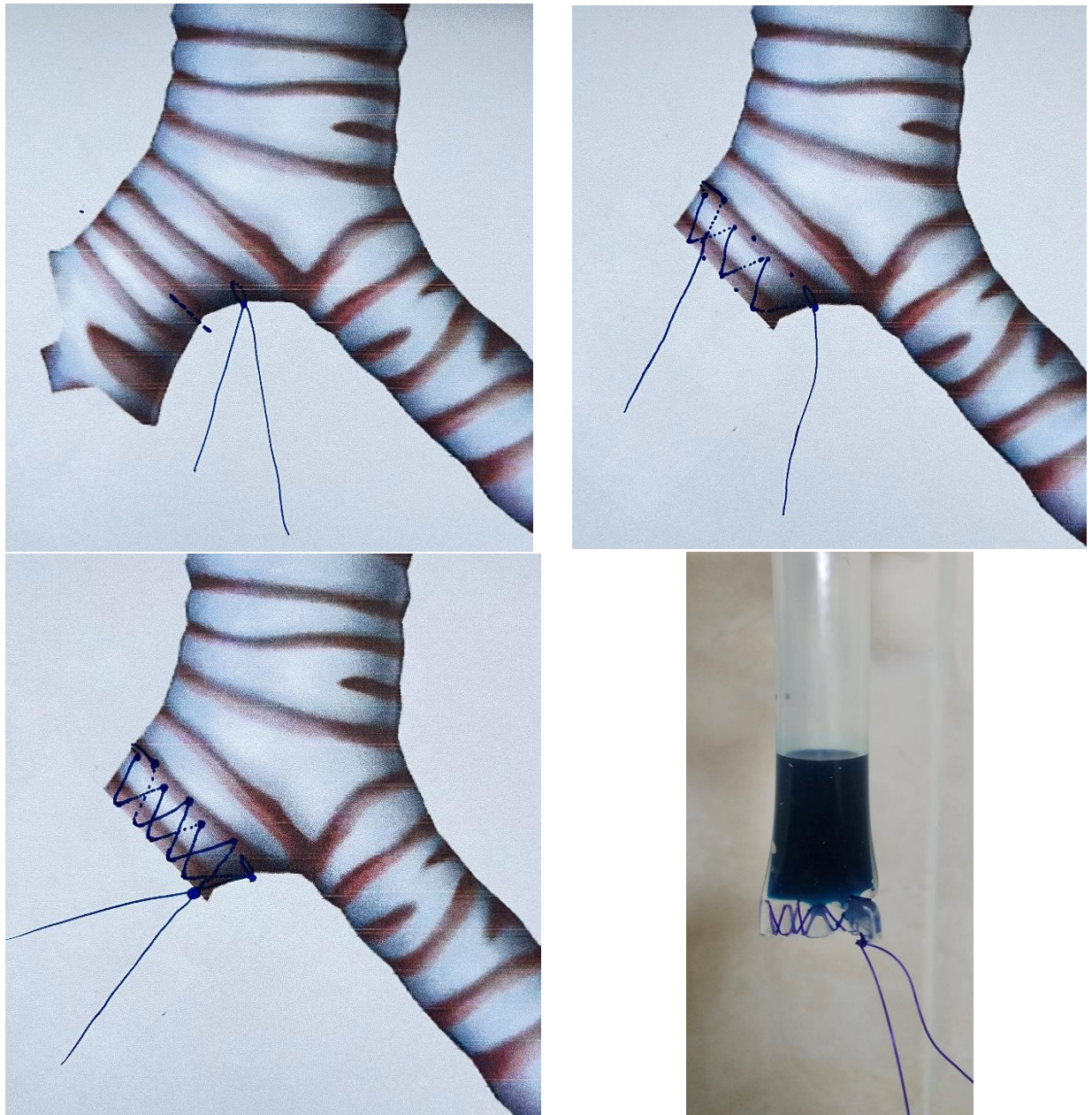


Figura 2.6. Sutura bronhială continuă de elaborare proprie.

Imagine schematică și fotografia testului de etanșietate.

**Notă:** A – aplicarea primei suturi; B – aplicarea primului rând de suturi; C – închiderea completă a bontului bronșic. D – demonstrarea asigurării etanșietății de către sutura elaborată aplicată.

Durata procedurii de suturare este de 5-15 minute, în funcție de tipul de rezecție și complexitatea cazului. Această metodă a fost aplicată la 117 pacienți, fără cazuri de dehiscentă în primele 3 săptămâni. Dintre acestea, 41 de pneumonectomii, 76 de lobectomii. Majoritatea pacienților au fost operați pentru cancer pulmonar, tumori pulmonare benigne (fibroleiomeiom, n=1), boală bronșiectatică (n=6).

### **2.3.12. Abordarea (suturarea și ligaturarea) transpericardiacă a venei pulmonare**

Una dintre situațiile dificile, în care este necesară o prelucrare minuțioasă a venelor pulmonare, este atunci când vena pulmonară abordată este foarte scurtă sau procesul tumoral ce implică segmentul afectat nu oferă margini de siguranță oncologică. Prepararea transpericardiacă a venei pulmonare cu ligaturarea și suturarea acesteia permite prevenirea unui accident vascular.

#### **Descrierea metodei**

Pacientul intubat orotraheal, poziționat corespunzător (decubit ventral, dorsal, lateral drept/stâng) în dependență de tipul accesului chirurgical planificat. După crearea accesului chirurgical prin toracotomie, se efectuează eliberarea aderențelor pleuro-pulmonare.

În funcție de vena pulmonară abordată precum și de mobilitatea ei, are loc prepararea minuțioasă transpericardiacă. După expunerea circulară a acesteia, se efectuează suturarea prin aplicarea de 2 suturi transfixiant prin venă (lumenul acesteia fiind împărțit în 3 planuri de înălțime egală), iar a 3-a sutură se aplică circular în jurul venei, firele fiind perpendiculare pe venă și paralele între ele. Ligaturarea firelor cu formarea, după posibilitate, a unei punți de câțiva mm și ligaturarea circulară repetată cu aplicarea nodurilor. Pentru efectuarea acestei metode se utilizează fir de sutură Covidien VP523 - SUTURE, SURGIPRO-II, BLUE, 2/0, 36", V-20, 36/BX.

**Durata procedurii:** 7-20 minute (în dependență de tipul de rezecție și complexitatea cazului).

**Rezultate:** Implementarea acestei metode a permis crearea unui bont vascular venos sigur, fără incidente de dehiscență pe parcursul perioadei postoperatorii. Pacienții la care a fost aplicată metoda respectivă au fost toți diagnosticați cu cancer pulmonar. În total, pe parcursul perioadei 2016-2024, metoda fost aplicată la 5 pacienti operați pentru cancer pulmonar.

### **2.4. Asistența anestezică și terapia intensivă perioperatorie**

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate sub anestezie generală cu pivot inhalator, cu ventilare pulmonară artificială controlată (cu intubare orotraheală neselectivă). Inducția (componentul hipnotic) a fost efectuată cu soluție propofol, bolus – 2,0 mg/kg, urmat de o perfuzie continuă de 5-7 mg/kg/oră, ajustată după profunzimea anesteziei (FCC, TAS).

Componentul analgezic a fost asigurat prin administrarea intravenoasă de soluție fentanil 0,03 mcg/kg la inducție, urmat de o perfuzare continuă de menținere în doză de 0,01-0,02 mcg/kg, ajustat în funcție de frecvența cardiacă și presiunea arterială a pacientului, precum și a dozei unice de ketamină de 30-50 mg intravenos.

Releul opioid pentru asigurarea analgeziei intraoperatorii a constat în administrarea a 10 mg de morfină intravenos bolus în administrare lentă. Miorelaxarea chirurgicală a fost realizată prin administrarea de soluție de atracurium (0,8-1 mg/kg).

Componentul inhalator a fost menținut cu Sevofluran, concentrație de 1,0-1,3 MAC, ajustat în funcție de frecvența cardiacă și presiunea arterială a pacientului. Postoperator, pacienții

au fost transferați pentru trezire și suportul temporar al funcțiilor vitale în unitatea de terapie intensivă, la ventilare pulmonară artificială. După trezire și revenire sigură la autonomie respiratorie, pacienții au fost extubați și au continuat respirația de sine stătătoare, fiind asigurați cu un flux suplimentar de O<sub>2</sub> pe masca facială.

## **2.5. Tehnica efectuării blocurilor interfasciale toracice ecoghidate**

Administrarea interfascială de anestezice locale în diferite volume și concentrații, cu sau fără adjuvanți, a început să fie practică abia în ultimii 20 de ani, datorită dezvoltării tehnologiilor de ultrasonografie, algoritmilor de formare a imaginii și a posibilității de vizualizare fină a țesutului muscular, fasciilor, nervilor. Odată administrat foarte exact, ecoghidat, anestezicul local blochează nervii senzoriali, micști sau motori, care trec prin spațiul interfascial respectiv și asigură o analgezie profundă, calitativă și de durată a regiunii inervate de nervii corespunzători.

Blocurile ecoghidate interfasciale la nivel toracic au fost efectuate de medicul anesteziolog în cadrul asistenței anestezice și celei perioperatorii, în conformitate cu tehnicile profesionale uzuale standardizate, descrise (<https://www.nysora.com/pectoralis-serratus-plane-blocks/>).

Drept anestezic local a fost utilizată Lidocaina sau Ropivacaina. Dozele anestezicelor locale în blocurile de planuri interfasciale toracice: lidocaină sau ropivacaină cu concentrația 0,2% (20 mg/mL). Volumul: 0,2-0,4 mL/kg (extreme 10-30 mL sau 200-600 mg Lidocaină sau Ropivacaină, în total). Datele raportate în literatură referitoare la volumul și concentrația anestezicului local administrat sunt extrem de diferite. Momentul efectuării blocului: după inducția în anestezie și intubarea traheii, până la incizie.

## **2.6. Analiza statistică a datelor**

Calculul numărului necesar de pacienți s-a efectuat cu ajutorul softului G\*Power v. 3.1.9.6 (Franz Faul, Universitatea Kiel, Germania, 1992-2020).

Parametrul principal de rezultat al studiului, în baza căruia s-a efectuat calculul numărului necesar de seturi de date complete, disponibile pentru analiză, este rata supraviețuirii pacienților la 2 ani de zile. Astfel, rata supraviețuirii pacienților bolnavi de cancer pulmonar, care îndeplinesc criteriile de înrolare în studiu (lotul „abordare clasică / neoperabili”, proveniți din Institutul Oncologic) a fost de 30%. Noul model propus de abordare a pacienților respectivi (lotul „abordare inovativă / criterii extinse de operabilitate”) dorește să identifice o diferență de 20% (0,2) în rata de supraviețuire a pacienților la 2 ani, diferență considerată a fi semnificativă din punct de vedere clinic și care presupune asumarea unor riscuri suplimentare rezonabile, date de intervenția chirurgicală propriu-zisă și de perioada perioperatorie.

Așadar, din mediul softului G\*Power v.3.1.9.6 au fost selectați următorii parametri de intrare (l. engl. *input parameters*):

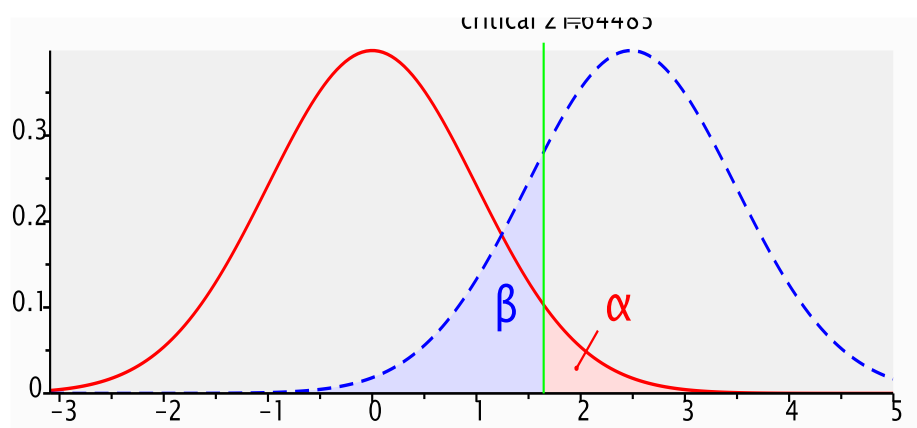
- tipul testului: Z (deoarece se precaută diferența dintre două proporții independente);

- calculul monocaudal (deoarece contează doar creșterea ratei de supraviețuire în p1);
- proporția 1 (rata estimată a supraviețuirii la 2 ani în abordarea inovativă): 0,50 (50%);
- proporția 2 (rata constatată a supraviețuirii la 2 ani în abordarea tradițională): 0,30 (20%);
- eroarea tip alfa: 0,05 (5%);
- puterea studiului (1-eroarea beta): 0,80 (80%);
- rata de alocare N2/N1 (lot inovativ vs. lot tradițional): 1:1.

Parametrii de ieșire (l. engl. *output parameters*) calculați au fost:

- Z critic (adică, atingerea valorii-prag de semnificație statistică): 1,64
- mărimea minimă a eșantionului nr. 1 (abordare tradițională): 74 de pacienți (seturi de date complete);
- mărimea minimă a eșantionului nr. 2 (abordare inovativă): 74 pacienți (seturi de date complete);
- eșantion total: 148 pacienți (seturi de date complete).

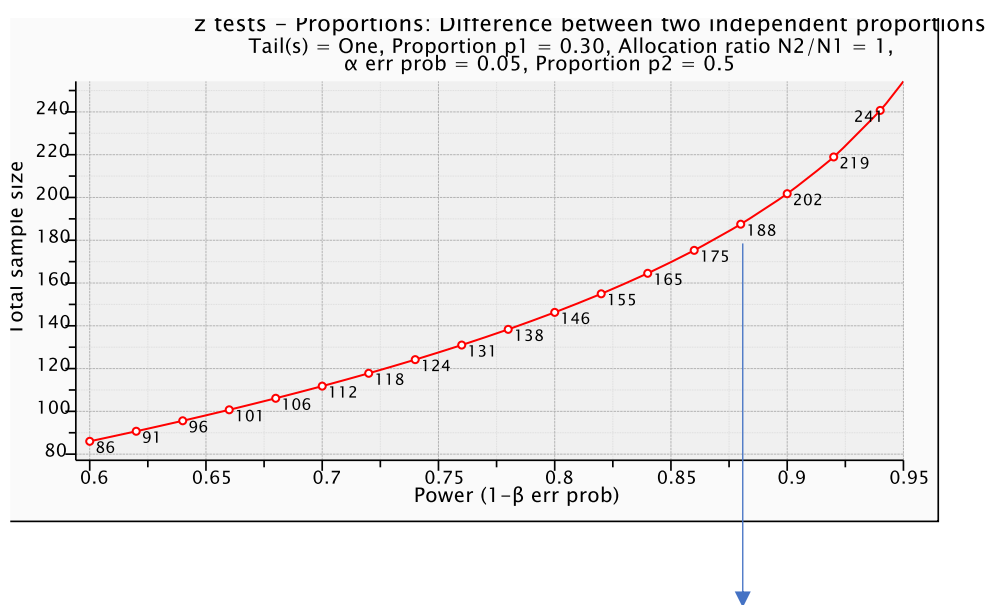
Imaginea grafică a calculului eșantionului de studiu este prezentat în figura 2.7.



**Figura 2.7. Imaginea grafică a calculului eșantionului necesar de pacienți pentru probarea ipotezei precum că abordarea inovativă (criterii extinse de operabilitate) poate ameliora semnificativ rata de supraviețuire la 2 ani a pacienților cu cancer pulmonar cu anumite caracteristici.**

Figura 2.7 prezintă grafic parametrii calculului eșantionului de studiu, necesar pentru probarea sau rejectarea ipotezei principale de cercetare, construite în baza parametrului principal de rezultat: dacă abordarea inovativă proprie elaborată de evaluare preoperatorie și conduită a perioadei perioperatorii, extinderea criteriilor de operabilitate, aplicarea noilor măsuri terapeutice (de ex., administrarea intraoperatorie a antifibrinoliticelelor, blocurile de planuri fasciale toracice,

evitarea hipotermiei incidentale etc.) și utilizarea unei noi tehnici de suturare crește statistic semnificativ rata de supraviețuire la 2 ani și durata de supraviețuire la 2 ani, comparativ cu pacienții cu aceiași parametri, dar abordați în mod tradițional (fără intervenție chirurgicală). În urma parametrilor setați, s-a obținut valoarea critică a indicatorului „Z” ( $z=1,64$ ). Astfel, toate calculele statistice efectuate au estimat, prin prisma acestei valori critice Z, probabilitățile (p) de confirmare sau de rejectare a ipotezei nule. În baza rezultatelor individuale ale parametrilor evaluați, s-au trasat tendințe, sinteze și raționamente, care au stat la baza concluziilor finale și recomandărilor practice, formulate în consecință.



**Figura 2.8. Reprezentarea grafică a relației dintre numărul total de pacienți înrolați și puterea studiului, bazată pe parametri de intrare, introduși pentru calcul în softul G\*Power v.3.1.9.6. Calculul este valabil pentru parametrul principal de rezultat (rata supraviețuirii la 2 ani).**

Figura 2.8 reprezintă o modelare grafică a parametrilor studiului în funcție de numărul de pacienți înrolați efectiv în cercetare. Astfel, săgeata indică nr. de 146 de pacienți necesari pentru probarea ipotezei formulate a studiului (corespunzători parametrilor minimi standard: puterii de 80% a studiului, erorii tip alfa de 5%, erorii tip beta de 20%, ratei de alocare a pacienților de 1:1 și proporțiilor presupuse înainte de începere a cercetării de 30% și, respectiv, 50% de supraviețuire la 2 ani). Rezultatele statistice obținute din analiza datelor nemijlocit acumulate în studiu pot fi contrapuse cu figura 2.8 pentru a da o apreciere veridicității concluziilor formulate.

În rezumarea capitolului de materiale, metode de cercetare și analiză statistică a datelor din cadrul tezei, a fost descrisă ipoteza de cercetare, care a fost fundamentată pe analiza critică a

publicațiilor științifice recente din domeniu și, ulterior, s-a elaborat design-ul studiului și metodologia de cercetare. Au fost descrise detaliat evaluarea preoperatorie, identificarea și stratificarea riscurilor specifice în baza scorurilor adaptate la chirurgia toracică. Pentru o prezentare mai aproape de realitate, descrierea intervențiilor chirurgicale efectuate a fost dată prin prisma cazurilor clinice particulare, care cuprind toate tipurile de intervenții pentru cancerul bronhopulmonar. A fost descris protocolul de anestezie, tehnica blocurilor analgezice ecoghidate de planuri fasciale toracice, îngrijirile intraoperatorii și postoperatorii etc.

Datele de tip continuu, aranjate în 2 serii de date cu distribuție Gaussiană, au fost comparate statistic prin testul t-Student nepereche bicaudal. Rezultatele au fost prezentate sub formă de medie și deviere standard sau, după caz și cu menționare – sub formă de medie și interval de încredere de 95% a mediei (95%CI).

Datele de tip continuu, aranjate în 3 și mai multe serii de date au fost analizate cu ajutorul testului Welch ANOVA pentru varianțe inegale. Diferențele individuale dintre seriile de date au fost analizate prin prisma testului Dunnett T3. În cazul varianțelor egale, a fost aplicat testul ANOVA cu corecția Bartlett.

Pentru datele de tip categorie au fost analizate cu ajutorul tabelelor de contingență. Testele statistice aplicate au fost Fisher exact. Rezultatele au fost exprimate prin valori absolute (relative). În cazul tabelelor de contingență mai mari decât 2×2 linii, testul statistic aplicat a fost  $\chi^2$  pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel).

Duratele de timp (zile, ore, minute) au fost exprimate prin prisma curbelor Kaplan-Mayer, iar testele statistice aplicate pentru compararea lor au fost Mantel-Cox (compararea medianelor).

Analiza corelațională dintre datele de tip continuu a fost efectuată prin intermediul testului  $r$  (Pearson). Drept corelare strânsă a fost considerată o valoare a lui  $r$  (Pearson)  $\geq 0,6$ ; o valoare a lui  $r$  (Pearson)  $\leq 0,3$  a fost interpretată drept lipsa corelării, iar un  $r$  (Pearson) cuprins între 0,3 și 0,6 a fost considerată drept intermediară.

Analiza corelațională dintre datele de tip categorial a fost efectuată prin intermediul testului  $r$  (Spearman). Drept corelare strânsă a fost considerată o valoare a lui  $r$  (Spearman)  $\geq 0,6$ ; o valoare a lui  $r$  (Spearman)  $\leq 0,3$  a fost interpretată drept lipsa corelării, iar un  $r$  (Spearman) cuprins între 0,3 și 0,6 a fost considerată drept intermediară.

Sensibilitatea și specificitatea modelului predictiv pentru mortalitatea postoperatorie a fost analizată și exprimată prin intermediul curbelor ROC.

Pragul de semnificație statistică a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ .

Dintre punctele forte ale cercetărilor din cadrul tezei fac parte designul prospectiv al lotului de pacienți operați, numărul suficient de pacienți înrolați, corespunzător calculului eșantionului,

similitudinea caracteristicilor pacienților din loturile de comparare, testele statistice adaptate tipului de date, numărului de serii de date, distribuției normale sau nonparametrice a datelor etc.

Dintre factorii potențiali de bias ai studiului fac parte proveniența lotului de referință din înregistrări retrospective, colectate datelor retrospective în altă instituție medicală decât cele prospective, eterogenitatea parametrilor secundari de rezultat și dificultatea de a măsura cu o mai mare exactitate decât cea lunară a duratei de supraviețuire a pacienților.



### **3. CARACTERIZAREA GENERALĂ A PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT, ANALIZA REZULTATELOR ABORDĂRII TERAPEUTICE TRADIȚIONALE**

#### **3.1. Caracterizarea generală a pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, tratați conform abordării terapeutice tradiționale**

Capitolul dat caracterizează pacienții cu cancer pulmonar, tratați conform abordării terapeutice oncologice tradiționale (radioterapie, chimioterapie, radiochimioterapie, dar fără intervenție chirurgicală), reprezentând, astfel, lotul de referință pentru pacienții care au beneficiat de tratament chirurgical. În acest sens, cazurile clinice necesare au fost colectate din arhiva Institutului Oncologic în perioada 2013-2020; perioada respectivă de timp a inclus momentul de luare la evidență, tratament specializat și follow-up. Caracterizarea lotului colectat a fost efectuată prin prisma următoarelor paradigme (unde paradigmele, conform filosofului Thomas Kuhm, sunt realizări științifice universal recunoscute care, pentru o perioadă, oferă probleme și soluții-model unei comunități de practicieni): cancerul pulmonar central vs. cel periferic, scorul Indexului de Comorbiditate Charlson și stadiul maladiei. În cadrul paradigmelor, au fost comparate, prin prisma statisticii descriptive: simptomatologia, comorbiditățile, investigațiile diagnostice efectuate, condițiile patologice pulmonare, asociate cu maladia de bază, tabloul morfopatologic.

Astfel, au fost obținute caracteristicile numerice pentru o serie de parametri, care reflectă un spectru întreg de gravitate a pacienților: de la stadiul I-IV al maladiei, și de la Indexul Comorbidităților Charlson de la 0 la 12 puncte. În această listă de caracteristici, se regăsesc și acei pacienți, care fac obiectul nemijlocit al studiului tezei: pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat (în contextul dat, tratați tradițional, fără intervenție chirurgicală). Comparările pe subgrupuri permit o identificare, chiar dacă nu exactă, dar oricum, orientativă, a diferențelor în funcție de stadiu, simptome, comorbidități etc. Toate aceste elemente vor servi drept referință pentru compararea parametrilor analogi, obținuți din lotul prospectiv de studiu, care a inclus pacienți cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, tratați chirurgical (conform abordării inovative propuse).

Deoarece tratamentul cancerului pulmonar rareori este urmat de vindecare, au fost utilizați doi parametri principali de rezultat, importanți din punct de vedere practic: durata de supraviețuire a pacientului cu cancer pulmonar și proporția de supraviețuitori la un anumit interval de timp (în cazul studiului propriu – la 2 ani de zile din momentul stabilirii diagnosticului. Partea prospectivă a studiului va compara, apoi, acești doi parametri principali de rezultat, precum și determinanții lor, pentru a argumenta criteriile (extinse) de operabilitate, predictorii mortalității postoperatorii, eficiența măsurilor întreprinse în perioada perioperatorie.

În partea retrospectivă a cercetării au fost înrolați 200 de pacienți (163//200 [81,5%] de bărbați și 37/200 [18,5%] femei, coraport pe sexe 4,4:1,0) cu cancer pulmonar (toate stadiile și formele morfologice), care nu au primit indicația pentru tratament chirurgical. Vârsta medie a întregului lot a fost de  $67,2 \pm 8,8$  ani (extreme de vârstă: 39-88 ani), 95%CI: 65,9 – 68,4 ani. Histograma vârstei pacienților înrolați în lotul de referință este prezentată în figura 3.1.

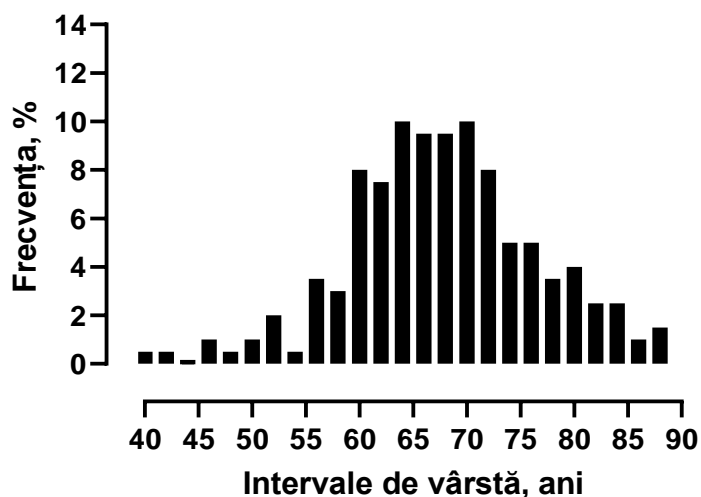


Figura 3.1. Histograma vârstei pacienților din lotul de referință (abordare tradițională, neoperați).

Din punctul de vedere al vârstei, neeligibili pentru intervenție chirurgicală sunt pacienții de peste 75 de ani (rezerva lor biologică, comorbiditățile și efectele maladiei de bază oferă șanse reduse pentru recuperare postoperatorie rapidă, iar speranța de viață și calitatea vieții nu ar depăși semnificativ duratele similare, constatate în cazul tratamentului prin radioterapie și/sau chimioterapie). Cota parte a pacienților cu vârstă de 75 de ani și peste a fost de 40/200 (20%) de persoane (bărbați – 29/40 [72,5%], femei – 11/40 [27,5%], coraportul pe sexe fiind de 2,6:1). Din cei 160 de pacienți rămași, au fost excluși cei cu cancer în stadiul IV (implicit, neoperabili) și pacienții cu cancer pulmonar microcelular (formă, în majoritate absolută, neoperabilă de cancer pulmonar). Stadiul 4 al maladiei l-au avut 112/160 (70%) din pacienți.

Din cei rămași (160-112 = 48 de pacienți), 14/48 (29,2%) au avut cancer pulmonar microcelular. Respectiv, au rămas 34/200 (17%) pacienți, dintre care se exclud cei cu comorbidități severe. În seria colectată și analizată de pacienți, nu au fost pacienți cu comorbidități atât de severe, care să contraindica o intervenție chirurgicală programată. Respectiv, abia fiecare al 6-lea pacient cu cancer pulmonar a rămas potențial eligibili pentru tratament chirurgical (dacă alte constatări de inoperabilitate, date de localizare specifică sau invadare a vaselor magistrale, cordului sau bronhiilor principale nu vor diminua și din această cifră).

Așadar, proporția dată (17%), destul de joasă de pacienți, teoretic eligibilă pentru tratament chirurgical nu reprezintă o problemă propriu-zisă a chirurgiei ci, mai curând a necesităților stringente de punere în aplicare a măsurilor preventive (lupta împotriva fumatului și ecologia mediului), cât și a celor de screening și depistare precoce a maladiei (ideal – stadiul I, care oferă o perspectivă cât de cât optimistă de vindecare în cazul cancerului pulmonar). Respectiv, reducerea la jumătate a pacienților care au fost diagnosticați în stadiul IV (prin diagnosticarea lor la stadii incipiente, operabile) al maladiei va spori de 3,7 ori numărul pacienților eligibili pentru tratament chirurgical.

În continuare, sunt prezentate caracteristicile întregului de eșantion de referință, după caz – acesta va fi stratificat, în funcție de necesitatea comparărilor pe diferite subcategorii. Așadar, tabelul 3.1 prezintă compararea frecvenței întâlnite a semnelor clinice specifice a pacienților cu cancer pulmonar central versus periferic.

Tabelul 3.1. Compararea frecvenței semnelor clinice caracteristice între pacienții cu cancer central versus periferic.

Semne clinice	Cancer pulmonar central (n=145)	Cancer pulmonar periferic (n=55)	p
Astenie	126/145 (86,9%)	50/55 (90,9%)	0,6263
Hemoptizie	53/145 (36,5%)	15/55 (27,2%)	0,2447
Durere toracică	98/145 (67,5%)	38/55 (69,9%)	0,8671
Tuse	124/145 (85,5%)	49/55 (89,0%)	0,6451
Pierdere în greutate	121/145 (83,4%)	49/55 (89,0%)	0,3809
Dispnee	120/145 (83,45%)	43/55 (78,1%)	0,5408

**Notă:** Test statistic aplicat: Fisher exact.

Simptomatologia afectării sistemului respirator este, de obicei, nespecifică pentru diferite boli, cancerul pulmonar fiind una dintre ele. Majoritatea absolută dintre pacienții cu cancer pulmonar (cca 8-9 din 10) au prezentat astenie, tuse uscată, dispnee și pierdere în greutate. Două treimi au raportat durere toracică, iar fiecare al treilea – hemoptizie. Pacienții cu cancer pulmonar central față de cel periferic nu au prezentat vreo diferență de spectru sau frecvență a semnelor clinice caracteristice, dar nespecifice pentru o neoformațiune intratoracică.

Comorbiditățile pacienților din lotul de referință au fost comparate, de asemenea, prin spectrul și frecvența lor, între pacienții cu forma centrală față de cea periferică a cancerului pulmonar (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Compararea comorbidităților pacienților cu cancer central versus periferic.

Comorbidități	Cancer pulmonar central (n=145)	Cancer pulmonar periferic (n=55)	p
BPOC	117/145 (80,6%)	45/55 (81,8%)	>0,999
HTA	67/145 (46,2%)	28/55 (50,9%)	0,6348
Insuficiență cardiacă	41/145 (28,2%)	19/55 (34,5%)	0,3929
Diabet zaharat	2/145 (1,38%)	2/55 (3,64%)	0,3038
Afecțiune vasc. periferică	10/145 (6,9%)	5/55 (33,3%)	0,5616
Afecțiune hepatică	6/139 (4,14%)	4/55 (7,27%)	0,4669
Boli reumatice	3/142 (2,07%)	3/52 (5,45%)	0,3492
Ulcer gastric / duodenal	6/145 (4,14%)	1/55 (1,82%)	0,6761
Nicio comorbiditate	16/145 (11,0%)	6/55 (10,9%)	>0,999

**Notă:** Test statistic aplicat: Fisher exact.

Comorbiditățile pacienților cu cancer pulmonar sunt, în general, cele tipice populației generale, cu predominarea bolilor cardiovasculare (hipertensiune arterială, afecțiuni vasculare periferice, insuficiență cardiacă congestivă), fiind prezente la fiecare al doilea pacient. Bronhopatia obstructivă cronică, secundară, cel mai probabil, stagiului îndelungat de fumător, este mult peste media populațională a vârstei, fiind atestată la 8 pacienți din 10. Testele statistice nu au identificat nicio diferență între aceste două serii de date.

Pentru diagnosticare primară, precizarea diagnosticului, stadializarea bolii etc., pacienții trec printr-o serie de investigații paraclinice, structura și volumul cărora sunt menționate fie în Protocoalele Clinice Naționale respective (PCN-118 „*Tumorile maligne ale plămânului*”, aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 844 din 16.07.2019, PCN-150 „*Tumorile maligne ale pleurei*”, aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 843 din 16.07.2019, PCN-177 „*Tumorile mediastinale maligne*”, aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1156 din 19.11.2012 ș.a.).

O bună parte dintre investigații, fac parte din Serviciile de Înaltă Performanță (SIP), pentru care există o listă de așteptare. Respectiv, durata stabilirii diagnosticului final, stadializării bolii poate lua mult timp, ceea ce este în detrimentul pacientului atunci când maladia este una rapid-progresivă (cum este cazul cancerului bronhopulmonar).

Tabelul 3.3 prezintă volumul și structura investigațiilor paraclinice, de care au beneficiat pacienții, comparativ pentru cazurile cu cancer central versus periferic. Sunt listate 9 investigații, dintre care – 4 de înaltă performanță.

Tabelul 3.3. Compararea tipurilor de investigații paraclinice, efectuate pentru stabilirea și precizarea diagnosticului pacienților cu cancer central versus periferic.

Metode de investigație	Cancer pulmonar central (n=145)	Cancer pulmonar periferic (n=55)	p
Rx toracică de ansamblu	143/145 (98,6%)	55/55 (100,0%)	>0,999
Computer tomografie	100/145 (68,9%)	39/55 (70,9%)	0,8643
Bronhoscopie	71/145 (48,9%)	23/55 (41,8%)	0,4284
ECG	32/145 (22,1%)	14/55 (25,45%)	0,7069
Ecocardiografie	17/145 (11,7%)	10/55 (18,18%)	0,2507
Spirometrie	21/145 (14,4%)	9/55 (16,36%)	0,8248
Rezonanță magnetică	5/145 (3,4%)	0/55 (0,00%)	0,3254
Ecografie abdominală	39/145 (26,9%)	16/55 (29,09%)	0,8594
USG duplex	1/144% (0,6%)	1/55 (1,8%)	0,4754

**Notă:** Test statistic aplicat: Fisher exact.

Conform indicațiilor, cu 2 cazuri de excepție din cele 200 înregistrate, toți pacienții au efectuat radiografia toracică de ansamblu, aproape trei pătrimi dintre pacienți – tomografia computerizată a cutiei toracice (nativă sau cu contrast), fiecare al doilea – bronhoscopie și fiecare al patrulea pacient – ecografie abdominală. La indicații speciale, de ex., dispnee, disritmii, aproape fiecare al cincilea pacient a beneficiat de electrocardiografie, iar fiecare al șaselea – de spirometrie și ecocardiografie. Ținând cont și de existența comorbidităților, aceleași investigații au avut rolul furnizării unei informații clinice suplimentare, utile pentru optimizarea medicamentoasă a funcțiilor sistemelor de organe. Testele statistice nu au identificat nicio diferență semnificativă între seriile de date, provenite de la pacienții cu cancer pulmonar central versus periferic.

Cancerul bronhopulmonar, fie aflat în evoluție naturală, fie supus tratamentului nechirurgical, este acompaniat de entități nosologice nespecifice (pleurezie, pneumonie, pneumofibroză, emfizem pulmonar, pneumotorax spontan, hidrotorax, endobronșită, atelectazie pulmonară), produse de inflamație, compresie, infiltrație tumorală sau asocierea unei infecții pe fundal de statut imunocompromis.

Tabelul 3.3 prezintă, comparativ, frecvențele întâlnite a entităților nosologice enumerate, pentru formele de cancer pulmonar central versus periferic. Singurele diferențe statistice semnificative au fost constatate pentru emfizemul pulmonar (1,3% – în cancerul pulmonar central vs. 7,2% – în cancerul pulmonar periferic,  $p=0,0497$ ) și endobronșită (13,7% – în cancerul pulmonar central vs. 42,8% – în cancerul pulmonar periferic,  $p=0,0360$ ). Celelalte procese patologice nu au prezentat diferențe statistice semnificative între seriile de date.

Tabelul 3.4. Compararea frecvenței proceselor patologice pulmonare asociate la pacienții cu cancer central versus periferic.

Procese asociate	Cancer pulmonar central (n=145)	Cancer pulmonar periferic (n=55)	p
Pleurezie	31/145 (21,3%)	14/41 (25,4%)	0,5715
Pneumonie	20/145 (13,7%)	6/55 (10,9%)	0,8140
Pneumofibroză	22/145 (15,1%)	12/55 (21,8%)	0,2938
Emfizem	2/145 (1,3%)	4/55 (7,2%)	<b>0,0497</b>
Pneumotorax	2/145 (1,3%)	1/55 (1,8%)	>0,999
Hidrotorax	1/145 (0,6%)	1/55 (1,8%)	0,4754
Endobronșită	20/145 (13,7%)	15/55 (42,8%)	<b>0,0360</b>
Atelectazie	17/145 (11,7%)	2/55 (3,6%)	0,1060
Niciun proces patologic	66/145 (45,5%)	20/55 (36,4%)	0,2429

**Notă:** Test statistic aplicat: Fisher exact. Un pacient poate avea, concomitent, mai multe condiții patologice asociate. Suma poate depăși, în acest caz, 100%.

Privită per ansamblu, toată seria de date (n=200) oferă următoarea perspectivă: 86/200 (43,0%) din pacienți nu a prezentat niciun proces patologic pulmonar, asociat cu cancerul bronhopulmonar. Un număr de 69/200 (34,5%) a prezentat 1 proces patologic; 38/200 (19,0%) a prezentat 2 procese patologice simultane; 5/200 (205%) – 3 procese patologice simultane și un maxim de 4 procese patologice simultane, constatate în lotul dat de pacienți a fost înregistrat la 2 (1,0%) pacienți.

Din punct de vedere morfologic, cancerul pulmonar este clasificat în 4 subtipuri principale: cancerul pulmonar microcelular, carcinomul scuamos, adenocarcinom și carcinom cu celule mari (cancer pluristratificat pavimentos). Aceste tipuri au caracteristici genetice și moleculare distincte; totuși, datele clinico-patologice sunt determinante în stabilirea prognosticului și pentru alegerea strategiei de tratament.

Clasificarea cancerului pulmonar conform Organizației Mondiale a Sănătății din 2004 se bazează pe parametri genetici în caracterizarea subtipurilor de tumoare. Din acest punct de vedere (OMS-2004), cancerul cu celule scuamoase are 4 subtipuri (papilar, cu celule clare, cu celule mici, basaloid), cancerul cu celule mici are subvarianta cu celule mici combinate.

Adenocarcinomul are 6 variante cu 8 subvariante: tipul mixt, acinar, papilar, bronhioloalveolar (nonmucinos, mucinos, mixt sau nedeterminat), solid, cu producere de mucus și variantele fetal, mucinos (coloidal), mucinos cistadenocarcinom, cu celule în inel cu pecete, cu celule clare.

Această clasificare detaliată este înafara cadrului de abordare a chirurgului (oncolog) toracalist, de aceea, în studiul propriu, cancerul pulmonar este prezentat prin prisma celor 4 tipuri celulare de bază, comparativ pentru tipul central și periferic (tabelul 3.5).

Cel mai frecvent tip morfologic în lotul de referință, seria de pacienți cu cancer pulmonar central, a fost cancerul microcelular (23,5%), urmat de cel pluristratificat pavimentos (20,1%), după care – adenocarcinom (14,4%) și, în cele din urmă, carcinomul scuamos (10,3%). Cancerul cu localizare periferică a avut cel mai frecvent tip morfologic adenocarcinomul (23,6%), urmat de cancerul microcelular (14,5%), carcinomul scuamos (10,9%) și cancerul pluristratificat pavimentos (9,1%). Chiar dacă ordinea frecvenței este diferită între aceste subserii de pacienți, nu au fost identificate diferențe statistic semnificative între tipurile morfologice ale cancerului pulmonar central versus periferic.

**Tabelul 3.5. Compararea tipurilor morfologice ale cancerului pulmonar central versus celui periferic, înregistrate la pacienții din studiu.**

<b>Tipuri morfologice</b>	<b>Cancer pulmonar central (n=145)</b>	<b>Cancer pulmonar periferic (n=55)</b>	<b>p</b>
Carcinom scuamos	15/145 (10,3%)	6/55 (10,9%)	>0,999
Focare de necroză tumorală	12/145 (8,2%)	5/55 (9,1%)	0,7847
Cr. pluristratificat pavimentos	29/145 (20,1%)	5/55 (9,1%)	0,0905
Cr. pulmonar microcelular	34/145 (23,5%)	8/55 (14,5%)	0,2427
Adenocarcinom	21/145 (14,4%)	13/55 (23,6%)	0,1417
Nespecificat	34/145 (23,5%)	18/55 (32,8%)	0,1816

**Notă:** test statistic aplicat – Fisher exact.

După compararea diferitor parametri prin prisma localizării centrale sau periferice a cancerului pulmonar, aceeași indicatori au fost comparați, apoi, prin prisma comorbidităților pacientului. Pentru o standardizare a impactului diferitor comorbidități asupra stării generale a pacientului, s-a aplicat Indexul de Comorbiditate Charlson (CCI), stratificat în patru trepte de gravitate: CCI 0 puncte – fără comorbidități, CCI 1-2 puncte – scor redus; CCI 3-4 puncte – scor moderat și un CCI peste 5 puncte a fost considerat drept un scor înalt.

Tabelul 3.6 prezintă rezultatele comparării frecvenței semnelor clinice sugestive pentru cancerul pulmonar în funcție de scorul CCI. Din cei 200 de pacienți, care fac parte din lotul de referință (tratament tradițional, nechirurgical al cancerului pulmonar), 22/200 (11%) nu au avut

nicio patologie; 95/200 (47,5%) au avut comorbidități cu impact minor asupra stării generale, 51/200 (25,5%) – comorbidități cu impact mediu asupra stării generale și 32/200 (16,0%) – comorbidități severe (echivalent cu riscul anestezico-chirurgical înalt pentru un pacient care are indicația unui tratament chirurgical. Vârsta pacienților nu a fost semnificativ diferită, dacă o privim prin prisma celor patru trepte ale scorului CCI și a testului ANOVA.

Din perspectiva scorului CCI, frecvența semnelor clinice sugestive nu a fost statistic semnificativ diferită, ceea ce denotă o relație de cauzalitate independentă de comorbidități și o legătură directă cu patologia oncologică de bază a pacientului.

Tabelul 3.6. Compararea frecvenței semnelor clinice sugestive pentru cancer pulmonar între pacienții cu scor CCI diferit.

Semne clinice	Fără comorbidități (0 puncte) (n=22)	Scor redus (1-2 puncte) (n=95)	Scor moderat (3-4 puncte) (n=51)	Scor înalt (5≤ puncte) (n=32)	$\chi^2$	p
Vârsta, ani	68,4 (65,0 – 71,0)	68,1 (66,3 – 69,9)	66,7 (64,2 – 69,1)	63,9 (60,7 – 67,2)	ns	ns
Astenie	22 (100%)	84 (88,4%)	41 (80,3%)	30 (93,7%)	7,020	0,0713
Hemoptizie	7 (31,8%)	36 (37,8%)	18 (35,2%)	8 (25,0%)	1,847	0,6048
Durere toracică	17 (77,2%)	64 (67,3%)	35 (68,6%)	20 (62,5%)	1,341	0,7195
Tuse	18 (81,8%)	80 (84,2%)	46 (90,1%)	29 (90,6%)	1,902	0,5929
Pierdere în greutate	20 (90,9%)	83 (87,3%)	44 (86,2%)	25 (78,1%)	2,240	0,5242
Dispnee	15 (68,1%)	77 (81,0%)	45 (88,2%)	27 (84,3%)	4,369	0,2242

**Notă:** Test statistic aplicat:  $\chi^2$  pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Compararea categoriilor de vârstă: ANOVA, iar datele au fost exprimate drept medie (interval de încredere de 95% a mediei, 95% CI). Un pacient poate prezenta mai multe semne clinice sugestive. ns – statistic ne semnificativ.

A fost interesant, de asemenea, de a urmări frecvența proceselor patologice pulmonare, asociate la pacienții cu cancer pulmonar, central versus periferic, în funcție de scorul CCI, rezultatele fiind prezentate în tabelul 3.7. La o privire de ansamblu, se observă că, în general, frecvența proceselor patologice pulmonare asociate cancerului pulmonar crește odată cu povara comorbidităților pacientului. Uneori, proporția unor condiții patologice nu a fost asociată cu progresarea scorului CCI (de ex., cazurile de pneumotorax spontan sau hidrotorax), iar altele, din contră, au avut o creștere progresivă a frecvenței lor, odată cu creșterea scorului CCI (de ex., pleurezia, pneumofibroza, emfizemul pulmonar, endobronșita și atelectazia).



Tabelul 3.7. Compararea frecvenței proceselor patologice pulmonare asociate la pacienții cu cancer central versus periferic în funcție de scorul CCI.

Procese asociate	Fără comorbidități (0 puncte) (n=22)	Scor redus (1-2 puncte) (n=95)	Scor moderat (3-4 puncte) (n=51)	Scor înalt (5≤ puncte) (n=32)	$\chi^2$	p
Pleurezie	1 (4,5%)	19 (18,4%)	8 (15,6%)	16 (50,0%)	20,97	<b>0,0001</b>
Pneumonie	0 (0,00%)	15 (15,7%)	7 (13,7%)	4 (12,5%)	3,972	0,2645
Pneumofibroză	3 (13,6%)	7 (7,3%)	16 (31,3%)	8 (25,0%)	15,34	<b>0,0015</b>
Emfizem	0 (0,00%)	2 (2,1%)	2 (3,9%)	2 (6,2%)	2,252	0,5218
Pneumotorax	0 (0,00%)	2 (2,1%)	1 (1,9%)	0 (0,00%)	1,131	0,7696
Hidrotorax	0 (0,00%)	2 (2,1%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2,233	0,5255
Endobronșită	2 (9,0%)	16 (16,8%)	7 (13,7%)	9 (28,1%)	4,171	0,2435
Atelectazie	1 (4,5%)	8 (8,4%)	6 (11,7%)	4 (12,5%)	1,396	0,7065

**Notă:** Test statistic aplicat:  $\chi^2$  pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Un pacient poate prezenta, concomitent sau consecutiv, mai multe procese patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar.

Totuși, se vede că, mai curând, contează o anumită „valoare prag” de influență generală a comorbidităților asupra organismului, de la care crește substanțial probabilitatea de a face o condiție patologică pulmonară, asociată cancerului pulmonar (de ex., pneumonie – zero cazuri din 22 de pacienți fără comorbidități (CCI=0) și 15 (18,4%) cazuri din 95 la un CCI de 1-2 puncte, cu menținerea aceleiași proporții, ulterior, indiferent de povara comorbidităților. Din punctul de vedere al semnificației statistice, doar 2 condiții au prezentat o coevoluție importantă, asociată cu scorul CCI – este vorba de pleurezie (de la 4,5% la 50% între scorul CCI=0 și CCI de 5≤ puncte,  $p=0,0001$ ) și de pneumofibroză ( $p=0,0015$ ).

Pentru celelalte procese patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar, testul Mantel-Haenzel nu a arătat diferențe semnificative, în unele cazuri, probabil, din motivul puterii insuficiente a studiului pentru a răspunde definitiv anume la această ipoteză. Pacienților cu cancer pulmonar le este propus, de regulă, un program de tratament radioterapeutic sau chimioterapeutic, în urmă evaluării cazului de către un Consiliu Medical Multidisciplinar. În anumite cazuri, povara comorbidităților sau alte contraindicații poate limita recomandarea unui tratament sau altul. Tabelul 3.8 prezintă proporția pacienților, care au beneficiat de tratament radioterapeutic și/sau chimioterapeutic, în funcție de Indexul de Comorbidități Charlson.

Tabelul 3.8. Rata beneficierii de tratament radioterapeutic și/sau chimioterapeutic în funcție de Indexul de Comorbiditate Charlson.

Tratamente	Fără comorbidități (0 puncte) (n=22)	Scor redus (1-2 puncte) (n=95)	Scor moderat (3-4 puncte) (n=51)	Scor înalt (5≤ puncte) (n=32)	$\chi^2$	p
Chimioterapie	5 (22,7%)	31 (32,6%)	13 (25,4%)	14 (43,7%)	3,920	0,2702
Radioterapie	0 (0,00%)	10 (10,5%)	7 (13,7%)	3 (9,3%)	3,274	0,3513
Niciun tratament	17 (77,3%)	54 (56,9%)	31 (60,9%)	15 (47,0%)	5,192	0,1583

**Notă:** test statistic aplicat:  $\chi^2$  pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins).

Radioterapia (în acest termen fiind grupate mai multe tehnici terapeutice) în cancerul pulmonar are următoarele indicații de bază (directe): reducerea dimensiunii tumorii înainte de tratamentul chirurgical, omorârea sau încetinirea creșterii celulelor tumorii de bază și a metastazelor, dar și indicații indirecte, pentru ameliorarea unor simptome – durerea asociată cancerului, sângerarea din tumoare sau blocarea căilor aeriene de către tumoare. Uneori, în cazul pacienților cu cancer microcelular, se indică și radioterapia cerebrală proflactică, pentru reducerea probabilității de răspândire cerebrală a tumorii. Radioterapia poate fi efectuată și persoanelor cu stadii foarte avansate ale maladiei, inclusiv, celor cu comorbidități multiple. Din aceste considerente, reiese că majoritatea pacienților ar trebui să beneficieze de chimioterapie, însă, datele tabelului 3.8 arată că, în medie, doar un pacient din șase (16,8%) a beneficiat de metoda respectivă de tratament. Totuși, aceste date sunt similare (5%-17%) cu cele raportate de rețeaua internațională a cancerului GLOBOCAN.

De chimioterapie au beneficiat, în medie, 31,5% (aproape dublu față de radioterapie); media mondială conform GLOBOCAN fiind de 5%-29%. Ambele metode de tratament au fost utilizate într-o proporție similară, fără diferențe statistic semnificativă, dacă este să le privim prin prisma celor 4 paliere de gravitate, stabilite în baza scorului Indexul de Comorbiditate Charlson (tabelul 3.8). În concluzia care se formează înafara obiectivelor trasate ale propriilor cercetări, este necesară sporirea capacităților de tratament radioterapeutic în Republica Moldova (necesitate valabilă și pentru numeroase alte tipuri de maladii oncologice), iar acest fapt va permite creșterea numărului de beneficiari, precum și creșterea eficienței tratamentului chirurgical (efect sinergic la combinarea radioterapiei și intervenției chirurgicale).

Un principiu important de caracterizare și comparare a datelor este abordarea lor prin prisma stadiului maladiei. Cu toate că clasificarea TNM (Anexa 04) pentru cancerul pulmonar

include numeroase stadii și substadii, în lucrarea de față au fost luate în considerație cele 4 stadii generale ale maladiei (I, II, III, IV).

Tabelul 3.9 prezintă frecvența semnelor clinice ale cancerului pulmonar în funcție de stadiul maladiei. În primul rând, este important de atras atenția la repartizarea stadiilor maladiei la momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar, element ce reflectă (ne)existența structurilor și proceselor de screening de cancer pulmonar la nivel național. Așadar, doar 1 pacient din 100 a fost diagnosticat cu cancer pulmonar în stadiul I, ceea ce este, mai curând, o descoperire fortuită decât una sistematică. În stadiul II au fost diagnosticați 1 pacient din 20 – stare similară cu diagnosticul bolii în stadiul I. Cancerul pulmonar în stadiul III a fost diagnosticat la fiecare al patrulea pacient, iar în stadiul IV – la doi pacienți din trei (tabelul 3.9).

Cu toate că un număr de 2 pacienți diagnosticați în stadiul I al maladiei nu permit formularea unei concluzii bazate pe analiza statistică, devine clară că toate semnele clinice înregistrate în studiu (astenie, hemoptizie, durere toracică, dispnee, pierdere în greutate), sugestive pentru cancerul pulmonar, se pot întâlni chiar de la cele mai incipiente faze ale bolii.

**Tabelul 3.9. Compararea frecvenței semnelor clinice ale cancerului pulmonar în funcție de stadiul maladiei.**

Semne clinice	Stadiul maladiei (n=200, 100%)					
	I	II	III	IV	$\chi^2$	p
n (%)	2/200 (1%)	10/200 (5%)	51/200 (25,5%)	137/200 (68,5%)	-	-
Vârsta, ani	74,0 (10,4 – 137,5)	65,8 (59,3 – 72,2)	68,4 (66,3 – 70,5)	66,6 (65,1 -68,2)	ns	ns
Astenie	2/2 (100%)	8/10 (80,0%)	40/51 (78,4%)	127/137 (92,7%)	8,425	<b>0,0380*</b>
Hemoptizie	1/2 (50,0%)	3/10 (30,0%)	19/51 (37,2%)	46/137 (33,5%)	0,5252	0,9133
Durere toracică	1/2 (50%)	6/10 (60,0%)	36/51 (70,5%)	93/137 (67,8%)	0,7498	0,8614
Tuse uscată	0/2 (0,00%)	8/10 (80,0%)	44/51 (86,2%)	121/137 (88,3%)	13,57	<b>0,0036*</b>
Pierdere în greutate	2/2 (100,0%)	8/10 (80%)	44/51 (86,2%)	118/137 (88,1%)	0,6297	0,8896
Dispnee	2/2 (100%)	8/10 (80,0%)	38/51 (74,5%)	116/137 (84,6%)	3,067	0,3814

**Notă:** Test statistic aplicat:  $\chi^2$  pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Compararea categoriilor de vârstă: ANOVA, iar datele au fost exprimate drept medie (interval de încredere de 95% a mediei, 95%CI). Un pacient poate prezenta mai multe semne clinice sugestive. \* – semnificația statistică apare la includerea pacienților cu stadiul I al maladiei; în caz contrar, semnificația statistică nu este atinsă între stadiile II-III-IV. ns – statistic ne semnificativ.

Începând cu stadiul II, majoritatea covârșitoare a pacienților (78,4% - 92,7%) au acuzat astenie, tuse uscată (80,0% - 88,3%), dispnee (74,5% - 84,6%) și pierdere în greutate (80,0% - 88,1%). Hemoptizie au avut cca 1/3 dintre pacienți, iar durere toracică – 2/3 dintre pacienții bolnavi de cancer în stadiile II-III-IV. Deci, dacă privim incidența simptomelor clinice în limita stadiilor II-IV, nu sunt diferențe statistice semnificative între ele.

Tabelul 3.10 compară frecvența proceselor patologice pulmonare, asociate cu cancerul pulmonar, în funcție de stadiul maladiei. Ca și în tabelul precedent, valabilitatea statistică a comparațiilor se referă la pacienții cu stadiul II, III și IV al bolii, cei cu stadiul I reprezentând doar 1% din eșantionul de 200 de persoane.

Se pare, că în stadiul I al cancerului pulmonar nu se manifestă, deocamdată, procese patologice asociate. Acestea au o cotă destul de redusă și în stadiul II, fiind înregistrate la cei 10 pacienți 1 caz de endobronșită, 2 cazuri de pneumonie și atelectazie, 4 cazuri de pneumofibroză. Către stadiul III și IV apare pleurezia, hidrotoraxul, pneumotoraxul spontan, acestea fiind destul de comune în stadiile avansate ale maladiei.

**Tabelul 3.10. Compararea frecvenței proceselor patologice pulmonare asociate la cancerul pulmonar, în funcție de stadiul maladiei.**

Procese asociate	Stadiul maladiei					
	I	II	III	IV	$\chi^2$	p
Pleurezie	0/2 (0,00%)	0/10 (0,00%)	5/51 (9,8%)	39/137 (28,4%)	11,14	<b>0,0110</b>
Pneumonie	0/2 (0,00%)	2/10 (20,0%)	9/51 (17,6%)	15/137 (10,9%)	2,215	0,5289
Pneumofibroză	½ (50,0%)	4/10 (40,0%)	5/51 (9,8%)	24/137 (17,5%)	7,190	0,0661
Emfizem	0/2 (0,00%)	0/10 (0,00%)	1/51 (1,9%)	5/137 (3,6%)	0,7591	0,8592
Pneumotorax	0/2 (0,00%)	0/10 (0,00%)	1/51 (1,9%)	2/137 (1,4%)	0,2575	0,9678
Hidrotorax	0/2 (0,00%)	0/10 (0,00%)	0/51 (0,00%)	2/137 (1,4%)	0,9290	0,8184
Endobronșită	0/2 (0,00%)	1/10 (10,0%)	10/51 (19,6%)	23/137 (16,7%)	1,007	0,7995
Atelectazie	0/2 (0,00%)	2/10 (20,0%)	8/51 (15,6%)	9/137 (6,5%)	5,131	0,1624

**Notă:** Test statistic aplicat:  $\chi^2$  pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins). Un pacient poate prezenta mai multe procese patologice pulmonare, asociate cancerului.

Tabelul 3.11. **Rata beneficiarii de tratament radioterapeutic și/sau chimioterapeutic în funcție de stadiul maladiei.**

Tratamente	Stadiul maladiei					
	I	II	III	IV	$\chi^2$	p
Chimioterapie	0/2 (0,00%)	0/10 (0,00%)	17/51 (33,3%)	46/137 (33,5%)	5,871	0,1180
Radioterapie	1/2 (50,0%)	1/10 (10,0%)	9/51 (17,6%)	9/137 (6,5%)	8,661	<b>0,0342</b>
Niciun tratament	1/2 (50,0%)	9/10 (90,0%)	25/51 (49,1%)	82/137 (60,0%)	6,138	0,1051

**Notă:** Test statistic aplicat:  $\chi^2$  pentru tendințe lineare (Mantel-Haenszel extins).

O reflectare importantă a tratamentelor efectuate se referă la numărul de pacienți care au beneficiat de radioterapie sau chimioterapie, în funcție de stadiul maladiei, indicațiile fiind stabilite de Consiliul Medical Multidisciplinar din Institutul Oncologic. Către stadiul III al maladiei, de radioterapie a beneficiat fiecare al șaselea pacient, în scădere către fiecare al douăzecelea pacient în stadiul IV. Din contră, chimioterapia a fost aplicată la fiecare al treilea pacient, aflat în stadiul III sau IV al bolii. Amintim că acești 200 de pacienți ai lotului de referință nu au primit recomandări pentru tratament chirurgical, indiferent de stadiul bolii.

### **3.2. Analiza rezultatelor abordării terapeutice tradiționale la pacienții cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat**

Deoarece cancerul pulmonar este o maladie cu o probabilitate de vindecare foarte redusă, indiferent de stadiul la care a fost diagnosticată maladia, tratamentele sunt îndreptate, în special, pentru creșterea speranței de viață. Astfel, doi parametri importanți derivă de aici – speranța de viață (luni trăite) din momentul stabilirii diagnosticului și proporția supraviețuitorilor la anumite intervale de timp, de obicei fiind setat la 5 ani. Rezultatele abordării terapeutice tradiționale la pacienții cu cancer pulmonar, care formează lotul de referință, vor fi prezentate, în continuare, prin prisma la diferite covariabile – în funcție de stadiul maladiei la momentul diagnosticului, Indexul de Comorbiditate Charlson, de prezența sau lipsa condițiilor patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar și tratamentelor efectuate. De aici, proporția supraviețuitorilor către anumite momente de timp, poate fi calculată cu ușurință și comparată cu datele din literatură.

Figura 3.2 prezintă valorile individuale ale duratei de supraviețuire a pacienților din întreg lotul de referință (n=200) după stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar.

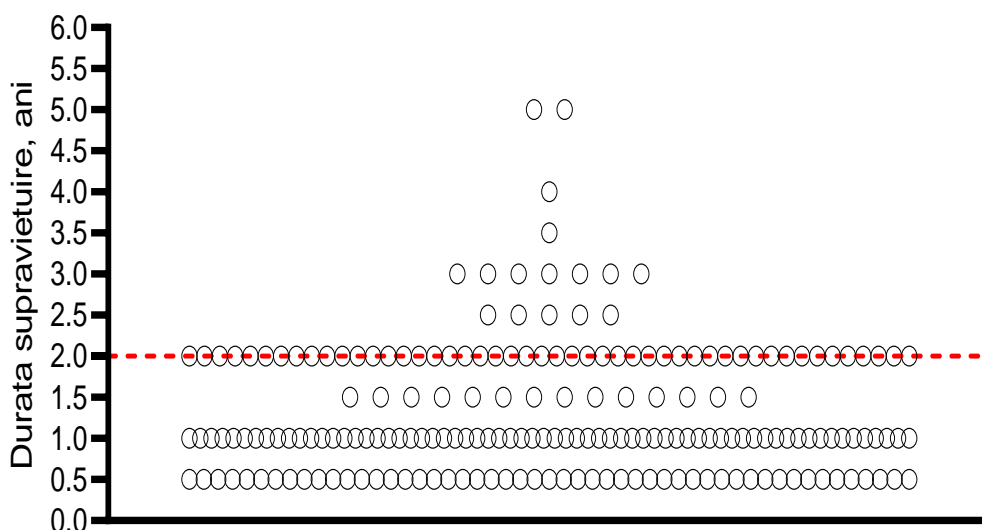


Figura 3.2. Valorile individuale ale duratei de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar din momentul stabilirii diagnosticului.

Distribuția frecvențelor este următoarea: supraviețuirea până la 1 an, inclusiv (100% - rata deceselor, % către termenul stabilit) = 100%-60%= 40%, supraviețuirea până la 1,5 ani – 32,8%, supraviețuirea până la 2 ani – 8,2%. Rata supraviețuirii peste 2 ani a fost de 16/200 (8,0%). Doar 2/200 (1%) pacienți au trăit până la 5 ani după stabilirea diagnosticului. Media duratei de supraviețuire a fost de  $1,30 \pm 0,82$  ani. Respectiv, orice metodă de tratament, care ar crește durata supraviețuirii cu 0,5 ani ar fi considerată, deja, ca o inovație semnificativă prin prisma acestei statistici.

Anumite condiții, stări (covariabile) ar putea fi asociate cu o durată mai lungă sau mai scurtă de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar. Privirea prin această prismă ar permite indicarea unor anumiți factori potențial gestionabili, care ar putea crește durata de supraviețuire.

Tabelul 3.12 prezintă durata de supraviețuire a pacientului cu cancer pulmonar în funcție de stadiul bolii, stabilit în momentul diagnosticării, dezagregată pe categoriile de gravitate ale indexului de comorbiditate Charlson.

Deoarece distribuția procentuală a stadiului bolii la momentul stabilirii diagnosticului este vădit neproportională, 94% dintre pacienți fiind diagnosticați în stadiul III și IV al bolii, duratele de supraviețuire ale pacienților pentru stadiul I și II reprezintă, de fapt, o prezentare de studiu de caz clinic. O descriere statistică veridică este dată, deci, de analiza datelor ce conțin stadiile III și IV ale maladii. Dar, chiar și dintr-o asemenea perspectivă, nu există diferențe importante între duratele de supraviețuire, media fiind cuprinsă între 0,8 și 1,6 ani.

Tabelul 3.12. Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiei și în funcție de povara comorbidităților, exprimată prin Indexul de Comorbiditate Charlson (CCI).

Parametri	Durata dintre „anul luării la evidență” și „anul decesului”, ani			
	Stadiu I n=2/200 (1%)	Stadiul II n=10/200 (5%)	Stadiul III n=51/200 (25,5%)	Stadiul IV n=137/200 (68,5%)
Charlson 0 puncte	-	-	0,8 (0,4 – 1,2)	0,9 (0,7 – 1,1)
Charlson 1-2 puncte	-	1,3 (0,6 – 2,1)	1,2 (0,9 – 1,5)	1,4 (1,1 – 1,6)
Charlson 3-4 puncte	1,7 (-7,7 – 11,2)	2,5 (-0,2 – 5,2)	1,2 (0,8 – 1,5)	1,4 (1,2 – 1,6)
Charlson 5 ≤ puncte	-	1,5*	1,6 (0,8 – 2,3)	1,2 (0,8 – 1,5)

**Notă:** Datele sunt exprimate în ani, medie și interval de încredere a mediei de 95% (95%CI). Defisul indică lipsa pacienților cu caracteristicile date în lotul de studiu (stadiu anumit versus scor CCI). \* – un singur pacient din lot cu caracteristicile date. Coloana „stadiul IV” (culoarea sură) – pacienți neeligibili pentru tratament chirurgical. Cadrul galben – pacienți cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit.

De asemenea, este important de a cunoaște durata supraviețuirii din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar în funcție de tratamentul aplicat – radioterapie sau chimioterapie. În mod similar tabelului 3.12, numărul de pacienți din lot, diagnosticați în stadiul I și II al maladiei nu permit efectuarea unor statistici descriptive, rezultatele fiind expresia unui caz clinic. Din câte se pare, chimioterapia și radioterapia, practică atât izolat nu are vreun impact asupra duratei de supraviețuire; în schimb, combinarea metodelor permite creșterea speranței de viață cu cca 6-8 luni, în medie.

Tabelul 3.13. Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiei și în funcție de tratamentul aplicat (radioterapie, chimioterapie, izolat sau în combinație).

Tratamente	Durata dintre „anul luării la evidență” și „anul decesului”, ani			
	Stadiu I n=2/200 (1%)	Stadiul II n=10/200 (5%)	Stadiul III n=51/200 (25,5%)	Stadiul IV n=137/200 (68,5%)
Radioterapie izolat	2,5*	2,0*	-	2,0*
Chimioterapie izolat	-	-	0,9 (0,6 – 1,2)	1,4 (1,1 – 1,6)
Radio + chimioterapie	-	-	1,6 (0,9 – 2,3)	2,2 (1,1 – 3,3)

**Notă:** Datele sunt exprimate în ani, medie și interval de încredere a mediei de 95% (95%CI). Defisul indică lipsa pacienților cu caracteristicile date în lotul de studiu (stadiu anumit vs. tratament). \* – un singur pacient din lot cu caracteristicile date. Coloana „stadiul IV” (culoarea sură) – pacienți neeligibili pentru tratament chirurgical.

Tabelul 3.14. Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiei și în funcție tratamentul aplicat (radioterapie, chimioterapie, izolat sau în combinație).

Simptome	Durata dintre „anul luării la evidență” și „anul decesului”, ani			
	Stadiu I n=2/200 (1%)	Stadiul II n=10/200 (5%)	Stadiul III n=51/200 (25,5%)	Stadiul IV n=137/200 (68,5%)
Astenie	1,7 (-7,7 – 11,2)	1,8 (0,7 – 2,9)	1,2 (0,9 – 1,4)	1,2 (1,1 – 1,3)
Hemoptizie	1,0*	1,1 (0,4 – 1,8)	1,2 (0,9 – 1,4)	1,2 (1,0 – 1,4)
Durere toracică	-	1,2 (-14,6 – 17,1)	1,1 (0,8 – 1,3)	1,3 (1,1 – 1,5)
Tuse uscată	-	2,0 (0,9 – 3,0)	1,3 (1,0 – 1,5)	1,3 (1,1 – 1,4)
Pierdere în greutate	1,7 (-7,7 – 11,2)	1,8 (0,7 – 2,9)	1,2 (1,0 – 1,4)	1,2 (1,1 – 1,3)
Dispnee	1,7 (-7,7 – 11,2)	1,9 (0,8 – 3,0)	1,2 (0,9 – 1,4)	1,3 (1,1 – 1,4)

**Notă:** Datele sunt exprimate în ani, medie și interval de încredere a mediei de 95% (95%CI). Defisul indică lipsa pacienților cu caracteristicile date în lotul de studiu (stadiu anumit vs. simptome sugestive). \*– un singur pacient din lot cu caracteristicile date. Coloana „stadiul IV” (culoarea sură) – pacienți neeligibili pentru tratament chirurgical.

Anumite simptome, chiar dacă nu sunt specifice cancerului pulmonar, sunt reflectarea obiectivă a unor procese patologice în derulare. Acestea reflectă fie o stare inflamatorie, o tulburare metabolică-nutrițională, sau consecința invaziei, infiltrării, compresiei tumorale etc. Unele dintre ele reprezintă o situație patologică avansată, care impune organismul să includă mecanisme compensatorii complexe, solicitante. Din acest motiv, a fost verificată ipoteza, precum că unele simptome pot fi asociate cu o durată de supraviețuire mai scurtă decât altele. Tabelul 3.14 prezintă rezultatele din acest punct de vedere, care au provenit de la cei 200 de pacienți cu cancer pulmonar, care au constituit lotul de referință al lucrării.

Datele indică că nu s-au constatat diferențe statistice semnificative între duratele de supraviețuire din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar (indiferent de stadiul la acel moment) și simptomul clinic prezentat, acestea variind între 1,1 și 2,0 ani, în medie, dar în majoritate absolută fiind de 1,2-1,3 ani. Probabil, dezvoltarea mai departe a acestei direcții de predicție, bazată pe simptomologie nu are perspective, deoarece pacienții au, de obicei, mai multe simptome concomitente, care apar la diferite stadii de dezvoltare a maladiei, iar tumoarea are localizări diverse și numeroase forme morfologice.



În mod similar au fost privite și duratele de supraviețuire din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar, în funcție de condițiile patologice, asociate maladiilor oncologice pulmonare – pleurezie, pneumonie, pneumofibroză, emfizem, pneumotorax spontan, hidrotorax, endobronșită, atelectazie (tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Durata de supraviețuire, pe stadii ale maladiilor și în funcție de condițiile patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar.

Parametri	Durata dintre „anul luării la evidență” și „anul decesului”, ani			
	Stadiu I n=2/200 (1%)	Stadiul II n=10/200 (5%)	Stadiul III n=51/200 (25,5%)	Stadiul IV n=137/200 (68,5%)
Pleurezie	-	-	1,1 (0,07 – 1,2)	1,3 (1,0 – 1,5)
Pneumonie	-	1,2 (-1,9 – 4,4)	1,3 (0,7 – 1,9)	1,3 (0,7 – 1,9)
Pneumofibroză	2,5*	2,3 (-0,4 – 5,2)	1,5 (0,2 – 2,7)	1,3 (0,9 – 1,7)
Emfizem	-	-	3,0*	0,8 (0,2 – 1,3)
Pneumotorax	-	-	1,0*	1,5 (-4,8 – 7,8)
Hidrotorax	-	-	-	0,7 (-2,4 – 3,9)
Endobronșită	-	2,0*	1,4 (0,8 – 1,9)	1,5 (1,2 – 1,8)
Atelectazie	-	1,0*	1,1 (0,5 – 1,6)	1,3 (0,9 – 1,8)

**Notă:** Datele sunt exprimate în ani, medie și interval de încredere a mediei de 95% (95%CI). Defisul indică lipsa pacienților cu caracteristicile date în lotul de studiu (stadiu anumit vs. condiții patologice pulmonare). \* – un singur pacient din lot cu caracteristicile date. Coloana „stadiul IV” (culoarea sură) – pacienți neeligibili pentru tratament chirurgical.

Majoritatea condițiilor patologice enumerate apar către stadiul III al bolii, devenind o situație comună către sfârșitul evoluției maladiilor; din tabelul 3.15 se constată că în stadiile I-II ele apar fie ocazional, fie la o proporție mică de pacienți. Totodată, se observă o variabilitate mai mare a duratelor de supraviețuire din momentul stabilirii diagnosticului, cu toate că analiza statistică nu a arătat vreo diferență semnificativă. Mediile duratelor de supraviețuire, în acest context, au fost cuprinse între 0,8 și 1,5 ani, moda fiind de 1,3 ani.

Lotul de referință a fost reprezentat de 200 de pacienți cu cancer pulmonar, aflați în diferite stadii ale bolii la momentul diagnosticării, cu un anumit spectru de comorbidități și condiții patologice pulmonare, asociate cu cancerul pulmonar și analizat din diferite puncte de vedere pentru a-i da o caracteristică generală, de grup.

Partea experimentală, prospectivă a studiului, a înrolat 86 de pacienți, care au fost operați de cancer pulmonar în cadrul unei abordări inovative a conduitei perioperatorii, parametrul principal de comparare fiind durata de supraviețuire după stabilirea diagnosticului și, respectiv, rata de supraviețuire la doi ani de zile. În acest context, figura 3.3 prezintă curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar care, teoretic, ar fi fost eligibili pentru tratament chirurgical în viziunea abordării inovative propuse. În acest sens, figura 3.3 prezintă rezultatele selectate ale pacienților din lotul de referință, care au îndeplinit următoarele criterii: vârsta 38-75 de ani, stadiul maladiei I-III și ICC sub 12 puncte.

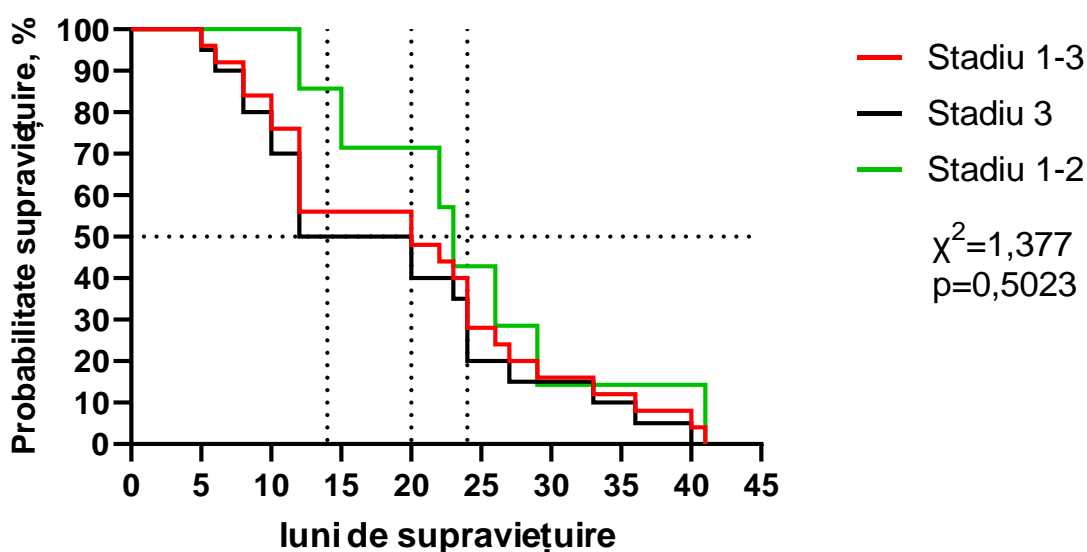


Figura 3.3. Curba Kaplan-Mayer a duratei de supraviețuire a pacienților cu cancer pulmonar (stadiu 1-3), CPMC exclus, fără comorbidități severe (CCI peste 12 puncte), limita de vârstă 38-75 de ani, din lotul de referință (pacienți tratați fără intervenție chirurgicală).

Analiza Mantel-Cox a curbelor Kaplan-Mayer nu a identificat diferențe statistice semnificative între duratele de supraviețuire. Jumătate (50%) dintre pacienții subgrupului menționat (suma celor cu stadiul I-III al cancerului pulmonar), au supraviețuit 20 de luni, iar rata de supraviețuire la 2 ani a fost de 13/34 (38,2%). Durata maximă de supraviețuire, atestată la un singur pacient, a fost de 41 de luni (~3,4 ani). La o privire, stratificat, doar pe subseria pacienților respectivi, cu stadiul III al cancerului pulmonar, 50% au supraviețuit 12 luni, rata de supraviețuire la 2 ani a fost de 7/20 (35,0%), cu o medie aritmetică de 18,3 luni și extreme de 5 luni și 40 luni (~ 0,4 – 3,3 ani). În mod analogic, datele subseriei de pacienți cu stadiul I-II al maladiei, au prezentat o rată de supraviețuire de 50% la 14 luni, rata de supraviețuire la 2 ani – 3/7 (42,9%), cu o medie aritmetică de 17,6 luni și extreme de 12 și 41 luni (~ 1,0 – 3,4 ani).

Discutând rezultatele acestui capitol, se conturează concluzii generale care implică domeniul politicilor de sănătate și organizarea sistemului medical, în special – organizarea și capacitatea unui sistem de screening al cancerului pulmonar, combaterea fumatului, îmbunătățirea ecologiei mediului ambiant, ducerea unui stil sănătos de viață. Tratamentele radio- și chimioterapeutice, izolat sau în combinație, practic nu au vreo eficiență terapeutică în tratamentul cancerului pulmonar în stadiile III și IV de dezvoltare, or anume această etapă de evoluție a bolii a reprezentat majoritatea covârșitoare (94%!) a pacienților diagnosticați.

Duratele medii scurte de supraviețuire din momentul stabilirii diagnosticului (1,3-1,4 ani) pun presiune asupra cercetării fundamentale, în special. Pe lângă radio și chimioterapie, dezvoltarea imunoterapiei antitumorale este privită ca o linie nouă în tratamentul nechirurgical al cancerului pulmonar.

#### 4. ANALIZA RISCURILOR PERIOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI ELABORAREA STRATEGIILOR PREVENTIVE DE ASIGURARE A EXIGENȚELOR DE CALITATE ȘI SIGURANȚĂ A ACTULUI MEDICO-CHIRURGICAL

##### 4.1. Caracterizarea generală a pacienților tratați chirurgical pentru cancerul bronhopulmonar

În voletul prospectiv de cercetare, au fost înrolați pacienții care au îndeplinit criteriile de includere și de excludere în studiu (criterii comune și pentru voletul retrospectiv, nechirurgical), dar care au beneficiat de tratament chirurgical. Figura 4.1 prezintă histograma vârstei pacienților la un pas de 5 ani (în intervalul de 20-75 de ani). Pacienții de peste 75 de ani nu au fost eligibili pentru intervenție chirurgicală. Vârsta de 21 de ani a fost cea minimă înregistrată la un pacient cu cancer pulmonar din studiu. Vârsta medie a lotului prospectiv (n=95) a fost de  $59,5 \pm 10,9$  ani (95%CI: 57,3 – 61,7), cu extreme între 21 și 75 de ani.

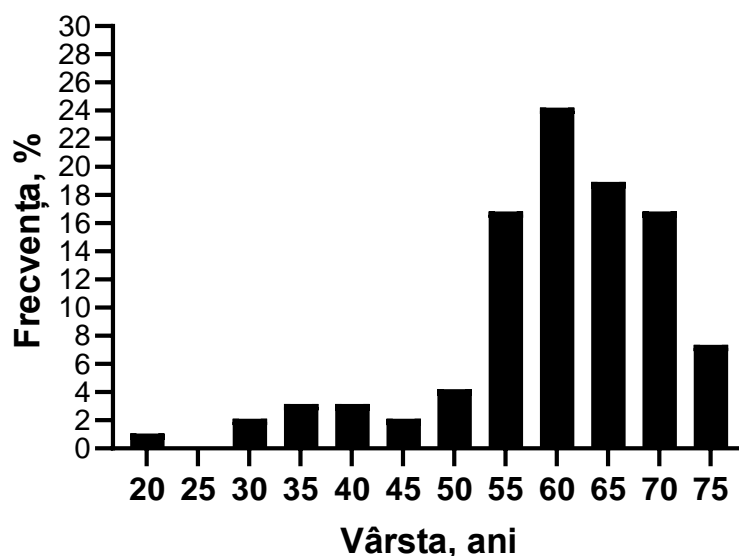


Figura 4.1. Histograma vârstei pacienților din lotul experimental (abordare inovativă, operați).

Cota-parte a pacienților cu cancer pulmonar de 50 de ani și mai tineri a fost de 16,6% (1 pacient din 6); fiecare al patrulea pacient a avut vârsta de 60 de ani.

Repartizarea pe sexe a fost de 71/95 (74,7%) bărbați și 24/95 (25,3%) femei, coraportul pe sexe fiind de 3:1, în favoarea sexului masculin. Vârstele bărbaților și femeilor din lotul prospectiv (cu intervenție chirurgicală) a fost similară – 59,3 (95%CI: 56,8 – 61,8) ani la bărbați față de 60,1 (95%CI: 55,1 – 65,2) ani la femei ( $t=0,3369$ ,  $p=0,7370$ ).

Masa corporală a pacienților înrolați în studiu (toată seria de date) a fost de  $77,9 \pm 12,3$  kg (extreme: 55-120) kg. Repartizarea pe sexe a masei corporale a pacienților înrolați în studiu a fost: la bărbați –  $77,3 \pm 12,1$  (extreme: 55-120) kg; la femei –  $60,4 \pm 11,2$  (extreme: 52-80) kg, cu diferențe statistic semnificative firești ( $t=6,25$ ;  $p \leq 0,0001$ ). Cel mai important aspect din parametrul „masa corporală” a pacienților este subnutriția ( $BMI \leq 18,5$  kg/m<sup>2</sup>), care a fost constatată la 2/95 (2,1%) dintre pacienți, ambii bărbați. Pierderi în greutate au acuzat 9 (9,5%) dintre pacienți, cei 2 dintre care, cei doi bărbați menționați au ajuns până la subnutriție, ceilalți pacienți au slăbit, rămânând în limitele unui BMI considerat a fi normoponderal (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>). Pacienți supraponderali ( $BMI 25,0 \leq$  kg/m<sup>2</sup>) au fost 12/95 (12,6%) persoane, dintre care 10/71 (14,1%) bărbați și 2/24 (8,3%) femei.

Evoluția cancerului pulmonar la momentul adresării pacientului la consultația chirurgului toracic și care au îndeplinit criteriile de includere pentru înrolare, a fost: stadiul I – 47/95 (47,4%), stadiul II – 11/95 (11,6%) și stadiul IIIa – 39/95 (41,0%). Din punctul de vedere al repartizării pe sexe, datele sunt următoarele: la bărbați – stadiul I (32/71; 45,1%); stadiul II (7/71; 9,8%); stadiul IIIa (32/71; 45,1%), iar la femei – stadiul I (13/24; 54,2%); stadiul II (4/24; 16,7%); stadiul IIIa (7/24; 29,1%). Aplicarea testului statistic Mantel-Haenszel nu a identificat diferențe statistic semnificative între sexe și pe stadii ale cancerului pulmonar la pacienții înrolați în studiu ( $p=0,4848$ ).

Rezultatele analizei histologice a cancerului bronhopulmonar la pacienții care au beneficiat de intervenție chirurgicală (lotul prospectiv), sunt prezentate în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. **Tipul histologic al cancerului pulmonar, înregistrat la pacienții tratați chirurgical.**

<b>Tipul histologic al cancerului pulmonar</b>	<b>Total (n=95)</b>
Carcinom scuamos	9 (9,5%)
Adenocarcinom	16 (16,9%)
Carcinom pluristratificat pavimentos (cu celule mari)	23 (24,1%)
Focare de necroză tumorală	20 (21,1%)
Tip histologic neprecizat	27 (28,4%)

**Notă:** Tipul histologic de cancer pulmonar microcelular lipsește, deoarece nu a fost supus tratamentului chirurgical (criteriu de excludere din studiu).

Datele din tabelul 4.1 au fost comparate cu datele din tabelul 3.5, în care a fost redată structura morfologică a timorilor bronhopulmonare, înregistrată la pacienții din lotul retrospectiv

(de referință, tratați nechirurgical). Deoarece în tabelul 3.5 rezultatele sunt prezentate dezagregat, după cancerul central versus periferic. Din acest motiv, compararea cu lotul prospectiv (chirurgical) este efectuată cu date recalculat pentru întreaga serie de date (n=200) a lotului de referință (fără dezagregarea cancer central față de cel periferic). Deci, carcinomul scuamos a fost constatat în 9,5% vs. 10,5% ( $\chi^2=0,07$ ; p=0,7852) din cazuri, carcinomul pluristratificat pavimentos – în 24,1% vs. 17,0% ( $\chi^2=2,14$ ; p=0,1427) din cazuri, adenocarcinomul – în 16,9% vs. 17,0% ( $\chi^2=0,01$ ; p=0,9731) din cazuri. Tipul histologic neprecizat a fost constatat în 28,4% vs. 26,0% ( $\chi^2=0,19$ ; p=0,6608) și focarele de necroză tumorală – 21,1% vs 8,5% ( $\chi^2=9,25$ ; p=0,0024).

Astfel, testul exact Fisher constată omogenitatea și, deci, comparabilitatea loturilor din punctul de vedere al tipurilor histologice a cancerului bronhopulmonar. Referitor la focarele de necroză tumorală, aceasta se poate suprapune pe orice tip de tumoare, nereprezentând un aspect principial de diferențiere.

Simptomatologia prezentată de pacienții din studiu a fost, preponderent, una sugestivă pentru o maladie oncologică, în particular – pentru cancerul bronhopulmonar. Tabelul 4.2 prezintă simptomatologia sugestivă, cu relevanță pentru cancerul bronhopulmonar.

**Tabelul 4.2. Simptomatologia nespecifică, atribuabilă cancerului pulmonar la pacienții din lotul prospectiv (tratament chirurgical, abordare inovativă)**

<b>Simptomatologie sugestivă</b>	<b>Total (n=95)</b>
Astenie	87 (91,6%)
Hemoptizie	29 (30,5%)
Dureri toracice	39 (41,1%)
Grețuri, vomă	3 (3,2%)
Tuse uscată	42 (44,2%)
Pierdere în greutate	9 (9,5%)
Dispnee	78 (82,1%)
Fără nicio simptomatologie	5 (5,3%)

Astenie și dispnee au acuzat majoritatea covârșitoare a pacienților, dureri toracice și tuse uscată – practic, fiecare al doilea pacient, hemoptizie – 1 din 3. Pierderea în greutate a fost acuzată de fiecare al zecelea pacient și, excepțional, a fost menționată greața și voma.

Compararea frecvențelor simptomatologiei nespecifice, caracteristice (atribuabile) cancerului pulmonar a fost făcută între datele tabelului 4.2 (lotul prospectiv, tratat chirurgical) cu datele tabelului 3.1 (lotul retrospectiv, de referință, tratat fără intervenție chirurgicală),

recalculate pentru întreaga serie de date (fără dezagregarea cancer pulmonar central și periferic). Deci, comparativ lot tratat chirurgical versus lot de referință a dat următoarele rezultate pentru: astenie 91,6% vs. 88,0% ( $\chi^2=0,85$ ;  $p=0,3557$ ); hemoptizie – 34% vs. 30,5% ( $\chi^2=0,35$ ;  $p=0,5529$ ); durere toracică – 41,1% vs. 68,0% ( $\chi^2=19,38$ ;  $p=0,0001$ ); tuse uscată – 44,2% vs. 86,5% ( $\chi^2=56,16$ ;  $p=0,0001$ ); pierdere în greutate – 9,5% vs. 85% ( $\chi^2=154,0$ ;  $p=0,0000$ ) și dispnee – 82,1% vs. 81,5% ( $\chi^2=0,01$ ;  $p=0,9000$ ). Este de remarcat că simptomatologia între loturi a fost semnificativ diferită pentru pierdere în greutate, tuse uscată, durere toracică și ne semnificativă pentru astenie și hemoptizie. Cu toate că în ambele loturi, în majoritatea cazurilor, diagnosticul de cancer pulmonar a fost stabilit în stadii avansate ale maladiei, probabil, pacienții care au beneficiat de evaluare preoperatorie și tratament chirurgical au atras o atenție sporită (au fost mai vigilenți față de) la triada simptomatică de durere toracică, tuse uscată, pierdere în greutate; de asemenea, nu este de neglijat și un eventual circuit clinic diferit al pacienților (de ex., consult la chirurg toracal versus oncolog).

Deseori, cancerul pulmonar este acompaniat de diverse procese patologice mai mult sau mai puțin specifice. Tabelul 4.3 prezintă spectrul și frecvența stărilor patologice menționate, în mod similar prezentării efectuate pentru lotul retrospectiv al pacienților care nu au beneficiat de tratament chirurgical (care au fost prezentate în tabelul 3.4).

**Tabelul 4.3. Procese patologice pulmonare, asociate cancerului bronhopulmonar, înregistrate la pacienții tratați chirurgical.**

<b>Stări patologice</b>	<b>Total (n=95)</b>
Pleurezie	13 (13,7%)
Pneumonie	8 (8,4%)
Pneumofibroză	3 (3,2%)
Emfizem	15 (15,8%)
Pneumotorax spontan	4 (4,2%)
Hidrotorax	7 (7,4%)
Endobronșită	1 (1,1%)
Atelectazie	16 (16,8%)
Nicio stare patologică asociată	58 (61,1%)

Deoarece în lotul retrospectiv analizat nu au fost constatate diferențe statistic semnificative între frecvențele condițiilor patologice pulmonare, asociate cu cancerul pulmonar central față de cel periferic (cu excepția emfizemului și endobronșitei), s-a considerat că această

diferențiere nu schimbă în mod particular logica abordării ulterioare a pacientului; din aceste motive, datele din tabelul 4.3 sunt prezentate pentru întreaga serie de pacienți tratați chirurgical, fără dezagregare pe tipul central sau periferic al cancerului bronhopulmonar.

Astfel, la pacientul cu cancer bronhopulmonar, care se prezintă pentru evaluare preoperatorie multidisciplinară, este foarte probabil (1 caz din 3) să se găsească o stare patologică, asociată cancerului bronhopulmonar. Așadar, restul celor 37 (38,9%) de pacienți au prezentat cele 8 stări patologice înregistrate. Pacienții cu stări patologice, asociate cancerului pulmonar și tratați chirurgical au avut între 1 și 7 stări concomitent din 8 teoretic posibile (atâtea entități au fost înregistrate), cu următoarea repartizare a frecvențelor: 1 stare – 19/37 (51,4%); 2 stări – 11/37 (29,7%) pacienți; 3 stări – 5/37 (13,5%) pacienți; 4 stări – 1/37 (2,7%) pacient, 5 și 6 stări – niciun pacient și 7 stări concomitente – 1/37 (2,7%) pacienți. În concluzie, majoritatea covârșitoare (35/37 – 94,6%) a pacienților cu condiții patologice asociate cancerului pulmonar, evaluați pentru intervenție chirurgicală, au între una și trei entități asociate către stadiul IIIA al maladiei. Odată cu evoluția cancerului spre fazele lui terminale (către opțiunea tratamentelor paliative), este de așteptat că numărul de condiții patologice asociate cancerului pulmonar să crească, inclusiv – subnutriția, simptomatologia clinică, durerea asociată cancerului etc. Impactul acestor condiții patologice, prezentate în tabelul 4.3 asupra rezultatelor postoperatorii (rată de mortalitate, durată de ventilare pulmonară artificială postoperatorie, durată de ședere în unitatea de terapie intensivă și durata de spitalizare) este prezentată în capitolul VI.

Compararea datelor din tabelul 4.3 față de cele din tabelul 3.4 s-a efectuat fără dezagregarea rezultatelor în funcție de cancer pulmonar central versus periferic. Așadar, pleurezia în lotul prospectiv (tratat chirurgical) față de lotul retrospectiv, de referință (fără tratament chirurgical) a fost constatată la 13,7% vs. 22,5% ( $\chi^2=3,17$ ;  $p=0,075$ ); pneumonia – 8,4% vs. 13,0% ( $\chi^2=1,32$ ;  $p=0,2498$ ); pneumofibroza – 3% vs. 17,0% ( $\chi^2=10,4$ ;  $p=0,0125$ ); emfizemul pulmonar – 15,8% vs. 3,0% ( $\chi^2=15,9$ ;  $p=0,0001$ ); pneumotoracele spontan – 4,2% vs. 1,5% ( $\chi^2=2,04$ ;  $p=0,1529$ ); hidrotoracele – 7,4% vs. 1,0% ( $\chi^2=8,83$ ;  $p=0,0029$ ); endobronșită – 1,1% vs. 17,5% ( $\chi^2=16,3$ ;  $p=0,0001$ ); focare de atelectazii pulmonare – 16,8% vs. 9,5% ( $\chi^2=3,32$ ;  $p=0,06843$ ). Proporția de pacienți fără niciun proces patologic pulmonar, asociat cancerului pulmonar a fost semnificativ statistic diferită între loturi: 61,1% vs. 43,0% ( $\chi^2=8,4$ ;  $p=0,0037$ ).

Se constată, deci, o diferență semnificativă între lotul prospectiv (tratat chirurgical) și cel de referință (retrospectiv, tratat nechirurgical) în frecvența derulării unor procese patologice, asociate cu cancerul bronhopulmonar; în particular, este vorba de pneumofibroză și endobronșită (întâlnite semnificativ statistic mai rar în lotul chirurgical decât în cel nechirurgical) și de emfizemul pulmonar, hidrotorace și, la limita statistică – de focarele de atelectazii pulmonare, întâlnite mai des în lotul prospectiv, chirurgical, decât în cel retrospectiv (de referință),



nechirurgical. Diferențele date ar putea fi explicate prin criteriile specifice de includere / excludere, aplicate în cazul unui pacient evaluat pentru tratament chirurgical, biasul adus de cancerul pulmonar microcelular (prezent în lotul retrospectiv nechirurgical, dar neinclus în lotul chirurgical prospectiv), chimio-radioterapia efectuată și, eventual, traseul clinic diferit al pacienților.

Comorbiditățile tuturor pacienților înrolați în studiul prospectiv, cât și repartizarea acestora pe sexe, este prezentată în tabelul 4.4. Comorbiditățile, singure sau prin efect sinergic, reduc din rezerva biologică a pacientului, a capacității lui de recuperare postoperatorie. Ele determină, în mare parte, riscul anestezico-chirurgical sporit și pot fi cauza contraindicării tratamentului chirurgical.

**Tabelul 4.4. Comorbiditățile pacienților din lotul prospectiv (tratament chirurgical, abordare inovativă).**

<b>Comorbiditate</b>	<b>Total (n=95)</b>
Hipertensiune arterială	43 (45,3%)
Insuficiență cardiacă congestivă	21 (22,1%)
Bronhopatie obstructivă cronică	10 (10,5%)
Diabet zaharat (tip I și tip II)	9 (9,5%)
Afecțiune hepatică	9 (9,5%)
Ulcer gastric sau duodenal	6 (6,3%)
Sechele după accident vascular cerebral	4 (4,2%)
Anemie feriprivă	4 (4,2%)
Insuficiență renală cronică (fără dializă)	2 (2,1%)
Afecțiune vasculară periferică (varice, ateroscleroză)	2 (2,1%)
Infarct miocardic în antecedente (mai mult de 6 luni)	2 (2,1%)
Boli reumatice	2 (2,1%)
Stare depresivă	2 (2,1%)
Fără comorbidități	33 (34,7%)

O singură persoană poate avea mai multe comorbidități concomitent. Astfel, fără nicio comorbiditate (cu excepția cancerului pulmonar) au fost 33 (34,7%) din pacienți. O singură comorbiditate a avut 20 (21,1%) din pacienți, două comorbidități – 19 (20,0%), trei comorbidități au prezentat 11 (11,5%) pacienți, 4 comorbidități – 8 (8,4%) pacienți și 5 și mai multe comorbidități au prezentat 4 (4,2%) din pacienți. Repartizarea comorbidităților este, în general,

tipică pentru Republica Moldova, afecțiunile cardiovasculare fiind pe primul loc, urmate de cele respiratorii, hepatice și renale.

Comparând, în mod similar, frecvența distribuției comorbidităților celor mai relevante a pacienților pe loturile de studiu, rezultatele tabelului 4.4 față de tabelul 3.2 evidențiază următoarele aspecte. Pacienți fără nicio comorbiditate în lotul prospectiv (tratată chirurgical) față de cel de referință (retrospectiv, nechirurgical) au fost în proporție de 34,7% vs. 1,1% ( $\chi^2=23,9$ ;  $p=0,0000$ ). Diferența dată poate fi explicată prin impactul comorbidităților asupra riscului anestezico-chirurgical; în mare parte, ele amplifică riscurile și depășesc limita rezonabilă pentru un tratament chirurgical. Totodată, unele comorbidități pot fi ameliorate prin program de preabilitare, crescând, astfel, rezervele biologice ale pacientului, care vor fi utilizate pentru suportarea intervenției chirurgicale și recuperării postanestezice. Stabilirea liniei rezonabile, în acest sens, este unul dintre obiectivele principale ale prezentei lucrări.

În continuare, diferențele între loturi, pentru cele mai relevante comorbidități, sunt următoarele (lot prospectiv, tratată chirurgical față de lotul retrospectiv, de referință, tratată nechirurgical): hipertensiunea arterială – 45,3% vs. 47,5% ( $\chi^2=0,13$ ;  $p=0,7190$ ); BPOC – 10,1% vs. 84,0% ( $\chi^2=131,6$ ;  $p=0,0000$ ); insuficiența cardiacă congestivă – 22,1% vs. 30,0% ( $\chi^2=2,02$ ;  $p=0,1557$ ); diabetul zaharat tip I și tip II – 9,5% vs. 2,0% ( $\chi^2=8,54$ ;  $p=0,0034$ ).

Deoarece comorbiditățile sunt diferite după mecanismele lor, precum și după impactul avut asupra stării generale a sănătății, calității vieții și prognosticului, pentru o standardizare a gravității lor, acestea sunt prezentate prin prisma Indexului de Comorbiditate Charlson (figura 4.2).

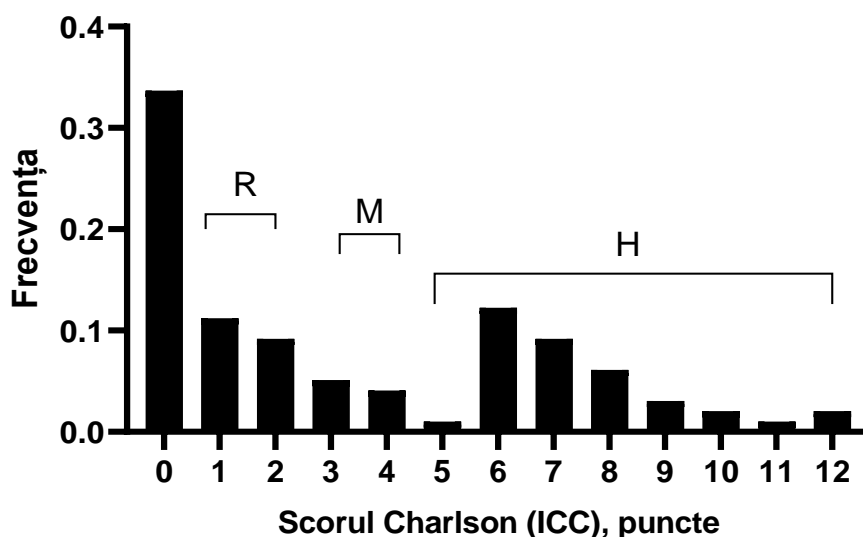


Figura 4.2. **Histograma scorului Charlson la pacienții cu cancer pulmonar, tratați chirurgical.**

**Notă:** R – scor Charlson redus (1-2 puncte); M – scor Charlson moderat (3-4 puncte); H – scor Charlson înalt (5-12 puncte). Limita superioară de 12 puncte este determinată de riscul și rezonabilitatea efectuării intervenției chirurgicale la un pacient cu cancer pulmonar, chiar dacă există scoruri ICC mai înalte.

Din acest punct de vedere, pacienții pot fi împărțiți în 4 categorii: (1) fără comorbidități (ICC = 0 puncte); (2) cu scor ICC redus (1-2 puncte), unde comorbiditățile au un impact neînsemnat asupra evoluției postoperatorii și capacității de a face față stresului chirurgical; (3) cu scor ICC moderat (3-4 puncte), unde comorbiditățile pot afecta parametrii de revenire la homeostazie, întârziind, de regulă, viteza de recuperare postoperatorie; (4) ICC înalt (4-12 puncte), unde pentru gestionarea efectului dat de comorbiditate asupra evoluției intraanestezice și postoperatorii a pacientului poate necesita intervenții medicalizate, inclusiv, suportul de lungă durată al funcțiilor vitale.

Fără comorbidități (scor ICC = 0) au fost 33,7% dintre pacienți. Un scor redus (ICC = 1-2 puncte) au avut 20,4% dintre pacienți; un scor moderat (ICC = 3-4 puncte) l-au avut 9,2% dintre pacienți, iar un scor înalt (ICC = 5-12 puncte) l-au avut 36,7% dintre pacienți. În analizele ulterioare, rezultatele tratamentului chirurgical vor fi analizate și prezentate și prin prisma acestor categorii de gravitate.

O ultimă caracterizare generală a lotului de studiu prospectiv este prezentarea tipurilor intervențiilor chirurgicale toracice efectuate (tabelul 4.5).

**Tabelul 4.5. Intervențiile chirurgicale efectuate la pacienții din lotul cu abordare inovativă.**

<b>Intervenții chirurgicale</b>	<b>Total (n=95)</b>
<b>Pulmonectomie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pe dreapta</li> <li>▪ pe stânga</li> <li>▪ total</li> <li>○ dintre care, transpericardice</li> </ul>	16/41 (39%) 25/41 (61%) 41/95 (43%) 5/41 (12%)
<b>Lobectomie pulmonară superioară</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pe dreapta</li> <li>▪ pe stânga</li> <li>▪ total</li> </ul>	10/26 (38%) 16/26 (62%) 26/95 (27%)
<b>Lobectomie pulmonară medie (doar pe dreapta)</b>	5/95 (5%)
<b>Lobectomie pulmonară inferioară</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pe dreapta</li> <li>▪ pe stânga</li> <li>▪ total</li> </ul>	10/14 (71%) 4/14 (29%) 14/95 (15%)
<b>Bilobectomie superioară (lobul superior și mediu), doar pe dreapta</b>	2/95 (2%)
<b>Bilobectomie inferioară (lobul mediu și inferior), doar pe dreapta</b>	7/95 (7%)

Practic, fiecare al doilea pacient (43%) a beneficiat de o pulmonectomie totală, aproape de două ori mai frecvent (61%) pe stânga. Amploarea dată a intervenției a fost determinată de stadiul stadiile avansate ale maladiei, în care s-a stabilit diagnosticul. Tot pe stânga au predominat lobectomiile pulmonare superioare (62%); din numărul total al intervențiilor, lobectomiile pulmonare superioare au fost efectuate la fiecare al treilea pacient.

Lobectomia lobului mediu (posibilă doar pentru plămânul drept) a fost o intervenție mai rară (la 1 pacient din 20); lobectomia pulmonară inferioară a fost, în schimb, mai frecventă pe dreapta (71%). Rareori a fost necesară bilobectomia, superioară (2%) sau inferioară (7%), cu referire doar la plămânul drept. Un aspect important de menționat este că suturarea bontului bronșic a fost efectuat, utilizând metoda proprie elaborată care, fiind testată anterior, a demonstrat o rată mai mică de complicații postoperatorii tardive, decât suturile tradiționale.

Aceste intervenții necesită o poziționare diferită a pacientului pe masa de operații, fapt ce modifică condițiile de ventilare, hemodinamică pulmonară și sistemică, relația dintre ventilare și perfuzie, condițiile de ventilare pulmonară artificială intraanestezic etc. Majoritatea inciziilor au fost de tip toracotomie posterolaterală, urmată, ca și frecvență, de toracotomia anterolaterală.

#### **4.2. Caracteristicile funcționale și rezerva biologică preoperatorie a sistemului respirator**

În ultimii ani, există o tendință în creștere a numărului de pacienți care necesită intervenții chirurgicale toracice, în special, din motivul cancerului pulmonar. Cel mai frecvent, condiția clinică a plămânului este afectată, în parte – din cauza invaziei tumorale, pe de altă parte – din cauza obstrucției bronșice de diferit grad. Deseori, decizia de a refuza tratamentul chirurgical unui pacient este luată după ce testele funcționale respiratorii indică la valori preoperatorii limită a parametrilor; reducerea semnificativă a volumului pulmonar funcțional după intervenție ar putea conduce la imposibilitatea asigurării schimbului eficient de gaze (împiedicată eliminarea de CO<sub>2</sub>, cu instalarea hipercapniei și limitarea oxigenării hemoglobinei, cu hipoxemie).

De asemenea, volumul de țesut pulmonar restant postoperator poate fi într-atât de redus, încât complianța circuitului mic devine insuficientă pentru a menține debitul cardiac la persiuni joase. Apare hipertensiunea arterială pulmonară care poate conduce la decompensarea funcției cardiace, în special, la pacienții cu patologie cardiacă asociată (fibrilație atrială, hipertrofie de ventricol stâng sau hipertrofie de sept interventricular, boală ischemică a cordului, valvulopatie).

Ambele situații descrise pun în pericol supraviețuirea pacientului în perioada postoperatorie. Problema evaluării preoperatorii a stării sistemului respirator este tratată diferit în literatură. Multe tipuri de alterări ale funcției pulmonare corelează cu riscul sporit de complicații respiratorii postoperatorii, însă utilizarea doar a unui singur parametru (sau test) în stabilirea unei eventuale contraindicații absolute pentru intervenția chirurgicală nu este

rezonabilă. În general, testarea funcției respiratorii ar trebui să identifice următoarele categorii de pacienți:

- 1) identificarea pacienților la care intervenția chirurgicală este contraindicată din cauza mortalității sau morbidității postoperatorii inacceptabil de înalte;
- 2) identificarea unor riscuri gestionabile, referitoare la complicațiile respiratorii postoperatorii. În acest caz, se vor aplica măsuri preventive, pentru a le diminua probabilitatea survenirii la un nivel acceptabil;
- 3) pacienți cu rezultate incerte, neconcludente, care vor necesita investigații suplimentare.

Diferiți autori recomandă diferite metode. Unii (Kearney D, 1994; Beckles M., 2003) și Societatea Britanică de Chirurgie Toracică (2001) se limitează la recomandarea FEV1 (volumul expirator forțat timp de 1 secundă) [272, 273, 274]. Alți autori consideră neapărată o evaluarea respiratorie spiropletismografică completă: volumul expirator forțat timp de 1 secundă (FEV1), capacitatea pulmonară vitală (CV), capacitatea vitală forțată (FVC), volumul pulmonar rezidual (RV), capacitatea pulmonară totală (TLC), minut volumul ventilator voluntar maximal (MMV), rezistența pulmonară (Rt), curbele flux-volum și testul cu bronhodilatatoare [275, 276].

Totuși, toate testele spiropletismografice menționate necesită a fi corelate cu datele cooximetriei și gazometriei sanguine. Dacă se constată la examenul preoperatoriu prezența hipercapniei (peste 45 mmHg), hipoxemiei (sub 60 mmHg) și desaturării hemoglobinei (sub 90%), atunci rezonabilitatea intervenției chirurgicale trebuie pusă la îndoială [277, 278, 279].

În lucrarea de față, ne-am propus să prezicem capacitatea funcțională a plămânului restant în perioada postoperatorie în baza parametrilor funcționali, măsurați preoperator. În acest sens, s-a convenit precum că fiecare segment pulmonar (în total 19 segmente: lobul superior drept – 3, lobul mediu drept – 2, lobul inferior drept – 5; lobul superior stâng – 2, lingula – 2 segmente, lobul inferior stâng – 4 segmente) într-un plămân sănătos contribuie aproximativ în mod egal la asigurarea schimbului de gaze. Respectiv, unui segment îi revine 1/19 parte din funcția pulmonară totală (5,3%).

Reieșind de aici, valoarea prezisă postoperatoriu a FEV1, numită ppoFEV1 (1-L) poate fi calculată conform formulei (4.1):

$$\text{ppoFEV1} = \text{FEV1} \times (19 - S) / 19 \quad (4.1)$$

sau

$$\text{ppoFEV1} = \text{FEV1} \times (1-5,3 \times S) / 100 \quad (4.2)$$

unde S este numărul de segmente pulmonare care urmează a fi înlăturate chirurgical.

Ulterior, ppoFEV1, a fost exprimat drept procent din valorile FEV1 normale pentru un pacient dat, devenind, astfel, un parametru independent pentru uz practic:

$$\text{ppoFEV1 (\%)} = \text{ppoFEV1 (L)} \times 100 / \text{FEV1 (L)} \quad (4.2)$$

În această ordine de idei, figura 4.3 prezintă valorile FEV1 preoperator real și cel postoperatoriu (ppoFEV1), estimat după stabilirea volumului de operație, care trebuie efectuat (de la rezecția unui segment și până la pulmonectomie). Pentru a pune accentul pe diferite modalități de interpretare a rezultatelor, graficele sunt prezentate drept valori individuale pereche (A), tendințe de grup (B) și procent din valoarea FEV1 a pacientului, luată drept 100%.

Din figura 4.3 (A) se observă că volumul expirat cu forța timp de 1 secundă are un diapazon larg de valori în grupul pacienților care au beneficiat de tratament chirurgical. Valorile de referință (normale) pentru FEV1 sunt cuprinse între 3,5-4,5 L pentru bărbați și 2,5-3,25 L pentru femei (pe imagine, referințele fiziologice sunt marcate prin linie punctată neagră, orizontală). Rezultatele individuale trebuie să se încadreze între 80% și 120% de la aceste valori de referință pentru a fi în cadru normal și depind de vârstă, masă corporală, forță musculară, înălțime și sex. În lotul de pacienți, valorile obținute au fost cuprinse între 0,87 L și 3,68 L, cu o medie de  $2,51 \pm 0,78$  (95%CI: 2,24 – 2,77) L. În mod firesc, au fost constatate diferențe statistice semnificative între bărbați față de femei:  $2,70 \pm 0,73$  L vs  $2,0 \pm 0,70$  L ( $t=2,57$ ,  $p=0,0148$ ).

După cum se vede din imagine, valoarea absolută a FEV1 denotă schimbări semnificative în funcția pulmonară a pacienților din studiu, care este determinată de maladia de bază, condițiile patologice pulmonare, asociate cancerului pulmonar, precum și comorbidităților (BPOC, obezitate etc.). Doar 20% dintre femei și tot 20% dintre bărbați au avut valorile FEV1 în limitele fiziologice. Mai mult decât atât, există o valoare convențională a FEV1 de 1,5 L, care reprezintă limita de departajare a unui risc exponențial crescut de complicații postoperatorii severe (marcată prin linie punctată roșie pe imagine). Din acest punct de vedere, 14% din toți pacienții (fiecare al șaselea) au prezentat o valoare FEV1 inferioară la 1,5 L.

Pornind de la aceste valori mici preoperatorii ale FEV1, și așa reduse de patologia de bază și comorbiditățile pacienților, valorile estimate ale FEV1, care se așteaptă a fi în postoperatoriu la pacient după intervenția chirurgicală (parametru numit ppoFEV1) sunt și mai mici. La pacienții din studiu, valoarea foarte mică a ppoFEV1 în raport cu FEV1 este determinată de stadiul avansat al maladiei și necesitatea de a efectua, în special, pulmonectomii și bilobectomii. Totodată, un număr și mai mare de pacienți trec pragul volumului de 1,5 L (figura 4.3 A, B).

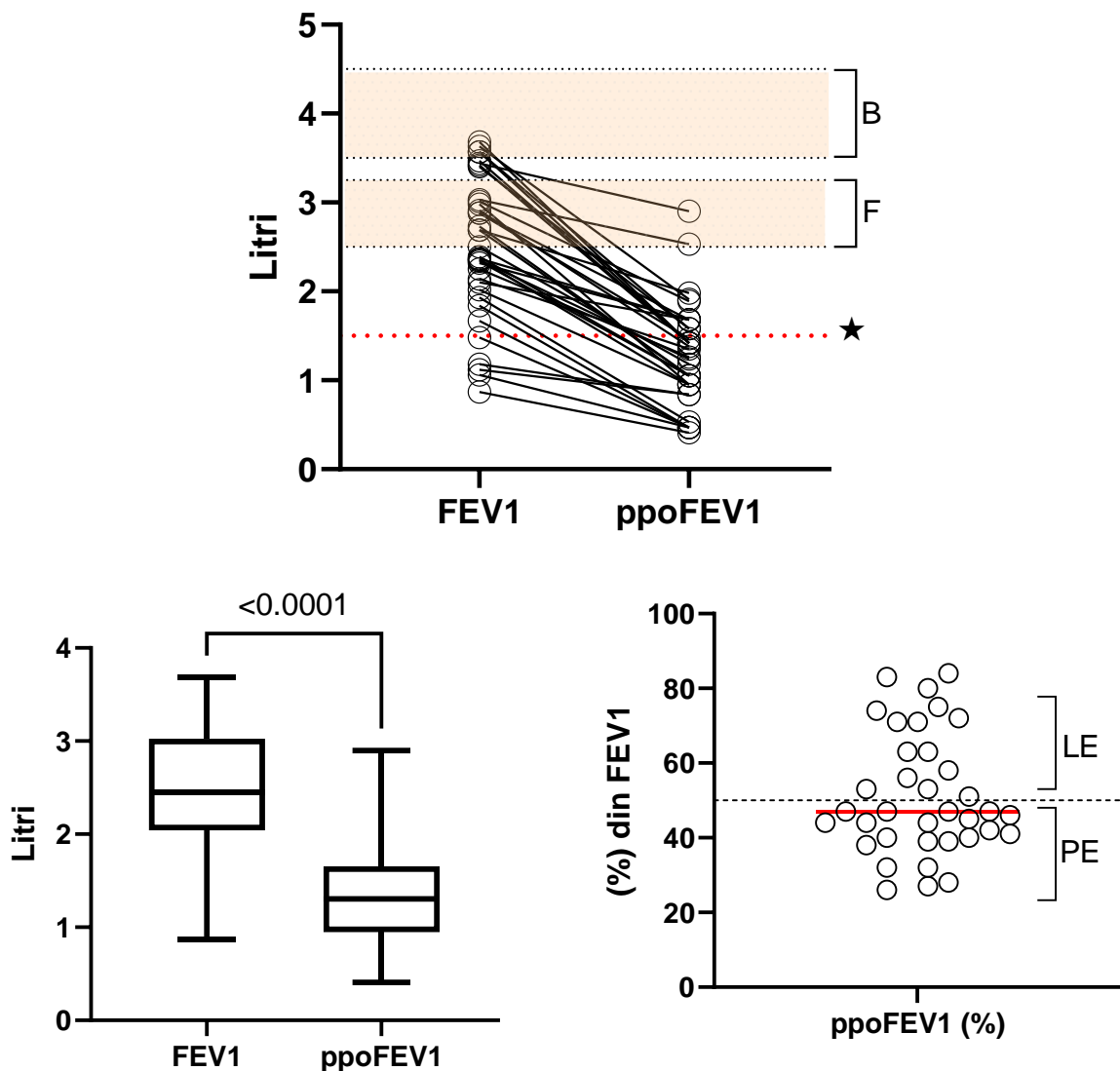


Figura 4.3. Volumul expirator forțat în 1 secundă (FEV1) real și cel estimat a fi postoperatoriu, după rezecția pulmonară (ppoFEV1), exprimate în (A) valori-pereche individuale; (B) tendințe de grup și (C) valori relative din valoarea FEV1, luată drept 100%.

**Notă:** B – bărbați; F – femei; LE – lobectomie; PE – pulmonectomie. Linia punctată roșie exprimă valoarea FEV1 de 1,5 litri, raportată în literatură ca fiind asociată cu mortalitate postoperatorie înaltă. Linia punctată neagră coincide cu pierderea la 50% din volumul expirator forțat timp de 1 secundă.

Valorile ppoFEV1 în seria cercetată de pacienți au fost de  $1,28 \pm 0,58$  (95%CI 1,09 – 1,48) L, semnificativ mai reduse decât cele ale FEV1 ( $p \leq 0,0001$ ), unde la 70% dintre pacienți au fost sub valoarea de 1,5 L. Respectiv, majoritatea eșantionului studiat a reprezentat grupul de pacienți cu risc anestezico-chirurgical sporit. Reprezentarea procentuală a ppoFEV1 din valoarea FEV1, luată drept 100% oferă o privire de ansamblu în termeni de valori relative a reducerii capacității pulmonare (figura 4.1 C, figura 4.4). În figură se distinge grupul de pacienți cu pulmonectomie (PE) și cel cu lobectomie (LE), 59% dintre pacienți având un ppoFEV1 sub valoarea de 50% din valoarea FEV1 preoperatorie.

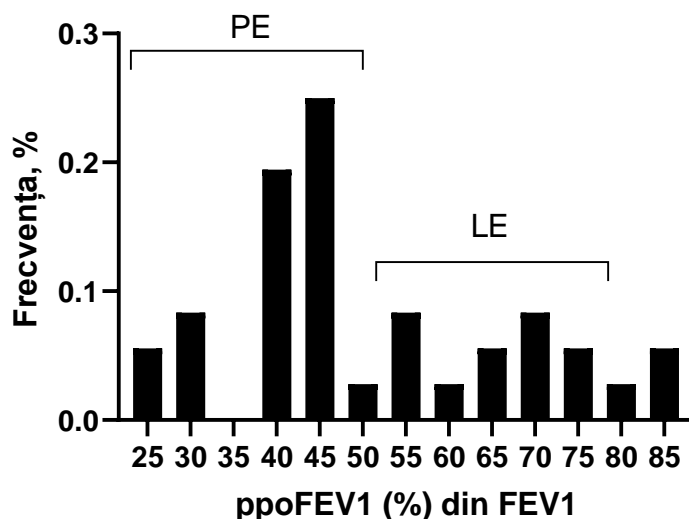


Figura 4.4. Distribuția frecvențelor valorilor ppoFEV1, exprimată în procente față de FEV1.

Un alt parametru important al spirometriei este capacitatea vitală forțată (FVC), care este volumul maxim de aer, ce poate fi expirat forțat de pacient după un inspir maximal de profund. Valorile normale de referință sunt cuprinse între 4,75 L și 5,5 L la bărbați și între 3,25 L și 3,75 L la femei. Acest parametru al spirometriei ajută la diferențierea afecțiunilor pulmonare restrictive și obstructive.

Figura 4.5 prezintă valorile individuale ale FVC la pacienții lotului de studiu, precum și frecvența distribuției valorilor obținute. La nivel de lot, FVC a fost de  $3,1 \pm 0,88$  (95% CI: 2,79 – 3,38) L. Și în acest caz, la majoritatea pacienților (10% din femei și 19% din bărbați) acestea au fost semnificativ sub valorile de referință.

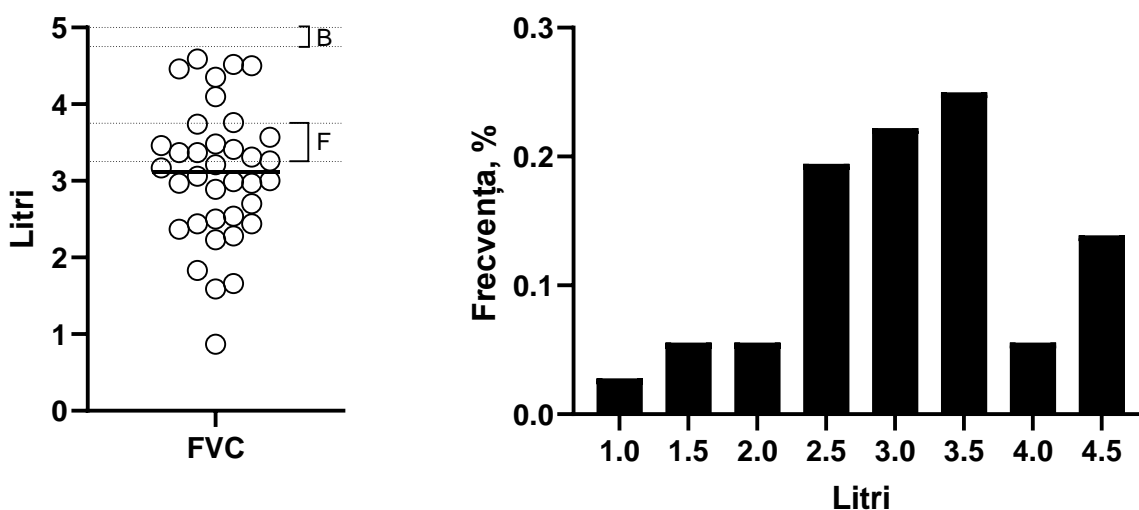


Figura 4.5. Valorile individuale ale FVC la pacienții lotului de studiu (A) și histograma lor, cu indicarea valorilor de referință pentru bărbați (B) și femei (F).



Indexul Tiffeneau-Pinelli modificat (raportul FEV1/FVC), primul fiind exprimat ca procentaj din al doilea, exprimă gradul de limitare a fluxului de aer expirat. Acest parametru face distincția dintre o limitare de natură restrictivă sau obstructivă a expirului forțat de aer. Un rezultat al raportului FEV1/FVC este considerat a fi „normal” dacă procentul obținut este superior sau în limitele stabilite în nomogramele construite în funcție de vârstă, înălțime și sex. De obicei, valoarea normală, de referință, este 70% și peste. Un rezultat anormal este considerat atunci când procentajul obținut este inferior celui estimat de 70%. Patologia restrictivă prezintă un flux normal de aer, dar un volum pulmonar redus; patologia obstructivă prezintă un flux de aer redus, dar un volum normal. Tulburările de tip mixt indică reducerea ambelor componente – atât a fluxului, cât și a volumului de aer.

Severitatea condiției pulmonare este determinată de următoarele valori ale FEV1/FVC (în paranteze fiind indicat procentul de pacienți din lotul de studiu, la care s-a întâlnit gradul dat de tulburare):

- $\geq 71\%$  – valori normale (77% din pacienții studiați);
- 70% - 60% – tulburare ușoară spre moderată (20% din pacienții studiați);
- 59% - 50% – tulburare moderat-severă (0% din pacienții studiați);
- 49% - 35% – tulburare severă (3% din pacienții studiați);
- $\leq 34\%$  – tulburare foarte severă (0% din pacienții studiați).

Având în vedere această distribuție a valorilor, utilizarea indexului FEV1/FVC în stratificarea gravității și estimarea riscurilor de rezultate negative sau complicații postoperatorii nu pare a fi fezabilă.

Pe lângă testele pulmonare funcționale, care oferă valori numerice ale parametrilor, există și o serie de factori, care au fost asociați cu o rată sporită de complicații și mortalitate postoperatorie. De regulă, aceștea sunt: tusea cronică productivă, fumatul, infecții respiratorii, obezitatea, anestezia prelungită, dozele sporite de opioizi și sedative, care suprimă suspinul (sighs) periodic, fapt ce conduce la formarea de (micro)atelectazii.

Nu toate cercetările publicate au fost în stare să demonstreze utilitatea parametrilor spirografiei de una singură în predicția survenirii complicațiilor sau mortalității postoperatorii după toracotomie. Dintre limitările metodologice ale acestora au fost imputate numărul mic de pacienți studiați, designul retrospectiv, parametrii principali de rezultat selectați. De asemenea, nu s-a reușit identificarea unor valori de departajare clare (l. engl. *cut-off value*) pentru parametrii spirografici, în special, FEV1, care să separe clar riscurile de complicații și mortalitate postoperatorie. Testele spirografice au fost în stare să identifice corect doar o treime dintre pacienții care au făcut complicații postoperatorii, inclusiv, episoade de fibrilație atrială, insuficiență cardiacă acută congestivă, pneumonie. O cotă parte mare de pacienți cu teste anormale

au prezentat rezultate postoperatorii satisfăcătoare. Din acest motiv, pare rezonabil să nu se ia decizia de contraindicare a tratamentului chirurgical al cancerului pulmonar în baza parametrilor spirometricii, deoarece, în caz contrar, pacientul decedează garantat din cauza metastazelor [280].

### **4.3. Riscul cardiovascular la pacientul cu cancer bronhopulmonar în perioada perioperatorie**

Complicațiile cardiace postoperatorii reprezintă a doua cauză majoră de mortalitate și morbiditate postoperatorie în rândul pacienților care au suportat o intervenție de chirurgie toracică. Boala ischemică a cordului, insuficiența cardiacă congestivă, ateroscleroza, disritmiile sunt frecvent întâlnite în rândul fumătorilor, deseori fiind asociate cu o comorbiditate pulmonară (în special, BPOC).

Pentru evaluare preoperatorie și stratificarea riscurilor postoperatorii de origine cardiovasculară, pacienții au trecut examenul clinic general, cu colectarea datelor anamnestice, ulterior, au beneficiat de electrocardiografie și ecocardiografie. Rezultatele (normale față de anormale) pacienților care au beneficiat de tratament chirurgical pentru cancerul pulmonar sunt prezentate în tabelul 4.6.

Din datele prezentate, majoritatea absolută a pacienților nu prezintă riscuri cardiovasculare particulare. Pe fundalul unui tratament antihipertensiv, cca 95% dintre pacienți au funcția cardiovasculară compensată, responsabilă la intervenții medicamentoase intraanestezic și postoperator (la necesitate). O presiune arterială supranormală, pe lângă comorbiditatea de hipertensiune arterială esențială sau secundară, acompaniată de o frecvență sporită a contracțiilor cardiace, poate fi cauzată de stres, anxietate, depresie, deshidratare moderată, tulburări electrolitice, inflamație, constrângeri mecanice cardiace, vasculare, pulmonare etc. Dintre toți parametrii hemodinamici abordați, cel mai mare impact îl are presiunea arterială pulmonară. Practic, fiecare al patrulea pacient cu cancer pulmonar a prezentat o presiune arterială pulmonară supranormală (practic, sindrom de hipertensiune pulmonară); însă, doar 2 pacienți din 95 (2,1%) au prezentat o hipertensiune pulmonară severă (peste 35 mmHg).

Definirea și descrierea unor parametri de risc de origine cardiovasculară pentru pacienții cu cancer bronhopulmonar necesită baze de date extinse, cu mii de pacienți. Din acest motiv, datele proprii nu permit exercitarea calculelor matematico-statistice cu referire la hipertensiunea pulmonară, hipoxemie, tahicardie, hipertensiune arterială.

Soluția este, în așa caz, bazarea pe datele din literatură, care au abordat anume aspectul de identificare și descriere a factorilor de risc de origine cardiovasculară la pacienții cu cancer pulmonar. În special, este vorba de hipertensiunea arterială pulmonară care, din perspectivă istorică, era considerat drept predictor de rezultate postoperatorii nesatisfăcătoare după rezecțiile pulmonare însă, în mod paradoxal, afirmare nesuținută, practic, de dovezi științifice.

Tabelul 4.6. Indicatorii hemodinamici, clinici și ecocardiografici, înregistrați la pacienții cu cancer bronhopulmonar din lotul prospectiv (tratați chirurgical).

Parametri	Valori normale*	Prezentare date	Valori înregistrate	Rezultate anormale
PAS, mmHg	hipotensiune: $\leq 90$ normală: $\leq 120$ elevată: 120-129 HTA st. 1: 130-139 HTA st. 2: $140 \leq$ Criză HTA: $180 \leq$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>M \pm SD</math></li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	$128,9 \pm 12,4$ 100; 190 126,4 – 131,4	64/95 (67,4%) – supranormală, din care: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ elevată: 37/95 (39%)</li> <li>▪ HTA st.1: 22/95 (23%)</li> <li>▪ HTA st.2: 4/95 (4,2%)</li> <li>▪ criză HTA: 1 (1,1%)</li> </ul>
PAD, mmHg	normală: $\leq 80$ elevată: $80 \leq$ HTA st. 1: 80-89 HTA st. 2: 90-100 Criză HTA: $100 \leq$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>M \pm SD</math></li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	$82,3 \pm 7,1$ 60; 110 80,9 – 83,7	29/95 (44,6%) – supranormală, din care: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HTA st.1: 26/95 (27%)</li> <li>▪ HTA st.2: 2/95 (2,1%)</li> <li>▪ criză HTA: 1/95 (1,1%)</li> </ul>
PAM, mmHg	73-93 critică: 65	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>M \pm SD</math></li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	$97,8 \pm 8,6$ 73; 137 96,1 – 99,6	supranormală: 63/95 (66,3%)
HR, bpm	60-100* 60-90***	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>M \pm SD</math></li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	81,4 56; 120 79,4 – 83,4	7/95 (7,4%) – tahicardie*** 3/95 (3,2%) – tahicardie*
SpO <sub>2</sub> , %	$95\% \leq$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>M \pm SD</math></li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	$97,5 \pm 1,3$ 92; 99 97,1 – 97,8	1/95 (1,1%) – moderat redus (92%)
FEVS*, %	normal: 50-70 ușor redusă: 41-49 redusă: $\leq 40$ critică: $\leq 30$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>M \pm SD</math></li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	$56,0 \pm 6,2$ 32; 70 54,1 – 57,9	1/95 (1,1%) – ușor redus (41 mm Hg).
PSAP*, mmHg	normală: $\leq 20$ HTP: $25 \leq$ ** HTP severă: $35 \leq$ ** critică: $70 \leq$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>M \pm SD</math></li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	$25,2 \pm 6,5$ 12; 46 23,0 – 27,4	22/95 (23,2%) – HTP 2/95 (2,1%) – HTP severă 5/95 (5,3%) – borderline*

**Notă:** valorile de referință sunt luate, conform Asociației Americane a Inimii (l. engl. *American Hearth Association*). PAM – presiunea arterială medie; HR – alura ventriculară; PSAP – presiunea arterială sistolică în artera pulmonară; HTP – hipertensiune pulmonară. FEVS – fracția de ejecție a ventricolului stâng. SpO<sub>2</sub> – saturația cu oxigen a hemoglobinei (la aerul ambiant), măsurată pulsoximetric. \* – estimate efectuată prin Doppler ecocardiografie. \*\* – definiția HTP conform AHA; \*\*\* – definiție conform PCN-395 „Tahicardii supraventriculare” (2021). Valorile presiunii arteriale sistolice (PAS) și celei diastolice (PAD) pentru interpretare trebuie luate în tandem, pe categoria respectivă.  $PAM = (PAS + 2 \times TAD) / 3$ . Conform: [www.hearth.org/bplevels](http://www.hearth.org/bplevels).

Hipertensiunea pulmonară este caracterizată prin creșterea presiunii și rezistenței vasculare în artera pulmonară, care afectează funcția ventricolului drept prin creșterea postsarcinii. Aceste fenomene sunt asociate cu scăderea calității vieții și o mortalitate sporită [281, 282]. Una dintre cauzele hipertensiunii pulmonare sunt procesele neoproliferative din plămâni, care remodelează atât structura vasculară pulmonară, cât și cea alveolară, aceasta căpătând caracteristici specifice cancerului (l. engl. *cancer-like characteristics*) [283, 284].

Suspectarea faptului că hipertensiunea pulmonară ar fi predictivă pentru rezultate postoperatorii nesatisfăcătoare a fost formulată în baza studiilor pe serii de cazuri de rezecție pulmonară (Lewis J. *et al.*, 1994), biopsii în boală interstițială pulmonară (Kreider M. *et al.*, 2007), hemoragii după toracoscopie (Hasegawa S. *et al.*, 2002) sau în cadrul BPOC, ca și comorbiditate la pacienții beneficiari de chirurgie toracică (Falk J. *et al.*, 2008) [285-288].

Noi mecanisme de inducere de către cancerul pulmonar a hipertensiunii pulmonare, pe lângă infiltrare, compresie și tromboză microvasculară au fost identificate în cercetări recente. În special, este vorba de eliberarea unei serii întregi de chemokine, în urma unei semnalizări reciproce intercelulare (l. engl. *cell cross-talk*) dintre celulele tumorale și cele imune, urmată de acumularea perivasculară de celule inflamatorii. În consecință, se hipertrofiază media vasculară, dispar vasele mici nemuscularizate și se remodelează rețeaua microvasculară pulmonară [289, 290].

#### **4.4. Parametri comuni de laborator în evaluarea preoperatorie a pacientului cu cancer bronhopulmonar**

Unii dintre cei mai comuni parametri de laborator, cum ar fi hemoleucograma și analiza biochimică standard a sângelui oferă informații importante referitoare la starea actuală a pacientului, dar și reprezintă indicatori de prognoză pe termen mediu și lung. Tabelul 4.7 prezintă rezultatele hemoleucogramei (parametrii de bază), înregistrate la pacienții tratați chirurgical. De un interes sporit sunt rezultatele anormale, care sunt înafara valorilor de referință. O parte dintre rezultatele anormale nu sunt relevante din punct de vedere clinic, altele, în schimb, sunt foarte evocatorii pentru evoluția pacientului.

Așadar, fiecare al cincilea pacient evaluat preoperator a prezentat anemie, iar 4% – hemoconcentrare. Ambele situații se supun cu ușurință corecției preoperatorii: anemia – prin administrare de fier injectabil, eritropoetină sau transfuzie de concentrat eritrocitar, după caz, iar hemoconcentrarea – prin creșterea aportului oral de lichide sau perfuzie intravenoasă.

Un alt aspect important, de reținut din tabelul 4.7, este leucocitoza, întâlnită la fiecare al patrulea pacient. Leucopenia, din contră, a fost un element rar întâlnit, de o amplitudă neimportantă din punct de vedere clinic.

Tabelul 4.7. Hemoleucograma preoperatorie la pacienții cu cancer bronhopulmonar.

Parametri	Valori de referință	Prezentare date	Valorile constatate	Rezultate anormale	Comentarii
Hemoglobina, g/L	B: 135-180 F: 115-160	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	133,6 ± 18,7 87; 174 129,8 – 137,3	25%	20% - anemie 4% - hemoconcentrare
Eritrocitele, T/L	B: 4,7-6,1 F: 4,2-5,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	4,59 ± 0,65 2,8; 7,1 4,45 – 4,72	22%	19% - anemie 3% - hemoconcentrare
Hematocritul	B: 0,40-0,52 F: 0,37-0,47	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	42,8 ± 12,5 27,1; 70,9 40,1 – 45,4	25%	22% - anemie 3% - hemoconcentrare
Trombocite, G/L	B: 150-400 F: 150-400 Critic: ≤50	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	279,4 ± 98,3 95; 605 258,6 – 300,2	8%	?% - trombocitopatie 5% - trombopenie 3% - trombocitoză reactivă
Leucocite, G/L	B: 4,5-11,0 F: 4,5-11,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	9,46 ± 3,67 4,0; 18,6 8,71 – 10,22	27%	2% - leucopenie 25% - leucocitoză

**Notă:** la interpretarea rezultatelor „normal” versus „anormal” au fost luate în considerație, după caz, valorile de referință specifice sexului. Procentele obținute au fost, apoi, sumate pentru prezentarea rezultatelor pentru întreaga serie de date.

Studii relativ recente (Kasuga I. *et al.*, 2001) consideră leucocitoza la pacienții cu cancer pulmonar ca fiind un sindrom paraneoplazic. Tradițional, este o reacție a organismului afectat de cancer, care este atacat de microorganisme din cauza disfuncției imunitare, sau ca un efect secundar al tratamentului cu corticosteroizi. Cauzele infecțioase de leucocitoză sunt asociate, de obicei, cu o creștere a nivelului de proteină C-reactivă și febră. Poate fi o manifestare a metastazelor cancerului pulmonar în măduva osoasă. Însă, o bună parte din tumori (frecvența, deocamdată, neelucidată) produc o serie de citokine (în majoritate – G-SCF, factorul stimulator al coloniilor de granulocite; GM-CSF, factorul stimulator al coloniilor de macrofage; IL-6, interleukina nr. 6 ș.a.). De la prima comunicare a acestui fapt (Asano S. *et al.*, 1977) și până în prezent, au fost descrise peste 40 de citokine, care pot fi produse de aproape toate tipurile histologice de tumori pulmonare. Constatarea principală a fost durată semnificativ mai scurtă de supraviețuire a pacienților cu leucocitoză, comparativ cu cei care nu au avut-o [290, 291]. În seria proprie de pacienți, la compararea mortalității postoperatorii, duratei medii de supraviețuire și a ratei de supraviețuire la 2 ani nu au fost identificate aceste diferențe ( $\chi^2=0,65$ ;  $p=4209$ ), explicația cea mai plauzibilă fiind proporția majoritară a pacienților cu cancer bronhopulmonar diagnosticați în stadiile avansate ale bolii, unde speranța la viață este mult scurtată.

Referitor la nivelul preoperator de hemoglobină, una dintre cele mai recente publicații (Dong P. *et al.*, 2023), fundamentată în baza de date NHANES (l. engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*), a constatat că nivelul crescut de hemoglobină a fost asociat cu o probabilitate mai mică de a dezvolta un cancer pulmonar (OR=0,84; 95%CI: 0,75-0,95; p=0,006) și cu rezultate mai bune la pacienții cu cancer pulmonar (OR=0,45; 95%CI: 0,26-0,79; p=0,0016) [292, 293]. Menționăm că eșantionul propriu de date nu a permis stabilirea unei asemenea asocieri.

Tulburările de hemostază la pacienții oncologici au fost observate acum mai bine de 100 de ani. Acestea sunt comune pentru pacientul oncologic, putând varia de la stări de hipocoagulare până la cele de hipercoagulare, soldate cu complicații trombotice. În funcție de parametrul de coagulare luat în considerație, valorile anormale au fost constatate între 10% și 33% dintre pacienți, fiind constatate atât stări de hipo- cât și hipercoagulare, nu însă, toate având vreo importanță clinică (tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Valorile unor parametri de coagulare sanguină la etapa de evaluare preoperatorie a pacienților cu cancer bronhopulmonar.

Parametri	Valori de referință	Prezentare date	Valorile constatate	Rezultate anormale	Comentarii
IP, %	B: 95 – 105 F: 95 - 105	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	86,6 ± 14,2 56; 139 83,6 – 89,6	31%	29% - deficit de factori de coagulare 2% - trombofilie
INR	B: 0,8 – 1,2 F: 0,8 – 1,2 Critic: ≥6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	1,21 ± 0,24 0,87; 2,01 1,16 – 1,26	10%	9% - hipocoagulare, în lipsa anticoagulantelor 1% - hipercoagulare
TTPA, sec	B: 26-40 F: 26 – 40 Critic: ≥70	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	31,9 ± 10,0 18; 56 29,5 – 34,2	33%	20% - hipercoagulare 13% - hipocoagulare
Fibrinogen, g/L	B: 2,0 – 4,0 F: 2,0 – 4,0 Critic: ≤0,5; 7,0≤	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	4,4 ± 2,3 1,9; 19,0 3,9 – 4,9	7%	2% - deficit, hipocoagulare 5% - hiperfibrinogenemie, trombofilie iminentă

**Notă:** la interpretarea rezultatelor „normal” versus „anormal” au fost luate în considerație, după caz, valorile de referință specifice sexului. Procentele obținute au fost, apoi, sumate pentru prezentarea rezultatelor pentru întreaga serie de date. IP – indexul protrombinic; INR – raportul internațional normalizat (l. engl. *international normalized ratio*); TTPA – timpul tromboplastinic parțial activat, sin. aPTT.

Unul dintre cei mai importanți biomarkeri ai coagulării la pacientul oncologic este nivelul de fibrinogen, nivele crescute ale lui fiind descrise la pacienții cu carcinom gastric, de colon sau pancreas. Studii relativ recente au descris relația dintre nivelul plasmatic de fibrinogen și cancerul pulmonar (Liu X., 2020) [294], fiind identificate asocieri cu angiogeneza, inflamația și metastazarea, dimensiunile tumorii sau invazia ganglionilor limfatici. Fibrinogenul poate fi

utilizat de celulele tumorale pentru a prinde trombocitele și așa asigură o adeziune mai bună în țesuturile în care metastazează, protejându-le, totodată, de imunocite [295-298].

Rolul prognostic al fibrinogenului la pacienții cu cancer bronhopulmonar a fost descris în câteva studii. De exemplu, concentrațiile plasmatice sporite de fibrinogen au fost asociate cu rezecția incompletă a tumorii (Jones J., 2006), prognostic negativ (Kim K., 2014), recurența tumorii și metastazarea ei (Zhu J., 2014). De asemenea, nivelul plasmatic de fibrinogen este un marker al eficienței chimioterapiei cancerului pulmonar nonmicrocelular (Zhu L., 2016) [299-302]. În studiul propriu, 4 din cei 11 pacienți decedați (36,4%) au avut un nivel de fibrinogen de peste 4,5 g/L. Puterea statistică a studiului propriu nu a fost suficientă pentru a proba o corelare pozitivă dintre rata mortalității postoperatorii sau speranța de viață din momentul stabilirii diagnosticului ( $\chi^2=1,76$ ;  $p=0,1853$ ). O explicație, în acest sens, ar fi rata înaltă (75%) a pacienților cu stadii avansate ale cancerului bronhopulmonar în momentul stabilirii diagnosticului, unde speranța de viață este, apriori, redusă substanțial.

Tabelul 4.9 prezintă nivelele plasmatice ale unor markeri biochimici ai funcției hepatice și renale, colectați la etapa evaluării preoperatorii a pacienților cu cancer bronhopulmonar. Cu toate că proporția pacienților cu valori anormale (crescute) ale markerilor biochimici a fost suficient de înaltă, doar 4% dintre pacienți anomalia depistată a fost semnificativă din punct de vedere clinic pentru ALAT, ASAT, bilirubină totală (sindroamele colestatic și citolitic) sau pentru uree (retenție de azot). Important de notat că 8% dintre pacienți au avut disfuncție renală AKIN I-II (deci, în limita operabilității, din acest punct de vedere, fără a necesita hemodializă preoperatorie sau postoperatorie).

Cel mai relevant parametru, din punctul de vedere al semnificației clinice și prognostice este (hiper)glicemia. Hiperglicemia a fost constatată aproape la un pacient din patru, dintre care, în 2% din cazuri fiind una severă. Amintim că diabet zaharat (tip I și tip II însumat) au avut 9,5% dintre pacienți, ceea ce înseamnă că hiperglicemia în cancerul pulmonar este atestată de 2,6 ori mai frecvent decât această comorbiditate. Menționăm, însă, că niciun pacient cu hiperglicemie ( $6,2 \leq \text{mmol/L}$ ) nu a decedat după intervenția chirurgicală (toate cele 11 cazuri de deces aveau glicemia cuprinsă în limite fiziologice).

În mod similar cu fibrinogenul și leucocitoza, puterea statistică a studiului propriu nu a fost suficientă pentru a proba asocierea dintre hiperglicemie și durata de supraviețuire (prognosticul) pacientului cu cancer bronhopulmonar; explicația dată este fundamentată, în principal, pe faptul că majoritatea absolută a pacienților din studiu (75%) au fost diagnosticăți primar în stadiul III al cancerului bronhopulmonar ceea, ce, apriori, înseamnă o speranță de viață mai limitată.

Tabelul 4.9. Funcția hepatică și renală, exprimată prin unii parametri de laborator de bază la evaluarea preoperatorie a pacienților cu cancer bronhopulmonar.

Parametri	Valori de referință	Prezentare date	Valorile constatate	Rezultate anormale	Comentarii
ALAT, UI/L	B: 15 – 42 F: 15 – 42	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	27,4 ± 21,0 6; 114 23,1 – 31,8	22%	4% - crescut clinic semnificativ (hepatocitoliză)
ASAT, UI/L	B: 15 – 45 F: 15 – 45	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	25,8 ± 16,2 9; 110 22,5 – 29,2	7%	4% - crescut clinic semnificativ (hepatocitoliză)
Bilirubină totală, μmol/L	B: ≤ 21 F: ≤ 21	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	11,7 ± 7,1 2,2; 48 10,3 – 13,2	8%	4% - crescut clinic semnificativ (colestază)
Amilaza, U/L	B: ≤ 100 F: ≤ 100	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	58,4 ± 17,5 29,4; 94,5 51,4 – 65,3	0%	limite normale
Glicemia, mmol/L	B: 3,3 – 6,1 F: 3,3 – 6,1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	6,2 ± 2,9 2,5; 27,1 5,6 – 6,8	25%	3% - hipoglicemie 22% - hiperglicemie (2% - severă)
Proteină totală, g/L	B: 60 – 80 F: 60 – 80	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	66,7 ± 7,0 56,5; 82,0 64,4 – 69,1	0%	cazuri izolate borderline
Ureea, mmol/L	B: 2,5 – 7,8 F: 2,5 – 7,8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	6,0 ± 2,3 2,7; 15,7 5,5 – 6,5	10%	3% - crescut clinic semnificativ (azotemie)
Creatinina, μmol/L	B: 60 – 110 F: 60 – 110	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ M ± SD</li> <li>▪ Min; Max</li> <li>▪ 95% CI</li> </ul>	86,2 ± 32,7 44,0; 298,0 78,8 – 93,6	10%	8% - disfuncție renală 2% - insuficiență renală cronică (spre dializă?)

**Notă:** la interpretarea rezultatelor „normal” versus „anormal” au fost luate în considerație, după caz, valorile de referință specifice sexului. Procentele obținute au fost, apoi, sumate pentru prezentarea rezultatelor pentru întreaga serie de date. ALAT – alaninaminotransferaza; ASAT – aspartataminotransferaza.

Totuși, datele de literatură aduc dovezi incontestabile al rolului negativ al hiperglicemiei la pacientul oncologic, inclusiv, cel cu cancer bronhopulmonar. Mai mulți autori (Samuel S., 2018; Satija A., 2015; Sieri S., 2012) au comunicat despre riscul sporit de a face cancer la pacienții cu hiperglicemie. În cazul cancerului de sân, RR=1,63 la femeile care au hiperglicemie cronică față de cele care nu o au; date similare au fost atestate pentru riscul contractării tuturor tipurilor de maladii oncologice, hiperglicemia aducând un risc suplimentar de cca. +28% față de cel existent în lipsa ei (Goto A., 2016) [303, 304, 305, 306].

Odată, însă, cancerul survenit, hiperglicemia continuă să joace un rol negativ pentru organism, favorizând creșterea, metastazarea și recurența tumorii. Astfel, hiperglicemia cronică, indiferent de etiologie, devine un marker al prognosticului negativ la pacienții oncologici. Unul



dintre mecanismele invocate este reprogramarea celulelor tumorale, indusă de hiperglicemie. Este cunoscut demult metabolismul alterat al glucozei de către celulele tumorale, unde fluxul major de nutrienți este îndreptat spre secvența glicolizei, ineficientă energetic, și nu spre fosforilarea oxidativă (fenomen cunoscut drept efectul Warburg) [307, 308].

În prezentul capitol, au fost identificați câțiva parametri relevanți pentru evaluarea preoperatorie, și care influențează luarea deciziei de a opera sau nu un anumit pacient, în special, dacă, mai mulți dintre acestea sunt prezenți concomitent la o singură persoană. În primul rând, este vorba de comorbidități, care reduc din rezerva biologică a pacientului, lasă o amprentă funcțională, simptomatică și de laborator, care poate să se suprapună caracteristicilor indise de cancerul bronhopulmonar. S-a dovedit faptul, că este necesară o standardizare a influenței comorbidităților asupra rezultatelor postoperatorii imediate și la distanță, iar în acest deziderat, cel mai util s-a dovedit a fi Indexul Comorbidităților Charlson (ICC), precăutat, în contextul lucrării, în diapazonul de 0-12 puncte. Pacienții cu scor ICC sever (5-12 puncte) au constituit 36,7% dintre pacienți. Respectiv, din punctul de vedere al ICC, pacienții cu cancer bronhopulmonar evaluați în vederea tratamentului chirurgical, ar trebui împărțiți în 3 categorii: (a) fără comorbidități (ICC=0); (b) cu comorbidități cu impact moderat asupra stării generale (ICC=1-4 puncte) și (c) cu comorbidități cu impact semnificativ asupra stării generale (ICC=5-12 puncte). În opinia proprie formulată, un ICC de peste 12 puncte (d) nu face rațională abordarea chirurgicală a maladiei oncologice pulmonare.

După stratificarea pacienților conform scorului ICC în cele 4 clase (a, b, c, d), pare rațională îmbinarea lor cu stadiile maladiei oncologice pulmonare potențial operabile (stadiul I-II și stadiul IIIA) și cele neoperabile (stadiul IIIB și IV).

Ulterior, pacienții care au combinațiile „potențial operabile” de factori: ICC=0 puncte; ICC=1-4 puncte, ICC=5-12 puncte cu stadiile I-II și IIIa ale cancerului bronhopulmonar, vor fi evaluați prin prisma testelor respiratorii funcționale (spirografia), unde cei mai relevanți s-au dovedit a fi parametrii FEV1 și ppoFEV1. Un FEV1 preoperator, care după efectuarea programului de preabilitare, nu se ridică peste 1,5 litri, este asociat cu o rată sporită de mortalitate postoperatorie, respectiv, necesită evaluarea cazului clinic concret prin prisma celorlalți parametri. În funcție de volumul de rezecție pulmonară programat, se calculează ppoFEV1. Dacă valoarea absolută a ppoFEV1 este sub 1,0 L, atunci oportunitatea efectuării intervenției chirurgicale trebuie pusă la îndoială și reevaluată în contextul celorlalți parametri, mai ales dacă este prezentă preoperator hipertensiune pulmonară severă (peste 35 mmHg conform AHA sau peste 25 mmHg conform PCN-395). Hipertensiunea pulmonară severă simptomatică (dispnee în repaos) contraindică tratamentul chirurgical al pacientului cu cancer bronhopulmonar.

Ultimii indicatori relevanți în evaluarea preoperatorie a pacientului sunt cei de laborator care nu contraindică, *per se*, intervenția chirurgicală, însă dau o orientare în stabilirea pronosticului. Acești indicatori sunt: nivelul de hemoglobină (anemia este corijabilă preoperator, dar asociată cu rezultate mai puțin bune la distanță), leucocitele (leucocitoza, în lipsa unei coinfecții bacteriene, este un factor de pronostic rezervat), fibrinogenul (nivele de peste 4-5 g/L fiind asociate cu un prognostic rezervat, iar cele de 7 și peste g/L indică un pericol iminent de complicații trombotice) și glicemia (în special, cea independentă de diabetul zaharat), care este markerul fenomenului Warburg (deci, a unei activități tumorale agresive).

Parametrii enumerați, încadrați într-un arbore decizional, pot orienta mai ușor și obiectiv decizia finală a chirurgului toracic, în colaborare cu pacientul, de a opta sau nu pentru un tratament chirurgical al cancerului bronhopulmonar.

## **5. EVALUAREA EFECTELOR BLOCURILOR ECOGHIDATE DE PLANURI FASCIALE TORACICE ȘI AL ADMINISTRĂRII INTRAOPERATORII DE ACID TRANEXAMIC ASUPRA PARAMETRIILOR BIOLOGICI ȘI REZULTATELOR POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR**

### **5.1. Descrierea efectelor intraoperatorii și postoperatorii ale blocurilor de planuri interfasciale ecoghidate în abordarea chirurgicală a cancerului bronhopulmonar în logica ERAS**

Până în prezent, nu există o evidență specifică a efectelor blocurilor ecoghidate de planuri fasciale toracice pentru chirurgia oncologică pulmonară. Din acest motiv, datele literaturii științifice raportează aceste efecte pe domeniul chirurgiei toracice la modul general.

Blocurile interfasciale ecoghidate reprezintă o tehnică de anestezie regională care poate fi utilizată în chirurgia pulmonară oncologică pentru a asigura managementul durerii intraoperatorii și postoperatorii. Diferite tipuri de blocuri (de ex., seratus anterior, PECS 1, PECS 2) asigură analgezia peretelui toracic și a structurilor adiacente.

Toate tipurile de blocuri ecoghidate interfasciale reduc consumul de analgezice opioide în timpul intervenției chirurgicale. Acest lucru poate duce la o gestionare mai ușoară a anesteziei intraoperatorii și, potențial, la mai puține efecte secundare asociate cu utilizarea opioidelor, cum ar fi depresia respiratorie și greața.

Blocurile ecoghidate interfasciale toracice pot contribui, de asemenea, la relaxarea musculară în peretele toracic, facilitând accesul chirurgical și manipularea pentru chirurg. Prin reducerea tensiunii musculare, blocul poate contribui la îmbunătățirea condițiilor chirurgicale și la reducerea riscului de complicații legate de spasmele musculare intraoperatorii. Gestionarea eficientă a durerii prin tehnici de anestezie regională contribuie la menținerea unei hemodinamici stabile în timpul intervenției chirurgicale. Prin minimizarea răspunsului de stres la stimulii chirurgicali, cum ar fi incizia, tracțiunea și manipularea, blocul poate ajuta la prevenirea fluctuațiilor hemodinamice intraoperatorii, în special, la pacienții cu funcție cardiovasculară compromisă.

Unul dintre principalele beneficii ale blocurilor interfasciale ecoghidate este ameliorarea durerii postoperatorii. Prin asigurarea unei analgezii prelungite la nivelul peretelui toracic și al structurilor înconjurătoare, blocul poate contribui la reducerea semnificativă a intensității durerii postoperatorii. Acest lucru poate îmbunătăți confortul pacientului, facilita mobilizarea timpurie și reduce necesarul de opioide sistemice în perioada postoperatorie. Pacienții care beneficiază de tehnici eficiente de anestezie regională au adesea nevoie de doze mai mici de opioide sistemice pentru gestionarea durerii postoperatorii. Acest lucru poate ajuta la minimizarea

efectelor secundare legate de opioide, cum ar fi depresia respiratorie, sedarea, constipația și greața, îmbunătățind recuperarea și satisfacția generală a pacientului.

Un control eficient al durerii poate avea un impact pozitiv asupra funcției pulmonare prin posibilitatea de a respira liber, cu volume mai mari și de a efectua exerciții de respirație profundă și de tuse. Acest lucru poate ajuta la prevenirea complicațiilor pulmonare postoperatorii, cum ar fi atelectasia și pneumonia, ceea ce duce la rezultate generale mai bune la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale pulmonare oncologice. Tabelul 5.1 prezintă efectele blocului interfascial asupra parametrilor respiratori la pacienții din studiu (compararea seriilor de pacienți care au beneficiat de el față de cei care nu au beneficiat).

Tabelul 5.1. Efectele blocului interfascial interpectoral asupra unor parametri ventilatori postoperatori ai pacienților.

Parametri	Cu bloc interpectoral (n=34)	Fără bloc interpectoral (n=61)	t	p
FEV <sub>1</sub> , L	2,4 (2,1 – 2,8)	2,5 (2,0 – 2,9)	0,1354	0,8931
FVC, L	3,1 (2,7 – 3,4)	3,0 (2,4 – 3,5)	0,2558	0,7996
ppoFEV <sub>1</sub> , L*	1,2 (0,9 – 1,5)	1,9 (-4,9 – 18,7)	1,225	0,2291

**Notă:** Test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche. \* – parametru calculat preoperator în funcție de volumul de rezecție pulmonară efectuat.

Datale proprii obținute nu sunt concludente pentru ameliorarea funcției ventilatorii postoperatorii după efectuarea blocurilor de plan interfascial toracic. Una din explicații ar fi colectarea datelor spirometrice a doua – a treia zi după intervenția chirurgicală, când efectul farmacologic al lidocainei, administrată o singură dată, trece.

Tabelul 5.2 prezintă efectele comparative ale blocurilor ecoghidate interfasciale toracice asupra stabilității hemodinamice a pacienților. Efectele analgeziei locoregionale, asigurate prin această tehnică de analgezie nu au avut diferențe semnificative asupra funcției de pompă a cordului (FEVS și PSAP cu valori similare între seriile de date, colectate de la pacienții care au beneficiat de bloc ecoghidat de plan fascial față de cei care nu au beneficiat de el). De asemenea, au rămas fără diferențe parametrii hemodinamici comuni – presiunea arterială sistolică și frecvența cardiacă. În seria pacienților cu bloc ecoghidat interfascial toracic, s-a constatat o frecvență semnificativ mai redusă a frecvenței cardiace (diferența mediilor – 8 bătăi pe minut, p=0,0003), ceea ce din punctul de vedere al perfuziei coronare este un lucru salutar. Valoarea minimă a presiunii arteriale sistolice înregistrate a fost mai mică la seria de pacienți cu bloc de plan fascial toracic

ecoghidat (diferența mediilor fiind de 7,4 mmHg,  $p=0,00133$ ). Explicația este că în lotul cu blocuri de planuri fasciale ecoghidate s-au manifestat efectele simpaticolitice ale lidocainei (vasodilatare, frecvență cardiacă redusă), dar și o intervenție de amploare mai mare.

Tabelul 5.2. Efectele blocului interfascial interpectoral asupra unor parametri hemodinamici postoperatori ai pacienților.

Parametri	Cu bloc interpectoral (n=34)	Fără bloc interpectoral (n=61)	t	p
FEVS (EcoCG), %	55,5 (53,5 – 57,4)	56,0 (52,9 – 59,1)	0,2841	0,7778
PSAP, mmHg	25,2 (21,8 – 28,5)	25,1 (21,9 – 28,3)	0,02228	0,9824
TAS <sub>max</sub> , mmHg	132,2 (127,6 – 136,8)	128,5 (125,5 – 131,4)	1,442	0,1526
TAS <sub>min</sub> , mmHg	88,2 (84,9 – 91,5)	95,6 (91,6 – 99,6)	2,523	<b>0,0133</b>
FCC <sub>max</sub> , bpm	85,4 (81,5 – 89,4)	88,2 (85,1 – 91,2)	1,091	0,2781
FCC <sub>min</sub> , bpm	59,3 (55,6 – 63,0)	67,4 (64,9 – 69,9)	3,740	<b>0,0003</b>

**Notă:** Test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche. \* – parametru calculat preoperator în funcție de volumul de rezecție pulmonară efectuat.

Un alt beneficiu descris al blocurilor ecoghidate de planuri fasciale este recuperarea și mobilizarea mai rapidă a pacientului, care este o consecință pozitivă a controlului mai eficient al durerii. Prin reducerea intensității durerii și a consumului de opioide, pacienții pot avea parte de o mobilizare mai rapidă, șederi mai scurte în spital și o revenire mai rapidă la activitățile normale, inclusiv reluarea aportului oral și a măsurilor de igienă pulmonară.

Tabelul 5.3 prezintă influența blocurilor de planuri interfasciale toracice ecoghidate asupra unor parametri de durată și asupra ratei de complicații postoperatorii la pacienții din studiu care au beneficiat față de cei care nu au beneficiat de această procedură.

Cu toate că eșantionul cercetat este insuficient pentru a identifica cu certitudine statistică aceste diferențe, se vede, totuși, o tendință de diminuare a duratei de internare a pacientului pe unitatea de terapie intensivă (cu cca 14 ore) și a duratei totale de spitalizare (cu cca 2,5 zile), dar nu și a duratei de ventilare pulmonară artificială după intervenția chirurgicală.

Totuși, sunt necesare studii suplimentare în această direcție, pentru a cuantifica cu exactitate și semnificație statistică, dacă blocurile toracice de planuri interfasciale ecoghidate într-adevăr pot reduce duratele de spitalizare, ventilare pulmonară artificială postoperatorie sau durată de ședere în unitatea de terapie intensivă.

**Tabelul 5.3. Efectele blocului interfascial interpeitoral asupra parametrilor principali de durată și a ratei de complicații postoperatorii.**

<b>Parametri</b>	<b>Cu bloc interpeitoral (n=34)</b>	<b>Fără bloc interpeitoral (n=61)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Durata internării în TI, ore	40,1 (22,8 – 57,4)	54,8 (33,5 – 76,0)	0,9281	0,3558
Durata VMC postoperatorie, min	470 (151,3 – 788,7)	418,3 (322,4 – 514,1)	0,4014	0,6891
Durata totală de spitalizare, zile	12,9 (10,4 – 15,35)	15,6 (13,0 – 18,25)	1,388	0,1686
Supliment analgezic cu opioizi, n (%)	0,7 (0,6 – 0,9)	0,7 (0,6 – 0,8)	0,4561	0,6494
Reinternare pe terapie intensivă, n (%)	0,08 (-0,01 – 0,1)	0,1 ( 0,03 – 0,1)	0,3998	0,6902
Complicații postoperatorii, n (%)	0,1 (0,04 – 0,3)	0,2 (0,1 – 0,3)	0,9627	0,3383
▪ Hemoragie, n (%)	0,06 (-0,02 – 0,1)	0,09 (0,02 – 0,1)	0,5807	0,5629
▪ Pleurezie, n (%)	0,06 (-0,02 – 0,1)	0,1 (0,05 – 0,2)	1,203	0,2322
▪ Decompensare cardio-respiratorie, n (%)	0,09 (-0,01 – 0,2)	0,08 (0,01 – 0,15)	0,1905	0,8494
Decese, n (%)	0,1 (0,02 – 0,2)	0,09 (0,02 – 0,1)	0,7055	0,4823

**Notă:** Datele sunt prezentate sub formă de medie și intervalul ei de încredere de 95% sau valori absolute și relative. Testul statistic aplicat: t-Student bicaudal nepereche pentru seria de date de tip continuu cu distribuție normală. Normalitatea distribuției testată prin procedeu D'Agostino-Pearson. Pentru datele de tip categorie, s-a aplicat testul exact Fisher.

De asemenea, în studiul nostru, blocurile ecoghidate de planuri fasciale toracice nu au influențat rata de complicații după toracotomie cu rezecție pulmonară, volumul pierderilor sanguine sau ratei de deces postoperator. Deoarece aceste tehnici de analgezie sunt relativ recent elaborate și implementate în practica clinică, sunt necesare studii suplimentare pentru a preciza mărimea efectelor respective.

## **5.2. Descrierea efectelor administrării intraoperatorii de acid tranexamic asupra sângerării intraoperatorii și postoperatorii, precum și asupra altor parametri relevanți**

Acidul tranexamic (TXA) este un derivat sintetic al aminoacidului lizină care își exercită efectul prin inhibarea competitivă a activării plasminogenului la plasmină care, în cele din urmă, inhibă fibrinoliza. În contextul intervenției chirurgicale, inclusiv al intervenției chirurgicale toracice pentru cancerul pulmonar, TXA a fost studiat pentru potențialul său de a reduce sângerarea intraoperatorie și postoperatorie, precum și alți parametri relevanți.

Efectul cel mai scontat al administrării lui este reducerea sângerării intraoperatorii. Administrarea de TXA în timpul intervenției chirurgicale poate reduce semnificativ sângerarea

intraoperatorie. Prin inhibarea fibrinolizei, TXA ajută la stabilizarea cheagurilor și la minimizarea pierderilor de sânge în timpul procedurii chirurgicale. Acest lucru este deosebit de important în chirurgia cancerului pulmonar, unde sângerarea excesivă poate complica procedura și crește riscul de complicații. Efectele administrării acidului tranexamic asupra unor parametri de hemostază la pacienții din lotul studiat sunt prezentate în tabelul 5.4.

Tabelul 5.4. Efectele administrării acidului tranexamic asupra unor parametri de hemostază în postoperatoriu.

Parametri	Cu acid tranexamic (n=21)	Fără acid tranexamic (n=74)	t	p
Hemoglobina, g/L	134,3 (126,8 – 141,9)	132,7 (128,2 – 137,2)	0,3483	0,7284
Eritrocite, T/L	4,5 (4,2 – 4,7)	4,4 (4,2 – 4,5)	0,6294	0,5306
Hematocritul, %	40,0 (37,5 – 42,6)	38,3 (36,3 – 40,3)	0,8516	0,3967
Trombocite, G/L	252,2 (197,7 – 306,8)	308,9 (240,8 – 377,1)	0,8466	0,3995
INR	1,1 (1,0 – 1,2)	2,5 (-0,1 – 5,1)	0,5542	0,5809
TTPA, sec	42,8 (14,9 – 70,8)	30,8 (28,4 – 33,2)	1,620	0,1093
Fibrinogen, g/L	4,7 (2,9 – 6,5)	4,4 (3,5 – 5,2)	0,3503	0,7270

**Notă:** Test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

Cu toate că reducerea volumului hemoragiei intraoperatorii și postoperatorii a fost demonstrat în numeroase studii pe alte tipuri de intervenții chirurgicale, în studiul propriu realizat nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții la care li s-a administrat TXA intraoperator față de cei care nu li s-a administrat. A fost administrat în doză de 15 mg/kg (1000-1200 mg în doză absolută) în perfuzie intravenoasă cu o viteză de cca 1 mL/min (total – 20-25 ml de acid tranexamic în 20-25 min) preoperator, înainte de incizie. Valorile hemoglobinei, hematocritului, eritrocitelor, trombocitelor au fost aproape identice între subloturi. Idem – fibrinogenul, dar și rezultatele testelor clasice de coagulare efectuate (TTPA; INR). Totuși, una dintre indicațiile majore ale administrării TXA este potențialul său de a reduce nevoia de transfuzii de sânge în timpul și după intervenția chirurgicală. Prin reducerea sângerării, TXA poate ajuta la menținerea nivelurilor de hemoglobină într-un interval acceptabil, minimizând, astfel, necesarul de produse sanguine suplimentare.

Un efect indirect al eventualei reduceri a volumului de sânge pierdut intraoperatoriu sau postoperatoriu după administrarea acidului tranexamic este stabilitatea hemodinamică postoperatorie. Tabelul 5.5 prezintă valorile presiunii arteriale, frecvenței cardiace și presiunii în artera pulmonară postoperatoriu, la pacienții care au beneficiat de TXA intraoperator, comparativ cu cei care nu l-au primit.

Tabelul 5.5. Efectele administrării acidului tranexamic asupra unor parametri hemodinamici în postoperatoriu.

Parametri	Cu acid tranexamic (n=21)	Fără acid tranexamic (n=74)	t	p
PSAP, mmHg	23,2 (15,9 – 30,4)	25,5 (23,0 – 27,9)	0,7304	0,4703
TAS <sub>max</sub> , mmHg	132,6 (125,9 – 139,3)	129,0 (126,4 – 131,6)	1,202	0,2322
TAS <sub>min</sub> , mmHg	87,3 (81,6 – 93,1)	94,5 (91,3 – 97,8)	2,102	<b>0,0383</b>
FCC <sub>max</sub> , bpm	91,1 (84,2 – 98,0)	86,1 (83,6 – 88,5)	1,746	0,0841
FCC <sub>min</sub> , bpm	61,7 (56,3 – 67,0)	65,3 (62,9 – 67,7)	1,336	0,1753

**Notă:** Test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

În ambele situații (cu sau fără TXA), valorile tensionale și frecvența cardiacă a fost aceeași, cu excepția valorilor minime ale presiunii arteriale sistolice, înregistrate la pacienții operați. Diferența mediilor este de cca 7 mmHg ( $p=0,0383$ ). Rezultatul poate fi explicat prin faptul că pacienții din lotul prospectiv de studiu au avut o intervenție multimodală, inclusiv – blocuri de planuri fasciale toracice ecoghidate, care prezintă efecte simpaticolitice (hipotensiune ușoară și reducerea frecvenței contracțiilor cardiace). În cazul interpretării rezultatelor acidului tranexamic, acest fapt poate reflecta un factor de bias.

Tabelul 5.6. Efectele administrării acidului tranexamic asupra balanței hidro-electrolitice și hemoragiei postoperatorii.

Parametri	Cu acid tranexamic (n=21)	Fără acid tranexamic (n=74)	t	p
Volum perfuzat intraoperator, mL	2541 (1832 – 3250)	2807 (2563 – 3051)	0,9118	0,3642
Volum perfuzat 24 ore postoperator, mL	2330 (1934 – 2726)	2244 (2091 – 2397)	0,4899	0,6254
Diureza intraoperatorie, mL	338,0 (264,7 – 411,2)	351,4 (314,9 – 387,8)	0,3400	0,7346
Diureza 24 ore postoperatorii, mL	2065 (1570 – 2560)	1998 (1817 – 2180)	0,3151	0,7535
Hemoragia intraoperatorie, mL	578,9 (231,6 – 926,3)	455,7 (352,7 – 558,7)	0,9428	0,3484
Sângerarea din dren 24 ore postoperator, mL	450,0 (162,1 – 737,9)	355,3 (266,1 – 444,5)	0,8449	0,4007

**Notă:** Test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

Efectele administrării TXA asupra balanței hidro-electrolitice și hemoragiei postoperatorii sunt prezentate în tabelul 5.6. Și în acest caz, se observă similitudinea valorilor parametrilor înregistrați între seriile respective de pacienți.



Administrarea intraoperatorie de TXA a fost asociată cu o incidență redusă a complicațiilor legate de sângerare în timpul și după intervenția chirurgicală. Aceste complicații pot include infecții de plagă operatorie, hematom și alte complicații chirurgicale. Prin promovarea hemostazei, TXA poate contribui la rezultate chirurgicale mai bune și la mai puține complicații postoperatorii. Influența administrării TXA asupra complicațiilor postoperatorii în lotul de studiu a fost prezentată în tabelul 5.7.

Tabelul 5.7. Efectele administrării acidului tranexamic asupra unor parametri de durată și ratei de complicații postoperatorii.

Parametri	Cu acid tranexamic (n=21)	Fără acid tranexamic (n=74)	t	p
Durata intervenției, min	152,9 (137,0 – 168,7)	161,4 (152,0– 179)	0,8764	0,3830
Durata anesteziei, min	207,9 (188,5 – 227,2)	206,9 (196,5 – 217,3)	0,0883	0,9298
Durata internării în TI, ore	43,4 (22,4 –64,4)	51,5 (32,9 – 70,1)	0,4509	0,6531
Durata VMC postoperatorie, min	469,5 (221,8– 717,2)	425,8 (285,3 – 566,3)	0,2989	0,7657
Durata totală de spitalizare, zile	14,43 (10,4 – 18,3)	16,7 (11,8 – 21,68)	0,7228	0,4735
Reinternare pe TI, n (%)	0,09 (-0,04 – 0,2)	0,1 (0,03 – 0,1)	0,1678	0,8671
Complicații postoperatorii, n (%)	0,2 (0,07 – 0,4)	0,2 (0,1 –0,3)	0,4591	0,6473
▪ Hemoragie, n (%)*	0,2 (0,07 – 0,4)	0,02 (-0,01 – 0,06)	3,975	<b>0,0001</b>
▪ Pleurezie, n (%)	0,09 (-0,04 – 0,2)	0,1 (0,04 – 0,2)	0,3679	0,7138
▪ Decompensare cardio-respiratorie, n (%)	0,09 (-0,04 – 0,2)	0,08 (0,01 –0,1)	0,1694	0,8659
Decese, n (%)	0,09 (-0,04 – 0,2)	0,1 (0,04 – 0,1)	0,3302	0,7420

**Notă:** Datele sunt prezentate sub formă de medie și intervalul ei de încredere de 95% sau valori absolute și relative. Testul statistic aplicat: t-Student bicaudal nepereche pentru seria de date de tip continuu cu distribuție normală. Normalitatea distribuției testată prin procedeu D`Agostino-Pearson. Pentru datele de tip categorie, s-a aplicat testul exact Fisher. \* – la pacienții cu hemoragie, acidul tranexamic a fost administrat și cu scop curativ.

Și din această perspectivă, nu s-au constatat diferențe statistic semnificative în rândul parametrilor evaluați. Duratele de intervenție, anestezie, de spitalizare, de ședere în terapie intensivă și de ventilare pulmonară artificială au fost similare între loturi. Idem – și complicațiile postoperatorii. Un singur aspect necesită a fi precizat – la pacienții care au avut sângerare masivă postoperatoriu, s-a administrat acid tranexamic și în scop curativ (pacienții nimerind, în acest mod, în seria „cu acid tranexamic”).

În general, utilizarea TXA în timpul intervenției chirurgicale are potențialul de a îmbunătăți rezultatele pacientului prin reducerea pierderilor de sânge, minimizarea nevoii de transfuzii și reducerea riscului de complicații. Acest lucru poate duce la o recuperare mai rapidă, la spitalizare mai scurtă și la îmbunătățirea calității vieții pacienților supuși unei intervenții chirurgicale pentru cancer pulmonar.

Este esențial de reținut că, deși TXA a arătat rezultate promițătoare în reducerea sângerării și îmbunătățirii rezultatelor în diferite proceduri chirurgicale, inclusiv, intervenția chirurgicală a cancerului pulmonar, utilizarea lui ar trebui efectuată cu atenție, pe baza factorilor individuali ai pacientului, a indicațiilor chirurgicale și a potențialelor contraindicații. În plus, protocoalele de dozare și administrare pot varia în funcție de contextul chirurgical specific și de caracteristicile pacientului. Prin urmare, este esențial pentru furnizorii de servicii medicale să cântărească beneficiile și riscurile administrării TXA de la caz la caz și să urmeze liniile directoare și cele mai bune practici stabilite.

## 6. ANALIZA REZULTATELOR DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT PRIN PRISMA PARAMETRIILOR DE DURATĂ ȘI DIFERITE COVARIATE

### 6.1. Analiza parametrilor generali de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat

Înregistrarea și analiza parametrilor de durată a proceselor sau stărilor reprezintă indicatori importanți care permit, pe de o parte, optimizarea performanței spitalului sau unităților lui funcționale, iar pe de altă parte, reflectă indirect gravitatea cazului tratat și necesarul de resurse umane, materiale și financiare pentru a fi alocate. Parametrii respectivi corelează în măsură diferită, dar statistic semnificativ cu rata de mortalitate, înregistrată la diferite momente de timp (de ex., tradițional, la 30, 60, 90 de zile, 6 luni și anual). În particular, pentru medicina perioperatorie, trei parametri sunt importanți din această perspectivă:

- a) *durata de spitalizare* (l. engl. *length of stay*, LOS), care este durata cuprinsă între data și ora externării minus data și ora internării, exprimată, de obicei, în zile;
- b) *durata de internare în unitatea de terapie intensivă* (l. engl. *ICU stay*), care este durata cuprinsă între data și ora transferului pe secție obișnuită minus data și ora admiterii în unitatea de terapie intensivă, exprimată, de obicei, în ore;
- c) *durata de ventilare pulmonară artificială* în diferite contexte (l. engl. *mechanical ventilation duration*), care este durata dintre data și ora extubării pacientului minus data și ora intubării pacientului, exprimată, de obicei, în minute.

În continuare, sunt prezentate rezultatele abordării inovative a pacientului cu cancer bronho-pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, în tratamentul chirurgical al cărora au fost aplicate măsuri de evaluare și stratificare a riscurilor perioperatorii, preabilitare multimodală (cognitivă, nutrițională, respiratorie etc.), conduită intraoperatorie specifică (evitarea hipotermiei incidentale, administrarea intraoperatorie a fibrinoliticelelor), un nou tip de sutură pentru bontul bronșic, elemente de reabilitare postoperatorie accelerată (analgezie ecoghidată de planuri fasciale toracice, limitarea numărului de drenuri, mobilizare precoce, kinetoterapie respiratorie, regim restrictiv de perfuzabile intravenoase, alimentare postoperatorie precoce etc.).

Diferențele dintre duratele de spitalizare, de internare în unitatea de terapie intensivă, de ventilare pulmonară artificială sunt prezentate, comparativ, între seria de pacienți supraviețuitori și decedați, fie prin prisma diferitor scoruri de risc sau alte covariabile. Analizele respective vor permite, ulterior, identificarea și caracterizarea determinantilor specifici ai mortalității postoperatorii ai pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat, crearea unor

modele predictive pentru estimarea riscului de deces postoperator și formularea de concluzii și recomandări practice concise, bazate pe evidență, pentru ameliorarea, în final, a rezultatelor tratamentului chirurgical.

Figura 6.1 prezintă duratele de spitalizare, exprimate prin intermediul curbelor Kaplan-Mayer, ale pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat care au decedat după intervenție chirurgicală, comparativ cu cei supraviețuitori.

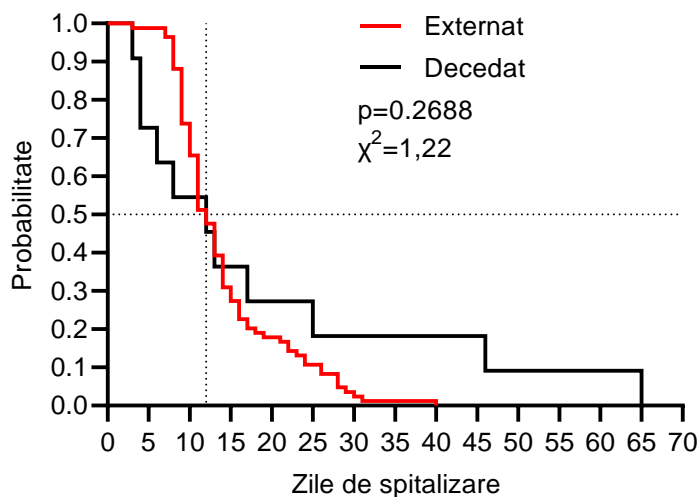


Figura 6.1. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de spitalizare ale pacienților care au fost externați versus decedați.

Analiza Mantel-Cox a duratelor de spitalizare a constatat mediane egale a duratelor de spitalizare (12 zile vs. 12 zile,  $\chi^2=1,22$ ;  $p=0,2688$ ) în rândul pacienților decedați vs. supraviețuitori.

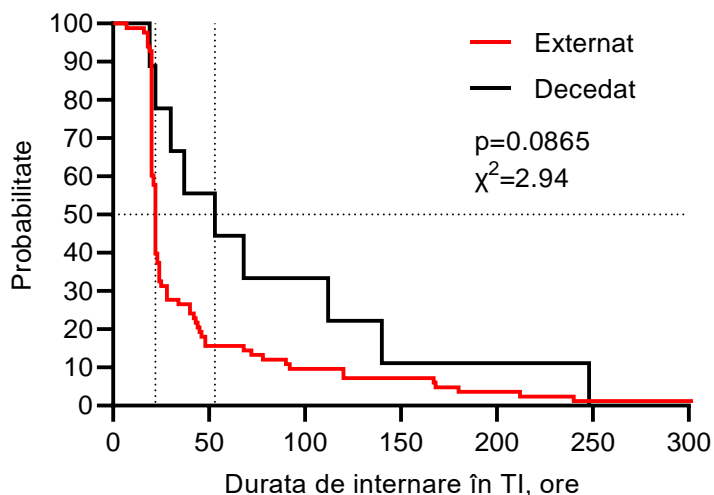


Figura 6.2. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă postoperatorie ale pacienților care au fost externați versus decedați.

Nici duratele de internare în unitatea de terapie intensivă (figura 6.2) a pacienților care au decedat după intervenția chirurgicală, comparativ cu cei care au supraviețuit nu au fost din

punct de vedere statistic semnificativ diferite ( $\chi^2=2,94$ ;  $p=0,0865$ ), cu toate că medianele au, aparent, diferite (63 de ore vs. 22 de ore). Probabil, înrolarea în studiu a unui număr mai mare de pacienți pentru a testa anume această ipoteză, ar atinge pragul de semnificație statistică. Din acest motiv, se poate admite că pacienții care au decedat au avut o tendință de internare mai lungă în unitatea de terapie intensivă.

În schimb, duratele de ventilare pulmonară artificială au fost semnificativ diferite între seria pacienților decedați postoperator, comparativ cu cei care au supraviețuit (1160 ore versus 240 ore,  $\chi^2=17,73$ ;  $p=0,0001$ ) (figura 6.3). Eșecul revenirii la autonomia respiratorie, urmată de sevrajul de ventilator, cu respirație spontană de sine stătătoare eficientă devine imposibilă din anumite motive pentru pacienții care au decedat, aceștia fiind ventilați, practic, de 5 ori mai mult decât cei care au supraviețuit postoperator.

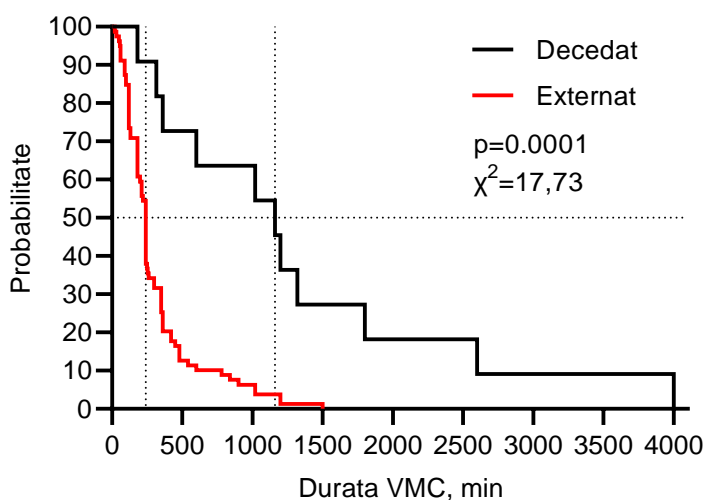


Figura 6.3. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară mecanică continuă postoperatorie ale pacienților care au fost externați versus decedați.

Deoarece analiza anterioară a constatat durate identice de spitalizare, o tendință de creștere a duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă și o creștere de cca 5 ori a duratei de ventilare pulmonară artificială la pacienții care au decedat, în comparație cu pacienții care au supraviețuit după intervenția chirurgicală, s-a precăutat explicarea acestor constatări prin compararea duratelor intervenției, anesteziei sau scorurilor de gravitate (Th-RCRI, MET, Charlson).

Așadar, figura 6.4 demonstrează o durată statistic identică ( $\chi^2=2,40$ ;  $p=0,1214$ ) a intervențiilor chirurgicale, comparate între pacienții care au decedat (170 min), comparativ cu cei care au supraviețuit postoperator (155 min).

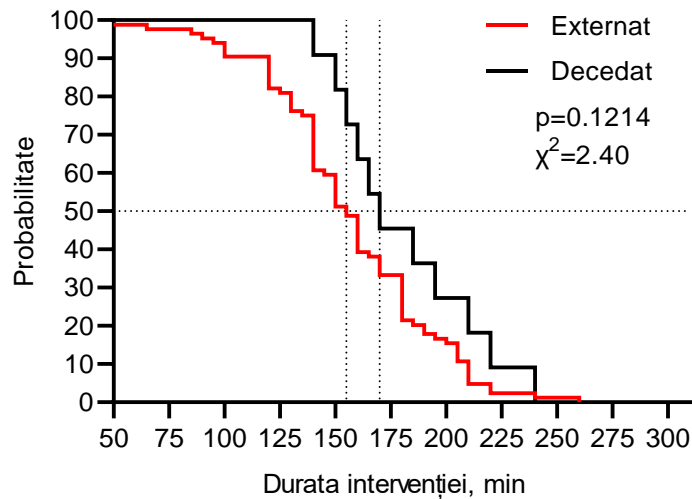


Figura 6.4. **Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor intervenției chirurgicale la pacienții care au fost externați versus decedați.**

Rezultatele obținute pe seriile proprii de date (figura 6.5) atestă o diferență statistic semnificativă dintre duratele anesteziei administrate la pacienții care au decedat, ulterior, în perioada postoperatorie (240 min), comparativ cu pacienții care s-au recuperat postoperatoriu (210 min,  $\chi^2=4,24$ ;  $p=0,0395$ ). Această diferență medie de 30 min s-ar putea explica prin următoarele.

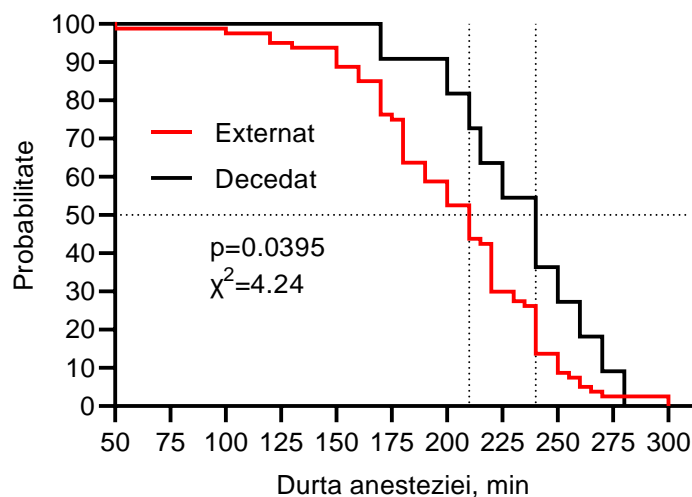


Figura 6.5. **Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor anesteziei la pacienții care au fost externați versus decedați.**

Duratele de anestezie, de obicei, corelează foarte strâns cu duratele intervențiilor chirurgicale, cu toate că sunt, în mod firesc, mai lungi decât cele operatorii. De asemenea, durata unei anestezii poate fi variabilă și este proporțională cu gravitatea condiției pacientului. Pacienții mai vârstnici, cu comorbidități, fragili, în urgență etc., necesită o monitorizare mai complexă,

deseori invazivă, care se aplică pe un pacient anterior sedat. Poziționarea pe masa de operații se face cu pacientul deja anesteziat. Modificarea posturii poate destabiliza hemodinamica (hipotensiune, aritmii), ceea ce necesită timp suplimentar pentru restabilizare (de obicei, prin intervenții medicamentoase). Evenimentele intraoperatorii (hemoragie, aferențe nociceptive, fenomene reflectorii de la mișcarea mediastinului și manipulațiile chirurgicale etc) cer, de multe ori, creșterea gradului de complexitate a intervențiilor intraanestezice; revenirea, ulterioară, a organismului la homeostazie se face mai lent, necesitând un suport mai prelungit al funcțiilor vitale. Cu toate că atât pacienții care au decedat postoperator, cât și cei care s-au recuperat după intervenția chirurgicală au avut caracteristici similare, interacțiunea dintre mai multe condiții s-a materializat în rezultate diferite, o parte dintre ele fiind negative.

## 6.2. Analiza parametrilor de durată după tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma scorurilor de gravitate

Pentru a identifica, care anume caracteristici au fost asociate cu rezultate negative (în sensul dat – decesul după intervenție chirurgicală sau întârzierea revenirii la homeostazie), seria pacienților decedați a fost comparată cu seria pacienților supraviețuitori prin prisma scorurilor de gravitate Th-RCRI, MET, Charlson. La rândul lor, aceste scoruri sunt complexe, calculate în baza la mai mulți indicatori unici.

În această ordine de idei, figura 6.6 prezintă duratele de internare a pacienților în spital prin prisma clasei de severitate A sau B, dată de scorul Th-RCRI, în rândul pacienților care au decedat postoperator versus celor supraviețuitori.

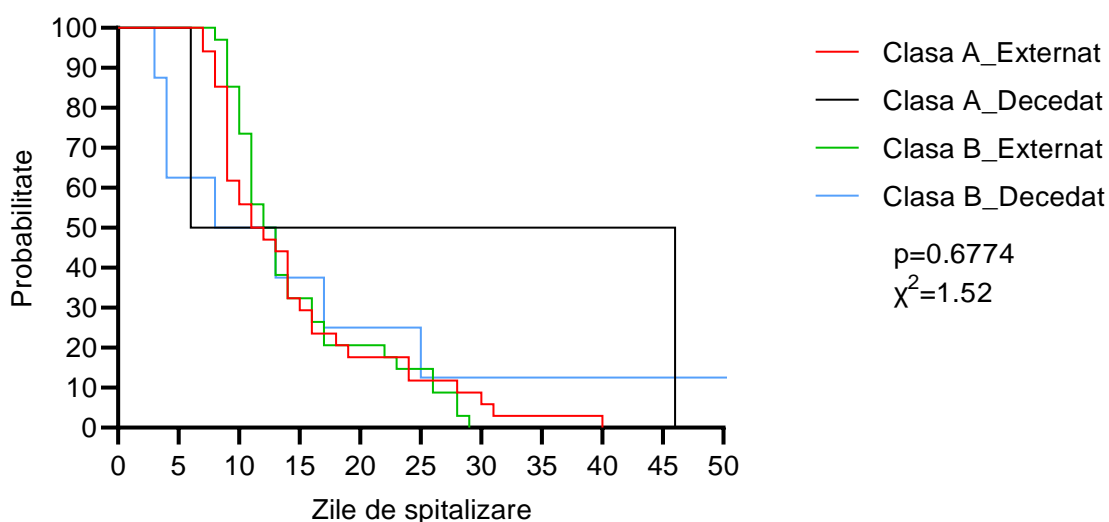


Figura 6.6. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de spitalizare în funcție de clasa A/B al scorului Th-RCRI la pacienții care au fost externați versus decedați.

Așadar, observăm că duratele de internare nu au fost statistic semnificativ diferite între cei decedați postoperator față de supraviețuitori, dacă le privim pe cele două trepte de gravitate (A și B) ale scorului Th-RCRI. Medianele duratelor de spitalizare pentru pacienții externați (clasa A și B a Th-RCRI), precum și cei decedați postoperator (clasa A și B a Th-RCRI) au fost, după cum urmează: 11,5 zile, 12,5 zile, 26,0 zile și, respectiv, 10,5 zile (diferențe ne semnificative, privite prin prisma testului Mantel-Cox,  $\chi^2=1,52$ ;  $p=0,6774$ ). Concluzia este că gravitatea stării pacientului, stratificată în două trepte (A și B) prin prisma scorului Th-RCRI, nu este asociată cu creșterea duratei de spitalizare a pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit, selectați prin prisma criteriilor extinse de operabilitate (elaborate și testate în cercetarea de față) pentru tratament chirurgical.

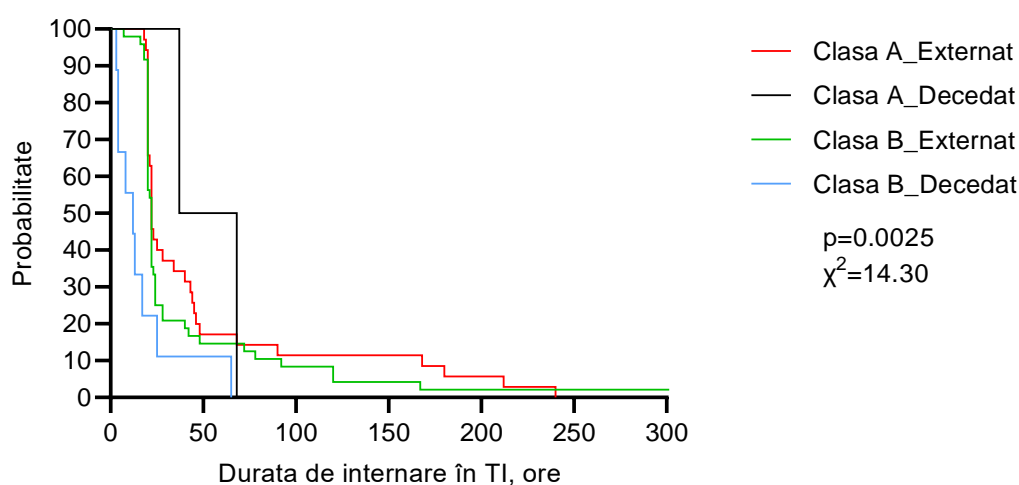


Figura 6.7. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă în funcție de clasa A/B al scorului Th-RCRI la pacienții care au fost externați versus decedați.

Figura 6.7, în mod similar figurii 6.6, reflectă diferențele dintre durata de internare în unitatea de terapie intensivă după efectuarea intervenției chirurgicale, prin prisma clasei de severitate A sau B, dată de scorul Th-RCRI, în rândul pacienților care au decedat postoperator versus celor supraviețuitori. Medianele duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă pentru pacienții care au supraviețuit (clasa A și B a Th-RCRI), precum și cei decedați postoperator (clasa A și B a Th-RCRI) au fost, după cum urmează: 22,0 ore, 52,5 ore, 12,0 ore și, respectiv, 12,0 ore (diferențe semnificative, privite prin prisma testului Mantel-Cox,  $\chi^2=14,30$ ;  $p=0,0025$ ). Prin urmare, gravitatea stării pacientului, stratificată în două trepte (A și B) prin prisma scorului Th-RCRI, este asociată cu creșterea duratei de internare în unitatea de terapie intensivă a pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit, selectați prin prisma criteriilor extinse de operabilitate (elaborate și testate în cercetarea de față) pentru tratament chirurgical. Acest aspect, însă, necesită a fi nuanțat: în seria supraviețuitorilor după



intervenția chirurgicală, mediana duratei de internare a fost identică (12,0 ore vs. 12,0 ore) între clasele A și B ale scorului Th-RCRI; în schimb, diferența respectivă a fost de cca 2,4 ori mai lungă în seria pacienților decedați. Deci, caracterul discriminativ al claselor A/B al scorului Th-RCRI se manifestă doar în seria pacienților care au decedat, ceea ce conduce la presupunerea că mai există determinanți ai mortalității, care trebuie identificați și caracterizați.

Figura 6.8 prezintă curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară artificială postoperatorie după intervenții de rezecție pulmonară cu limfodisecție pentru cancer pulmonar. Din rândul pacienților care s-au externat, cei cu clasa A de gravitate, dată de scorul Th-RCRI, au avut o mediană de 240 minute de ventilare pulmonară artificială, cei cu clasa B (Th-RCRI) – tot 240 min; în schimb, pacienții care au decedat după intervenția chirurgicală și care au făcut parte din clasa A (Th-RCRI) au avut o mediană de 1900 min de ventilare pulmonară artificială, iar cei din clasa B (Th-RCRI) – de 1020 min.

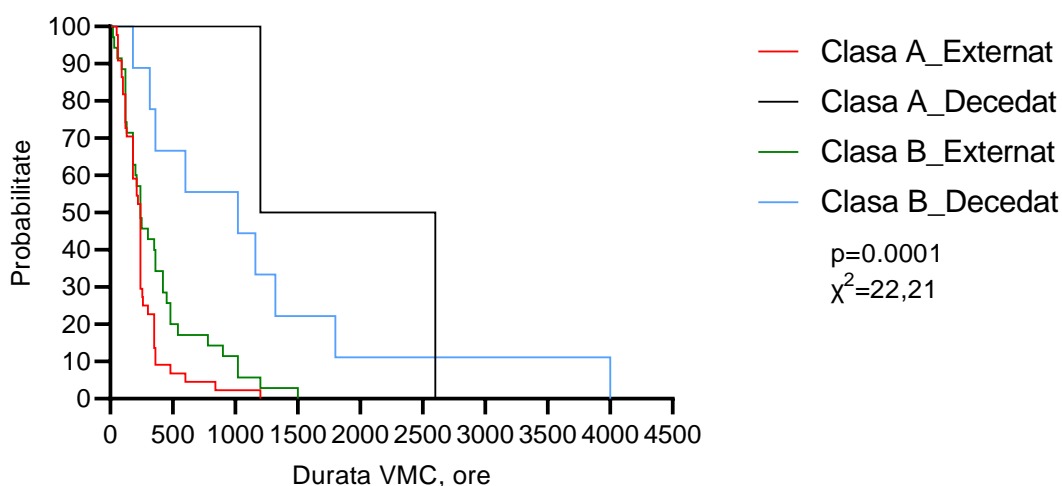


Figura 6.8. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară artificială în funcție de clasa A/B al scorului ThRCRI la pacienții care au fost externați versus decedați.

Așadar, s-a constatat că pacienții care au decedat nu au reușit să-și recapete funcția vitală de a respira desinestător postoperator, necesitând un suport ventilator prelungit, cu eșuare. Comorbiditățile mai severe (clasa B) au accelerat pierderea funcției respiratorii, ceea ce crează o impresie, aparent, falsă, de durată mai scurtă de ventilare pulmonară artificială, comparativ cu clasa A (Th-RCRI) (1020 vs 1900 min), motivul fiind survenirea mai rapidă a decesului. În general, supraviețuitorii, indiferent de scorul A/B Th-RCRI, au necesitat o ventilare pulmonară artificială postoperatorie de 4-8 ori mai scurtă decât cei care au decedat. Practic, reiese că o ventilare pulmonară artificială postoperatorie mai lungă de 24 de ore este urmată de un pronostic negativ.

Următorul scor testat prin prisma duratelor de spitalizare, internare în unitatea de terapie intensivă și ventilare pulmonară artificială echivalentul metabolic al acțiunii (MET, l. engl.

*metabolic equivalent of task*). Echivalentul metabolic al acțiunii (MET) este măsura obiectivă a raportului dintre rata, la care o persoană cheltuie energie, raportat la masa acelei persoane, în timpul desfășurării unei anumite activități fizice specifice, în comparație cu o referință, stabilită, în prezent, prin convenție, la o valoare absolută de 3,5 ml de oxigen pe kg pe minut, care reprezintă energia cheltuită de o persoană „de referință”, care stă liniștită în poziție șezândă și este reprezentativă pentru populația generală. Un Compendiu de activități fizice este disponibil online, care oferă valori MET pentru sute de activități. MET a fost validat în cadrul mai multor studii epidemiologice.

Figura 6.9 prezintă, comparativ, curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de spitalizare prin prisma echivalentului metabolic de acțiune a două paliere de gravitate: 4-6 MET și 7-10 MET. Menționăm că, un MET  $\leq 3$  caracterizează un pacient extrem de fragil (capacitate de a merge cca 150 m sau mai puțin), care nu-l face eligibil nici în cadrul criteriilor extinse de operabilitate și este unul dintre criteriile de excludere din studiu. Iar pacienții cu o capacitate fizică de peste 10 MET (capacitatea de merge cu pași rapizi sau superior) deja nu mai reprezintă un pacient cu risc anestezico-chirurgical avansat, deci, din nou fiind un criteriu de excludere din studiu.

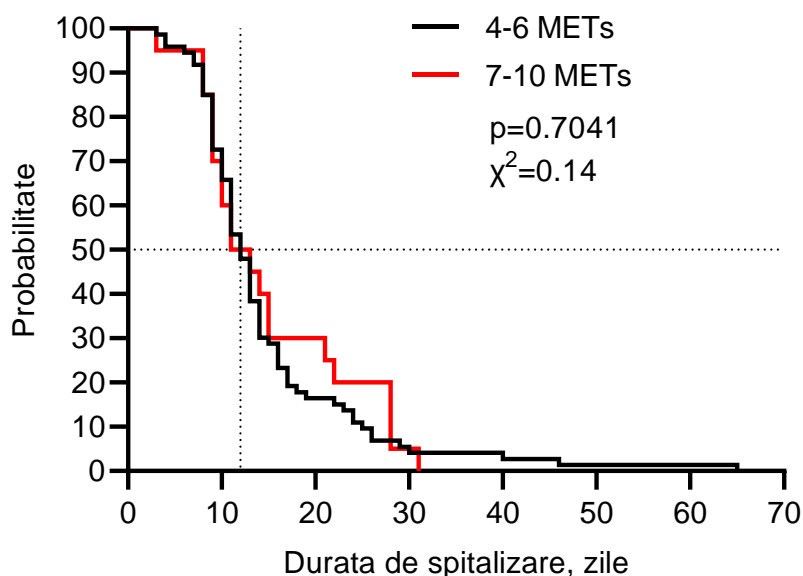


Figura 6.9. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în spital în funcție de MET-uri.

Așadar, medianele duratelor de spitalizare a pacienților cu o capacitate de 4-6 MET vs. 7-10 MET au fost identice (12,0 zile vs. 12,0 zile), fără diferențe semnificative ( $\chi^2=0,14$ ;  $p=0,7041$ ). Valoarea MET nu a fost în stare să determine vreo diferență în durata de spitalizare în rândul pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit, eligibili pentru intervenție.

Figurile 6.10 și 6.11 compară, în mod similar, influența palierelor 4-6 MET vs. 7-10 MET asupra duratei de internare în unitatea de terapie intensivă și duratei de ventilare pulmonară artificială postoperatorie.

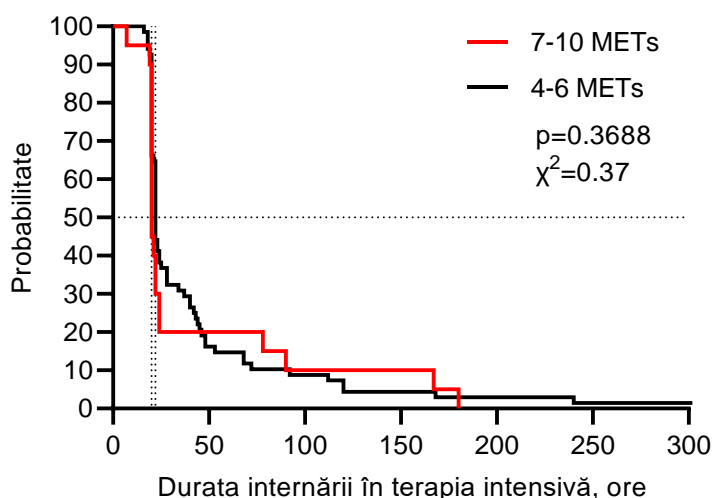


Figura 6.10. **Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă în funcție de MET-uri.**

Compararea Mantel-Cox a curbelor Kaplan-Mayer ale duratelor de internare în unitatea de terapie intensivă nu a identificat diferențe statistic semnificative ( $\chi^2=0,37$ ;  $p=0,3688$ ), medianele de durată fiind de 20 și, respectiv, 22 de ore. Practic, 60% dintre pacienții operați, indiferent de intervalul 4-10 MET, au fost transferați în secția de chirurgie toracică a doua zi după intervenția chirurgicală (mai puțin de 24 de ore de ședere).

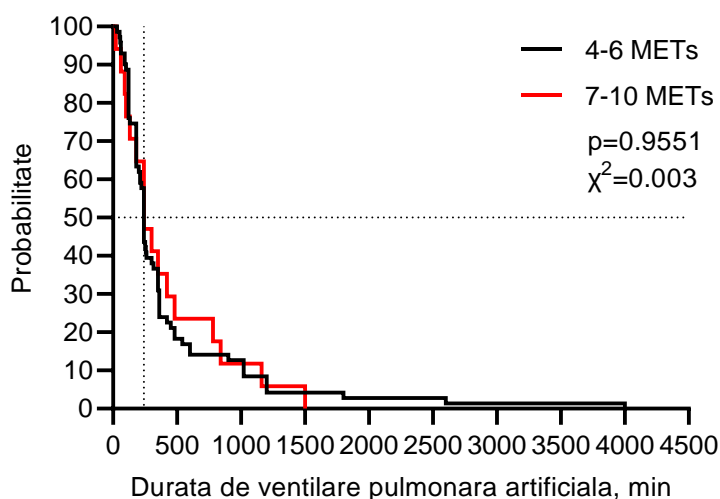


Figura 6.11. **Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară artificială în funcție de MET-uri.**

Nici compararea duratelor de ventilare pulmonară artificială postoperatorie nu a identificat vreo diferență între pacienții care au fost încadrați în palierul 4-6 MET vs. 7-10 MET ( $\chi^2=14,30$ ;  $p=0,0025$ ). Medianele curbelor Kaplan-Mayer a duratelor de ventilare pulmonară artificială postoperatorie au fost pentru ambele categorii 240 min și 240 min.

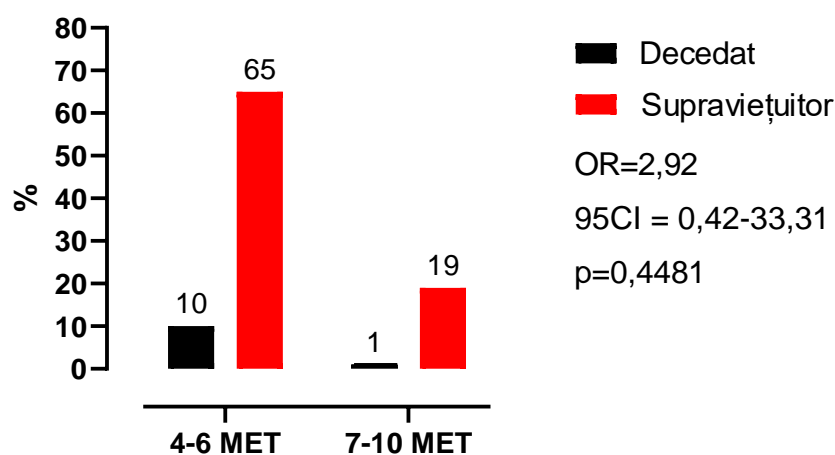


Figura 6.12. Compararea ratelor de mortalitate postoperatorie a pacienților care au avut preoperator o valoare de 4-6 MET vs 7-10 MET.

Din câte a fost constatat, dipazonul 4-10 MET la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat nu a fost discriminativ pentru niciuna dintre duratele studiate (durata de spitalizare, durata de internare în unitatea de terapie intensivă și durata de ventilare pulmonară artificială postoperatorie). Într-o ultimă etapă de comparare, s-a evaluat rata de mortalitate postoperatorie (seria de pacienți 4-6 MET vs. 7-10 MET) (Figura 6.12). Mortalitatea atestată a fost de 10/65 (13,3%) vs. 1/19 (5,0%), fără diferențe statistice semnificative (testul Fisher exact  $p=0,4481$ ). Cu toate că mortalitatea a fost de 2,7 ori mai mare la contingentul de pacienți 4-6 MET, cu un raport al probabilităților de deces  $OR=2,92$  ( $95\%CI=0,42-33,31$ ) față de contingentul de pacienți 7-10 MET, puterea studiului nu a fost suficientă pentru a rejecta definitiv ipoteza că un MET de 4-6 determină un risc sporit de mortalitate postoperatorie. În concluzie, diapazonul 4-10 MET nu a fost discriminatoriu pentru rata mortalității postoperatorii la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit.

Următorul scor, căruia i-a fost evaluată influența asupra duratelor de spitalizare, de internare în unitatea de terapie intensivă și de ventilare pulmonară artificială postoperatorie este Indexul de Comorbiditate Charlson (CCI), care a fost dezvoltat pentru clasificarea și standardizarea acelor condiții comorbide, care ar putea crește riscul de mortalitate în studiile longitudinale. De fapt, nu există o valoare maximă a CCI, care poate fi atinsă în realitate de un pacient, deoarece comorbiditățile componente nu pot fi întrunite într-o singură persoană. Din acest motiv, mai mulți autori străini, inclusiv, cei autohtoni (Ghidirim Gh. *et al.*, 2015), au

recomandat, din rațiuni practice, partajarea în scor CCI redus, cuprins între 0-4 puncte (comorbiditățile actuale nu influențează probabilitatea de supraviețuire a pacientului la 10 ani) și CCI înalt (peste 5 puncte), unde probabilitatea de supraviețuire la 10 ani devine afectată cuantificabil, dar și invers proporțională, odată cu creșterea scorului.

În studiu, a fost stabilită o limită a gravității comorbidităților pacienților, privită prin scorul Indexul de Comorbiditate Charlson de 12 puncte ca o limită fiziologică (biologică) a operabilității lor; un scor CCI de peste 12 puncte nu oferă argumentul în favoarea intervenției chirurgicale pentru cancerul pulmonar din cauza unui risc nerezonabil de mare de a deceda în perioada postoperatorie în cursul internării curente a pacientului.

În această ordine de idei, comparațiile duratelor menționate au fost făcute conform principiului 2×2: supraviețuitori vs. decedați după intervenție chirurgicală, care au avut un scor CCI 0-4 puncte vs. un scor CCI 5-12 puncte.

În figura 6.13, mediana duratei de spitalizare a pacienților, care au supraviețuit după intervenția chirurgicală a fost de 11 zile (CCI 0-4 puncte) și 13,5 zile (CCI 5-12 puncte).

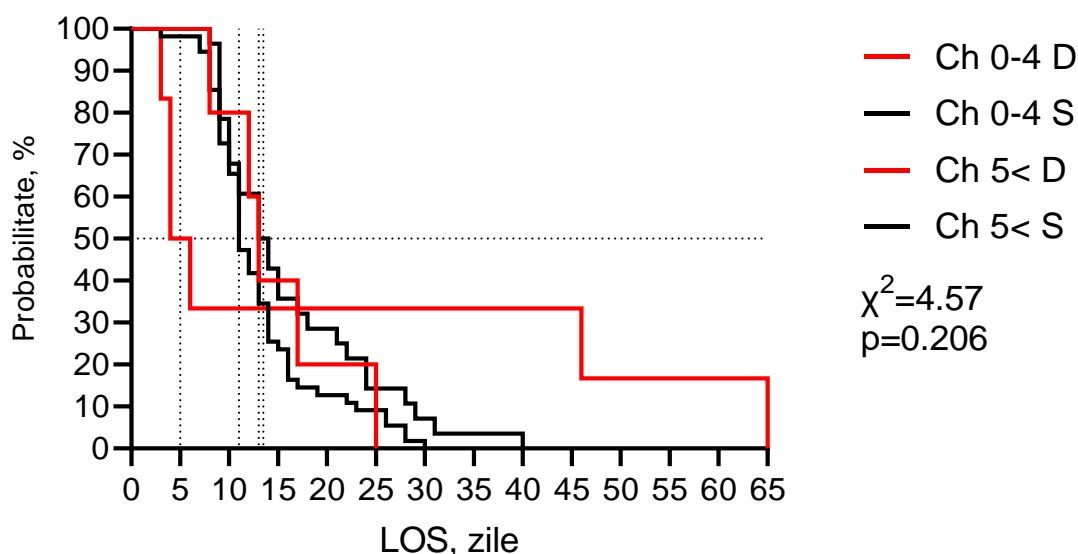


Figura 6.13. Curbele Kaplan-Mayer ale duratelor de ventilare pulmonară artificială în funcție de Indexul de Comorbiditate Charlson.

Mediana duratei de spitalizare a pacienților care au decedat postoperator a fost de 5 zile (CCI 0-4 puncte) și, respectiv, 13,0 zile (CCI 5-12 puncte). Cu toate că analiza Mantel-Cox nu prezintă diferențe semnificative între medianele curbelor Kaplan-Mayer ( $\chi^2=4,57$ ;  $p=0,2060$ ), deoarece puterea studiului este insuficientă pentru a proba anume această ipoteză, o concluzie este, totuși, clară. Un scor CCI de peste 5 puncte crește durata de spitalizare a pacienților care

au supraviețuit intervenției chirurgicale și o reduce, prin accelerarea decesului pacienților care au suferit un eșec al revenirii la homeostazie după intervenția chirurgicală și au pierdut, irecuperabil, funcțiile vitale.

Compararea duratei de spitalizare, în funcție de scorul CCI 0-4 puncte vs. CCI 5-12 puncte, fără, însă, a lua în considerație cazurile de deces (serii de date mixte, de la pacienți supraviețuitori și decedați) este prezentată în figura 6.14.

Și din această perspectivă se observă influența comorbidităților asupra creșterii duratei de spitalizare a pacienților. Astfel, durata de spitalizare în seria pacienților CCI 0-4 puncte a fost de 13,4 (95% CI 11,8 – 14,9) zile, comparativ cu CCI de 5-12 puncte: 17,8 (12,6 – 21,7) zile. Testul t-Student bicaudal nepereche, aplicat pentru compararea diferențelor atestă o semnificație-limită ( $t=1,96$ ;  $p=0,0536$ ). Practic, un pacient cu un CCI de 5-12 puncte va sta în spital, în medie, cu 4-5 zile mai mult.

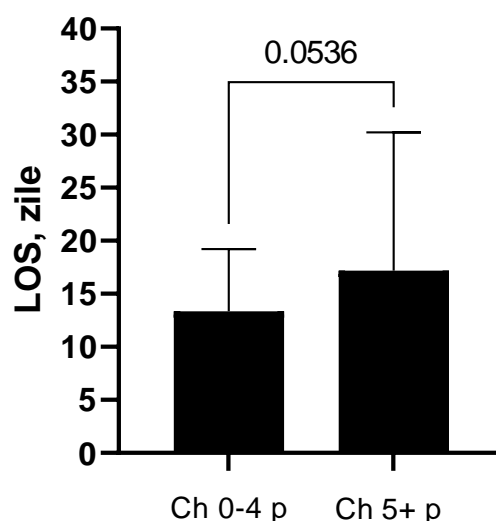


Figura 6.14. Durata de spitalizare a pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat în funcție de treptele scorului CCI.

Tabelul 6.1 prezintă, comparativ, datele celorlalți parametri de durată, calculați în funcție de scorul CCI 0-4 puncte și scorul CCI 5-12 puncte. Din câte se constată, indexul comorbidităților Charlson își dezvoltă capacitatea discriminatorie doar în privința duratei de spitalizare a pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.

Ceilalți parametri – durata de internare în unitatea de terapie intensivă, durata de ventilare artificială postoperatorie, durata intervenției chirurgicale și durata anesteziei au avut valori numerice comparabile, fără diferențe statistice semnificative.

Un aspect de interes a fost compararea ratelor de deces postoperatoriu, privite prin prisma Indexului de Comorbiditate Charlson. Calculele au demonstrat rate similare din punct de vedere statistic: pacienții cu scor CCI 0-4 au avut o rată de deces de 5/60 (8,3%), iar cei cu un scor CCI 5-12 au avut o rată de deces de 6/34 (9,4%), diferența fiind nesemnificativă ( $\chi^2=1,68$ ;  $p=0,1955$ ).

Tabelul 6.1. Compararea unor parametri de durată în funcție de scorul CCI.

Durate	Scor CCI 0-4 puncte (n=60)	Scor CCI 5-12 puncte (n=34)	t	p
Internare în spital, zile	13,4 (95%CI: 11,8 – 14,9)	17,8 (95%CI: 12,6 – 21,7)	1,96	0,0536
Internare în UTI, ore	47,4 (95%CI: 32,8 – 62,0)	54,5 (95%CI: 20,3 – 88,7)	0,44	0,6573
VAP postoperatoriu, min	401 (95%CI: 240 – 562)	501 (95%CI: 310 – 692)	0,79	0,4293
Anestezie, min	215 (95%CI: 200 – 230)	204 (95%CI: 192 – 215)	1,17	0,2464
Intervenție, min	165 (95%CI: 151 – 179)	157 (95%CI: 147 – 167)	0,92	0,3579

Test statistic aplicat: t-Student nepereche bicaudal.

Ultimul parametru, prin prisma căruia s-au calculat duratele, este scorul de risc anestezic al Societății Americane de Anestezie, ASA (tabelul 6.2). Scorul ASA nu este unul specific pentru chirurgia toracică sau pacientul oncologic. Scorul ASA este un scor de gravitate universal, aplicat oricărui pacient chirurgical la evaluarea preoperatorie.

Tabelul 6.2. Compararea unor parametri de durată în funcție de scorul ASA.

Durate	Scor ASA II (n=68)	Scor ASA III (n=27)	t	p
Ședere în spital, zile	14,6 (95%CI: 12,2 -16,9)	14,9 (95%CI: 11,7 – 18,1)	0,15	0,8815
Internare în UTI, ore	45,0 (95%CI: 26,6 – 63,4)	62,2 (95%CI: 36,6 – 87,9)	1,02	0,3112
VAP postoperatoriu, min	370 (95%CI: 278 – 462)	595 (95%CI: 233 – 956)	1,70	0,0930
Anestezie, min	202 (95%CI: 191 – 213)	220 (95%CI: 206 – 234)	1,76	0,0823
Intervenție, min	156 (95%CI: 145 – 166)	169 (95%CI: 158 – 181)	1,58	0,1183

**Notă:** Test statistic aplicat: t-Student nepereche bicaudal.

Scorul ASA II se referă la un pacient fără comorbidități sau cu comorbidități ușoare, care nu necesită vreun tratament pentru menținerea în limitele fiziologice sau compensate diverși parametri biologici. Scorul ASA III se referă la un pacient cu comorbidități severe, dar care sunt compensate prin tratament de durată (de ex., diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, astmul bronșic), iar parametrii biologici se află în limite fiziologice sau compensate. Respectiv, pacienții eligibili din studiul prospectiv au putut avea 2 valori ale scorului ASA: II și III (ASA I fiind incompatibil cu statutul de maladie oncologică, iar scorul ASA IV și V se referă la pacienți în contextul dat, neoperabili din motivul stării precare generale, aceștea, nefiind, în principiu, obiectul studiului).

Așadar, tabelul 6.2 constată lipsa diferențelor statistic semnificative în rândul duratelor comparate, cu luarea în considerație a faptului că acestea sunt parametri secundari de rezultat, pentru care puterea (în sens statistic) actuală a studiului nu este suficientă să identifice eventuale rezultate. Se observă, totuși, o tendință spre atingerea semnificației statistice dintre pacienții ASA II și ASA III în durata anesteziei (diferența mediilor = 18 min) și a ventilării pulmonare artificiale postoperatorii (diferența mediilor fiind de 225 min), ambele diferențe fiind importante atât din punct de vedere clinic, cât și economico-financiar (ținând seama de costul de funcționare a blocului operator și al mașinii de ventilare pulmonară artificială).

Ratele de deces postoperatorii, privite prin prisma scorului ASA, au fost: în seria de date a pacienților cu scor ASA II – 6/68 (8,8%) și în seria de date a pacienților cu scor ASA III – 5/27 (18,5%), rezultatele fiind ne semnificative din punct de vedere statistic ( $\chi^2=1,77$ ;  $p=0,1829$ ). Pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit cu scor ASA III au, aparent, un raport al șanselor de deces față de ASA II de (OR=) 2,35.

Pentru sinteza, discuția și compararea rezultatelor cu date din studii similare sau analoge din literatura de specialitate, a fost creat tabelul 6.3, care indică dacă au fost identificate diferențe semnificative, la limită sau fără diferență statistică cele 3 durate (durata de internare în spital, durata de internare în unitatea de terapie intensivă și durata de ventilare pulmonară artificială) în funcție de scorurile de gravitate precăutate (Th-RCRI, MET, CCI, ASA).

Deci, tabelul 6.3 arată, într-o formă ergonomică, rolul fiecărui scor (mai exact, a valorii lui de departajare, utilizată argumentat în studiul dat) în identificarea diferențelor importante din punct de vedere clinic, logistic sau medico-economic pentru pacienți cu cancer pulmonar în diferit stadiu de avansare și cu un spectru de comorbidități. Se observă capacitatea de identificare a diferențelor dintre duratele de internare în unitatea de terapie intensivă și ventilare pulmonară artificială pentru scorul Th-RCRI (clasa A vs Clasa B), pentru decedați și supraviețuitori. Scorul CCI a fost unicul care a atins limita statistică în diferențierea duratelor de internare în spital.



**Tabelul 6.3. Tabel comparativ de sinteză al rezultatelor  
prin prisma semnificației lor statistice, în funcție de scorul de gravitate testat  
și diferențierea supraviețuitor-decedat după intervenție chirurgicală.**

Scorul (x vs. y)	Duratele testate	Diferența supraviețuitor vs. decedat
<b>Outcome postoperator</b> ▪ supraviețuitor ▪ decedat	LOS	p=0,2688
	ICU	p=0,0865
	VAP	p=0,0001
<b>Th-RCRI</b> ▪ clasa A ▪ clasa B	LOS	p=0,6774
	ICU	p=0,0025
	VAP	p=0,0001
<b>MET</b> ▪ MET 4-6 ▪ MET 7-10	LOS	p=0,7041
	ICU	p=0,3688
	VAP	p=0,9551
<b>CCI</b> ▪ CCI 0-4 ▪ CCI 5-12	LOS	p=0,0536
	ICU	p=0,6573
	VAP	p=0,4293
<b>ASA</b> ▪ ASA II ▪ ASA III	LOS	p=0,8815
	ICU	p=0,3112
	VAP	p=0,0930

**Notă:** Th-RCRI – scorul de risc cardiac revizuit, adaptat pentru chirurgia toracică; MET – echivalentul metabolic al acțiunii; CCI – indexul de comorbiditate Charlson; ASA – scorul Asociației Americane de Anestezie; LOS – durata de internare în spital; ICU – unitate de terapie intensivă; VAP – ventilare pulmonară artificială. Codificare color: roșu – statistic semnificativ ( $p < 0,05$ ); galben – limita semnificației statistice ( $p = 0,05-0,10$ ); verde – statistic nesemnificativ ( $p = 0,1-1,0$ ).

Scorurile MET și ASA nu au fost în stare să discrimineze niciuna dintre duratele testate, astfel încât ele nu pot fi considerate utile în prognozarea duratei mai mari sau mai mici de ședere în spital, în unitatea de terapie intensivă sau de ventilare artificială postoperatorie la pacienții cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical sporit.

## 7. ANALIZA REZULTATELOR POSTOPERATORII ȘI ARGUMENTAREA CRITERIILOR EXTINSE DE OPERABILITATE LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT

### 7.1. Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma funcției pulmonare preoperatorii și celei restante postoperatorii

Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma funcției pulmonare a fost efectuată prin compararea datelor, provenite de la seria de pacienți care au fost externați din spital după intervenția chirurgicală cu cele ale pacienților care au decedat postoperatoriu. În așa mod, pot fi argumentate mai exact criteriile de operabilitate ale pacienților.

Figura 7.1 prezintă FEV1 la pacienții care au decedat vs. care au supraviețuit după intervenția chirurgicală, unde se observă destul de clar valoarea de departajare a categoriilor respective. Valorile FEV1 la cei care au decedat versus care au supraviețuit au fost, respectiv, de  $1,7 \pm 0,99$  L vs  $2,7 \pm 0,63$  L ( $t=3,26$ ,  $p=0,0025$ ).

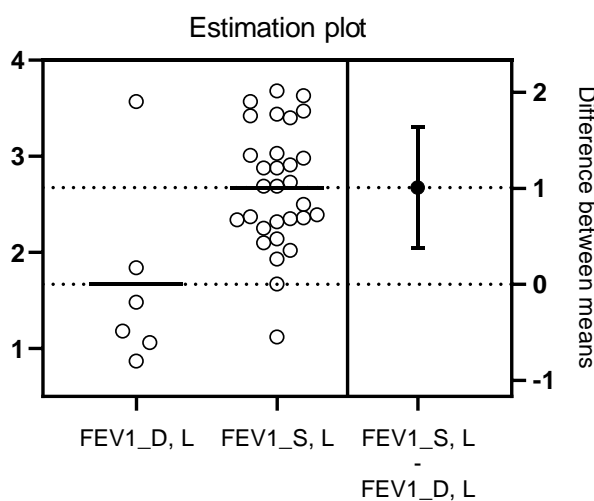


Figura 7.1. Volumul expirator forțat timp de 1 secundă la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.

**Notă:** Test statistic aplicat t-Student nepereche bicaudal.

Practic, niciun pacient nu a decedat de cauze pulmonare (privire izolată prin prisma FEV1) la un FEV1 mai mare de 2 litri; însă, au existat și un supraviețuitor la care FEV1 a fost de 1,2 litri. Practic, valoarea 1,7 L este pragul critic, mai jos de care mortalitatea crește exponențial. Diferențele dintre mediile valorilor FEV1 dintre supraviețuitori și decedați este de  $1,009 \pm 0,31$  (SEM) L. Contrapunând rezultatul din figura 7.1 cu cel prezentat în figura 4.3, se

poate constata că valoarea FEV1 critică la pacienții cu cancer bronhopulmonar este mai mare decât FEV1 critic, calculat pentru pacienții neoncologici (FEV1 de 1,7 L vs. FEV1 de 1,5 L)

Și în cazul capacității vitale forțate (FVC) se conturează o limită destul de clară dintre pacienții care au decedat față de cei care au supraviețuit (figura 7.2).

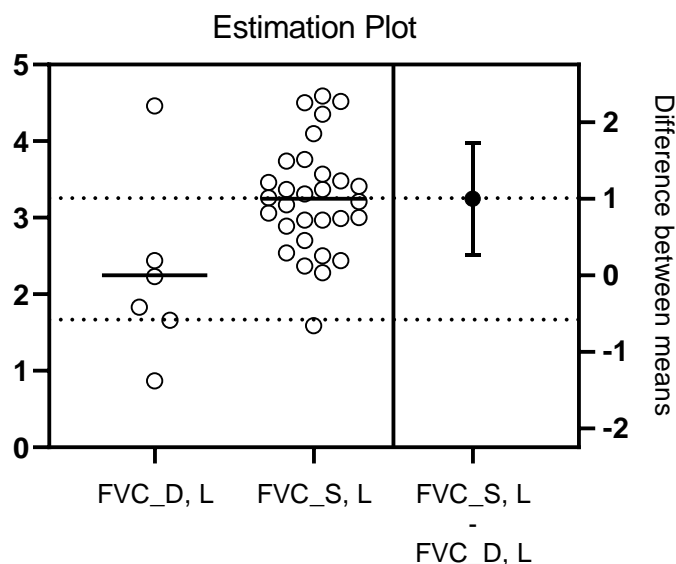


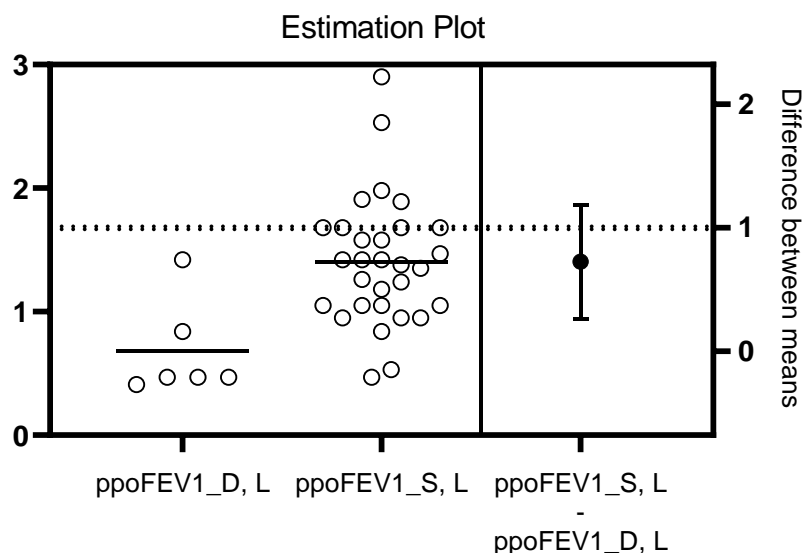
Figura 7.2. **Capacitatea vitală forțată la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.**

**Notă:** Test statistic aplicat t-Student nepereche bicaudal.

Valorile comparative pentru FVC în seria de pacienți decedați față de cei care au supraviețuit după intervenția chirurgicală au fost de  $2,3 \pm 1,2$  L vs.  $3,3 \pm 0,7$  L ( $t=2,78$ ;  $p=0,0087$ ). Valoarea minimă a FVC a pacientului care a supraviețuit a fost de 1,6 L. Diferența dintre mediile FVC a acestor două categorii a fost de  $1,001 \pm 0,36$  (SEM) L. O valoare critică a FVC la pacientul cu cancer bronhopulmonar pare să fie cuprinsă între 2,0-2,3 L; norul mai larg de distribuție al valorilor face din FVC un parametru mai puțin fezabil decât FEV1.

Următorul parametru spirometric, comparat la pacienții decedați versus cei supraviețuitori după intervenția chirurgicală a fost ppoFEV1 (figura 7.3). El reprezintă valoarea calculată, presupusă a FEV1, după ce se scade din el volumul pulmonar rezecat în timpul intervenției și capătă denumirea de ppoFEV1. Valorile comparative pe serii de date (pacienți decedați versus supraviețuitori postoperatoriu) au fost de:  $0,68 \pm 0,39$  L vs.  $1,4 \pm 0,52$  L ( $t=3,21$ ;  $p=0,0029$ ); diferența dintre mediile seriilor de date fiind de  $0,72 \pm 0,23$  (SEM) L. Importanța acetui parametru (ppoFEV1), calculat preoperatoriu, ca și valoare probabilă postoperatorie, care potențial va fi atinsă în funcție de amploarea intervenției (segmentectomie lobectomie, bilobectomie sau pulmonectomie, pe dreapta sau pe stânga); el reprezintă, în esență, gradul de apropiere de acea limită fiziologică a volumului pulmonar minim, care este aptă să primească

întreg debitul cardiac al pacientului în diferite condiții de efort fizic, fără creșterea critică a presiunii în artera (capilarul) pulmonar și să asigure schimbul eficient de gaze (fără hipoxemie critică și fără hipercapnie). O valoare critică, estimată la pacienții cu afecțiuni pulmonare neoncologice (în special, BPOC) este considerată a fi de 1,5 L, sub care crește exponențial mortalitatea și morbiditatea, iar speranța la viață este redusă.



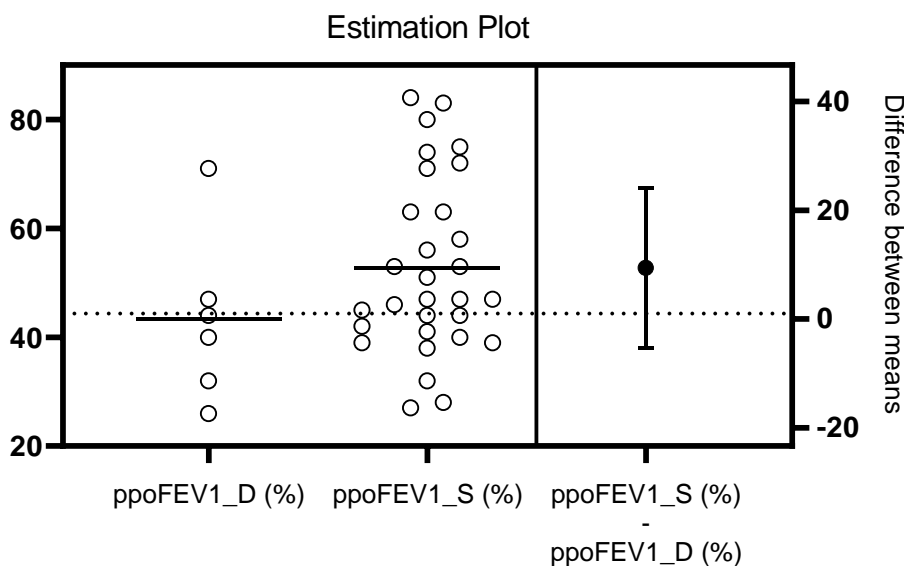
**Figura 7.3. Valoarea precisă postoperatoriu a FEV1 (exprimată în valori absolute) la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.**

**Notă:** Test statistic aplicat t-Student nepereche bicaudal.

Valoarea minimă înregistrată a ppoFEV1 la pacienții cu cancer bronhopulmonar, care au supraviețuit după intervenția chirurgicală a fost de 0,47 L (n=2), dar, totodată, 4/11 (36,4%) dintre pacienții care au decedat, au avut valori similare. O valoare-prag de risc rezonabil, din acest punct de vedere, după cum se vede din figura 7.3, este situată în jurul de 1,0 L, cu condiția lipsa unor comorbidități severe (ex., Th-RCRI clasa B sau scor Charlson peste 5 puncte). În cazul prezenței comorbidităților severe, un ppoFEV1 minim acceptabil ar fi în jurul valorii de 1,4 L, ceea ce este foarte aproape de valoarea de 1,5 L, stabilită pentru pacienții cu afecțiuni pulmonare neoncologice.

Dacă vom considera valoarea preoperatorie individuală FEV1 a pacientului drept 100%, atunci valoarea individuală a ppoFEV1, exprimată în (%) din FEV1 va căpăta următoarea imagine (figura 7.4). Comparativ, valorile pacienților care au decedat versus cei care au supraviețuit după intervenția chirurgicală sunt următoarele: 43% ± 16% vs. 53% ± 16% (t=1,3; p=0,2009), diferența dintre mediile grupurilor fiind de 9% ± 7% (SEM). Concluzia care reiese de aici e că raportarea procentuală a ppoFEV1 față de FEV1 are valori similare din punct de

vedere statistic în rândul pacienților care au decedat față de cei care au supraviețuit după intervenția chirurgicală și că este mai fezabilă utilizarea valorilor absolute, exprimate în litri, decât valorile relative (%), deoarece nu este posibil de estimat, astfel, cât de aproape este valoarea individuală a pacientului de acea valoare critică fiziologică, care ar putea să întrețină funcția vitală respiratorie și cea circulatorie pulmonară.



**Figura 7.4. Valoarea prezisă postoperatoriu a FEV1 (exprimată în procente față de valorile FEV1 individuale preoperatorii) la pacienții care au supraviețuit versus care au decedat după intervenția chirurgicală.**

**Notă:** Test statistic aplicat t-Student nepereche bicaudal.

Până acum au fost comparate valorile FEV1, ppoFEV1, ppoFEV1(%) și FRC la pacienții care au decedat față de cei care au supraviețuit, în scopul identificării acelor valori, care fac o diferențiere acceptabilă dintre riscul asumat de deces postoperatoriu și riscul asumat de supraviețuire după intervenția chirurgicală, dar care să ofere o speranță la viață semnificativ mai mare după externarea din spital a pacientului cu cancer bronhopulmonar. Aceste valori constatate sunt, pentru FEV1 = min 1,7 L, pentru FVC = min 2-3 L (o estimare mai exactă nu a fost posibil de efectuat în baza datelor deținute); pentru ppoFEV1 = min 1,0 L (pentru pacienții cu un scor Th-RCRI clasa A și un scor Charlson sub 5 puncte) și de 1,4 L (pentru pacienții cu un scor Th-RCRI clasa B și un scor Charlson peste 5 puncte).

Următoarea valorificare practică a parametrilor menționați (FEV1, FVC, ppoFEV1) ține de identificarea unor eventuale corelații cu parametrii de durată (durata de spitalizare, durata de ședere în terapia intensivă, durata de ventilare pulmonară artificială după intervenția chirurgicală), pentru a formula o opinie asupra costurilor de tratament și logisticii necesare pentru cazul tratat. Aceste corelații sunt prezentate în figura 7.5.

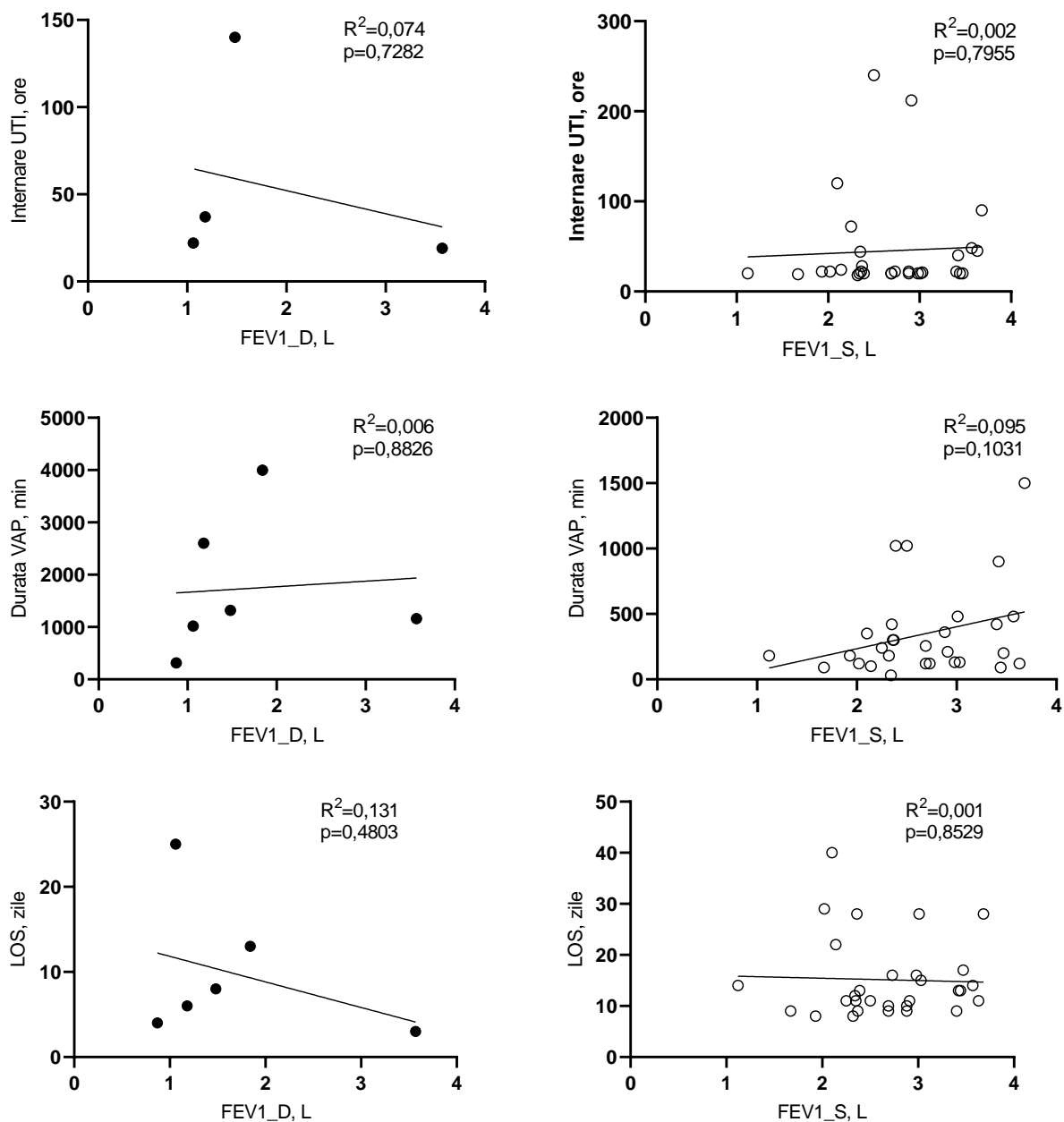


Figura 7.5. Analiza de regresie lineară și cea de corelare (Pearson) dintre valorile FEV1 preoperatorii și duratele de internare în UTI, ventilare pulmonară artificială postoperatorie și spitalizare (comparare între datele pacienților decedați versus supraviețuitori postoperator).

Cu toate că puterea studiului a fost insuficientă pentru a identifica cu semnificație statistică eventualele corelații dintre parametrii spirometrici și cei de durată, însă datele existente practic certifică cu siguranță lipsa unor asemenea corelații chiar și la extinderea numărului de pacienți înrolați în studiu de câteva ori. Indicatorul de corelație Pearson ( $R^2$ ) a fost cuprins între 0,001 și 0,33 pentru orice combinație, ceea ce înseamnă lipsa oricărei corelații dintre aceste două categorii de parametri (tabelul 7.1).

Tabelul 7.1. Matricea de corelare (Pearson) dintre parametrii respiratori și duratele de internare în UTI, ventilare pulmonară artificială postoperatorie și spitalizare (comparare între datele pacienților decedați versus supraviețuitori postoperator).

Parametri	Pearson	Internare UTI, ore	VAP, minute	LOS, zile
FEV1_D, L	R <sup>2</sup>	0,074	0,006	0,131
	p	0,7282	0,8826	0,4803
FEV1_S, L	R <sup>2</sup>	0,0020	0,0950	0,001
	p	0,7955	0,1031	0,8529
FVC_D, L	R <sup>2</sup>	0,3310	0,0023	0,0001
	p	0,4247	0,9279	0,9537
FVC_S, L	R <sup>2</sup>	0,0210	0,1489	0,0371
	p	0,4410	0,0387	0,3078
ppoFEV1_D, L	R <sup>2</sup>	0,017	0,1332	0,0216
	p	0,8336	0,4769	0,7810
ppoFEV1_S, L	R <sup>2</sup>	0,0001	0,0001	0,0001
	p	0,9061	0,9052	0,9038
ppoFEV1_D (%)	R <sup>2</sup>	0,0001	0,0037	0,0155
	p	0,8716	0,3202	0,5117
ppoFEV1_S (%)	R <sup>2</sup>	0,2695	0,0029	0,2167
	p	0,4809	0,9192	0,3522

**Notă:** test statistic aplicat – corelarea Pearson.

O altă posibilitate de identificare a unui indicator spiografic preoperator, care să fie predictiv pentru mortalitatea postoperatorie a pacienților cu cancer bronhopulmonar, care sunt evaluați în vederea tratamentului chirurgical a fost căutat în diferența dintre FEV1 și ppoFEV1 (figura 7.6). Datele provenite de la pacienții supraviețuitori după intervenția chirurgicală sunt: FEV1 = 2,68 ± 0,63 (95%CI: 2,44 – 2,91) L vs. ppoFEV1 = 1,40 ± 0,52 (95%CI: 1,21 – 1,60) L, t=12,91; p≤0,0001. Diferența dintre parametri a fost de 1,27 ± 0,54 L (95%CI: 1,43 – 1,07) L.

Datele provenite de la pacienții decedați postoperatoriu: FEV1 = 1,67 ± 0,99 (95%CI: 0,63 – 2,71) L vs. ppoFEV1 = 0,68 ± 0,34 (95%CI: 0,27 – 1,09) L, t=3,52; p≤0,0169. Diferența dintre parametri a fost de 0,99 ± 0,69 (95%CI: 1,71 – 0,27) L.

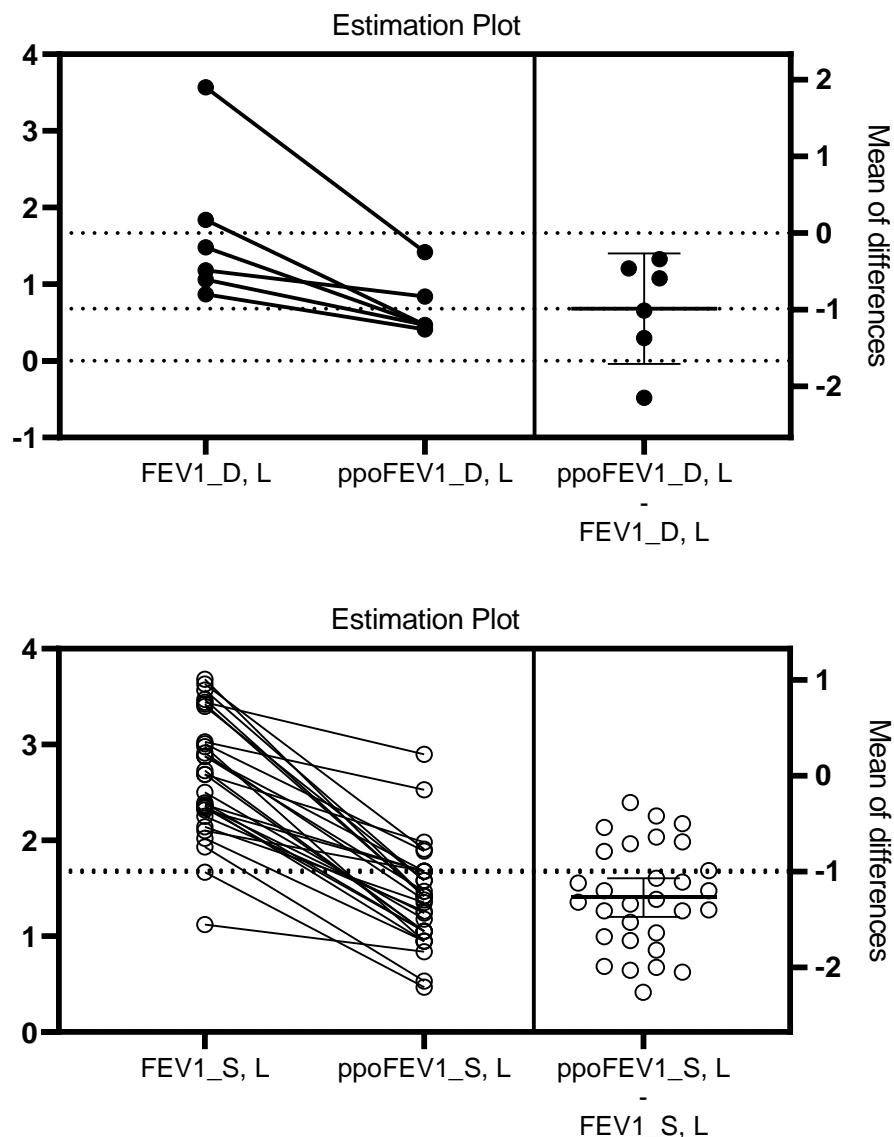


Figura 7.6. Diferența dintre FEV1 și ppoFEV1 în rândul pacienților care au decedat versus care au supraviețuit după intervenția chirurgicală.

Test statistic: t-Student bicaudal nepereche.

Chiar dacă scăderea volumelor prezise postoperatoriu (ppoFEV1) nu a fost cu diferență statistică între loturi (adică, procentul de reducere a FEV1): ppoFEV1\_S (%) = 52,7% ± 16,2% (95%CI: 46,7% – 58,8%) față de ppoFEV1\_D (%) = 43,3% ± 15,6% (95%CI: 27,0% – 59,7%), contează volumul pulmonar inițial de la care se scoate un anumit volum prin operație și rămâne volumul pulmonar absolut, care trebuie să întrețină schimbul de gaze și presiunea sanguină în circuitul mic. În cele din urmă, diferențele dintre volume, exprimate în valori absolute, au fost comparabile între seriile de date, provenite de la pacienții decedați versus supraviețuitori. Concluzia care se configurează în urma analizei date este că diferența (fie ea exprimată în valori absolute, fie – în relative), nu reprezintă un parametru potrivit pentru predicția preoperatorie a unui eventual rezultat negativ, cu atât mai mult – a vreunei corelări cu parametrii de durată.



## **7.2. Analiza rezultatelor postoperatorii prin prisma riscului cardiovascular, estimat la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat**

A fost stabilit că maladiile cardiovasculare și cele oncologice au numeroase părți comune, începând cu epidemiologia și finalizând cu mecanisme patofiziologice distincte. Al-Kindi S. și Oliveira G. (2016) au identificat o prevalență diferită a unor boli cardiovasculare (în special, insuficiența cardiacă) la pacienții cu diferite tipuri de cancere [309]. Hasin T. *et al.* (2013) a estimat că pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc cu 70% de a genera o tumoare malignă decât pacienții fără insuficiență cardiacă, chiar și în cazul când analiza statistică a fost ajustată pentru indexul de masă corporală, fumat, diabet zaharat, hipertensiune arterială sau infarct miocardic în antecedente [310]. Stresul cronic și inflamația cronică induc mecanisme patofiziologice comune pentru insuficiența cardiacă și carcinogeneză. De exemplu, inflamația persistentă facilitează transformarea malignă a celulelor, creșterea tumorală prin chemokine care interacționează cu celulele imune. În insuficiența cardiacă cronică, inflamația persistentă (care este generată și întreținută de fumat, dislipidemie, hipertensiune) induce expresia moleculelor de adeziune de către endoteliocite, urmată de fixarea leucocitelor, fapt de duce la instalarea aterosclerozei. În ambele patologii (oncologice și cardiovasculare), stresul oxidativ, furtunile citokinice, sinteza factorilor de creștere sunt implicate în mecanismele patofiziologice. De menționat că, până în prezent (as per februarie 2024), nu au fost efectuate studii la scară largă care ar viza riscul de cancer pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Au fost raportate comunicate pentru cohorte mici (Zhang S., Liu L. *et al.*, 2024), de câteva sute de pacienți, unde s-a găsit o asociere de 22,8% dintre cancerul pulmonar și stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă cronică în următorii 2 ani; faptul este cu atât mai interesant, că la pacienții cu cancer pulmonar și insuficiență cardiacă cronică nu a fost identificată nicio asociere cu vârsta, consumul de alcool, activitatea fizică, diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială [311].

Pornind de la această constatare, precum și deoarece comorbiditățile cardiovasculare formează un profil de risc particular pentru perioada perioperatorie la pacienții tratați chirurgical, acestea au fost analizate la lotul prospectiv de pacienți din cadrul tezei prin prisma parametrului de mortalitate postoperatorie.

Au avut insuficiență cardiacă 21/95 (22,1%) pacienți cu cancer pulmonar, dintre care, au decedat postoperator 2/11 (18,2%) pacienți, cu 6,6% mai mult decât mortalitatea generală (11,6%), însă diferența dată nu a fost statistic semnificativă ( $\chi^2=0,11$ ;  $p=0,7387$ ).

Aritmie preoperatorie (toate tipurile însumate) au avut 6/95 (6,3%) pacienți, dintre care 1/6 (16,7%) pacienți au decedat ( $\chi^2=0,16$ ;  $p=0,6874$ ). Aritmiile nu au influențat asupra mortalității postoperatorii. Necesită, însă, studii suplimentare țintite despre rolul fibrilației atriale

asupra mortalității postoperatorii, deoarece calculele proprii au obținut o valoare RR=1,48 (OR=1,58) în acest sens, dar fără a atinge pragul de semnificație statistică, ținând cont de numărul mic de pacienți. Precizarea rolului fibrilației atriale cronice asupra incidenței diferitor forme de cancer (inclusiv, pulmonar) pare, de asemenea, o idee interesantă, ținând cont de faptul că aritmia dată este acompaniată aproape întotdeauna de insuficiență cardiacă cronică.

Alte diferențe dintre valorile parametrilor hemodinamici în seriile de date provenite de la pacienți decedați versus supraviețuitori sunt prezentate în tabelul 7.2.

Tabelul 7.2. Compararea valorilor unor parametri hemodinamici la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.

Parametri	Supraviețuitor	Decedat	t	p
FEVS (EcoCG), %	56,5 (54,8 – 58,1)	51,6 (41,0 – 62,3)	1,867	0,0692
PSAP, mmHg	24,1 (22,2 – 26,04)	31,2 (17,56 – 44,84)	2,402	<b>0,0221</b>
TAS <sub>max</sub> , mmHg	129,9 (127,2 – 132,6)	128,8 (122,3 – 135,4)	0,2865	0,7751
TAS <sub>min</sub> , mmHg	94,5 (91,6 – 97,4)	80,9 (71,0 – 90,7)	3,159	<b>0,0021</b>
FCC <sub>max</sub> , bpm	87,1 (84,9 – 89,4)	87,6 (74,3 – 101,0)	0,1208	0,9041
FCC <sub>min</sub> , bpm	64,2 (62,0 – 66,4)	66,9 (57,1 – 76,6)	0,7810	0,4368

**Notă:** Test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

Dintre diferențele observate în tabelul 7.2, o semnificație deosebită are valoarea presiunii din artera pulmonară, statistic semnificativ mai crescută în seria pacienților decedați (p=0,0221). Această creștere a presiunii arteriale pulmonare este determinată, în parte, de reducerea volumului vascular al circuitului mic și precum și a celui pulmonar, unde se produce schimbul de gaze, de către tumoare (infiltrație, compresie, inflamație, tromboză). Suplimentar, din acest volum (vascular și pulmonar) se scade acea parte de țesut pulmonar funcțională, care este excizată, inevitabil, în timpul intervenției chirurgicale. Hipertensiunea pulmonară preoperatorie are și un rol prognostic pentru perioada postoperatorie: pacienții din propriul studiu, care au avut o presiune în artera pulmonară de 30 mmHg și mai mult, au avut un risc sporit de mortalitate (~50% rata de deces), cu un RR=6,8 (un OR=15,4) ( $\chi^2=12,1$ ; p=0,0005).

Ceilalți parametri evaluați sunt nespecifici și nu au prezentat vre-un rol prognostic sau vre-un potențial de stratificare a riscurilor, dacă este să ne bazăm pe datele obținute din lotul studiat de pacienți. Hipotensiunea arterială scăzută în seria pacienților care au decedat postoperator este o caracteristică universală, nespecifică a stării critice și disfuncției de organ. În aceeași ordine de idei se interpretează și scăderea fracției de ejeție a ventricolului stâng (dar care nu a atins pragul de semnificație statistică în propriul studiu (p=0,0692).

### 7.3. Analiza diferențelor dintre valorile parametrilor de laborator la pacienții cu cancer bronhopulmonar care au decedat față de cei care au supraviețuit după tratamentul chirurgical

În evaluarea preoperatorie a pacientului pentru chirurgia generală electivă, valorile parametrilor de laborator au o valoare mult inferioară în sensul modificării unei decizii clinice (amânarea intervenției chirurgicale, modificarea unui tratament, indicarea unor investigații suplimentare sau adaptarea tehnicii de anestezie uzuale). Baza informației referitoare la decizie (cu o cotă-parte de cca 75%) provine din datele anamnestice, antecedente, simptomatologia curentă, descrierile examenelor instrumentale complementare – imagistică, endoscopie, teste funcționale sau cu radioizotopi). Valorile datelor de laborator, *pers se*, schimbă decizia clinică în cca 3% din cazuri, dacă nu au vreo corelare directă cu simptomatologia sau antecedentele pacientului, iar aceste „noduri decizionale” se află, de obicei, la valori care indică o tulburare severă, direct asociată cu un rezultat clinic negativ, complicație sau deces: de ex., clearanciul creatininei de sub 30 mL/min, transaminazele hepatice de peste 2,5 ori față de norma superioară.

În chirurgia toracică oncologică, anumiți parametri de laborator (de ex., glicemia, hemoglobina, fibrinogenul, leucocitele etc.), în special, de la un anumit prag, capătă proprietatea unui marker biologic de prognostic (de anumite complicații, de deces postoperator sau de speranță redusă de viață pe termen mediu și lung). Din acest punct de vedere, au fost evaluați anumiți parametri de laborator (tabelele 7.3, 7.4, 7.5).

Tabelul 7.3. Compararea valorilor hemoleucogramei la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.

Parametri	Externați (n=84)	Decedați (n=11)	t	p
Hemoglobina, g/L	133,6 (129,7 – 137,6)	128,8 (113,1 – 144,6)	0,7929	0,4299
Eritrocite, T/L	4,4 (4,3 – 4,5)	4,4 (3,9 – 4,8)	0,1475	0,8830
Hematocritul, %	38,9 (37,3 – 40,5)	37,0 (28,3 – 45,7)	0,7497	0,4554
Trombocite, G/L	293,4 (232,7 – 354,0)	321,8 (212,7 – 430,8)	0,3331	0,7398
Leucocite, $\times 10^9$ /L	12,5 (6,2 – 18,9)	10,6 (7,0 – 14,2)	0,1970	0,8442

**Notă:** test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

La prima vedere, indicatorii hemoleucogramei la pacienții care au decedat postoperator, comparativ cu cei care au supraviețuit, nu au vreo diferență statistic semnificativă sau de importanță clinică (tabelul 7.3).

Privite, însă, din logica valorilor-prag, conținutul informațional se modifică substanțial. Calcularea riscului de deces postoperator prin prisma diferitor valori-prag a leucocitelor a dat următoarele rezultate:

- risc de deces pentru număr de leucocite peste 11.000: OR=1,7; RR=1,6;  $\chi^2=0,65$ ; p=0,4209;
- risc de deces pentru număr de leucocite peste 12.000: OR=2,0; RR=1,8;  $\chi^2=1,0$ ; p=0,3169;
- risc de deces pentru număr de leucocite peste 15.000: OR=2,6; RR=3,1;  $\chi^2=2,4$ ; p=0,1201.

Cu toate că descrierea rolului prognostic a unui marker biologic de laborator necesită eșantioane mult mai mari de pacienți, în datele proprii obținute rolul numărului de leucocite, atestat preoperator, se prefigurează destul de clar în prognozarea riscului de deces după intervenția chirurgicală: la creșterea numărului de leucocite peste 11.000, crește proporțional riscul respectiv, cu o tendință lineară spre semnificație statistică.

Din rândul parametrilor hemostazici clasici, o importanță sporită este dată de nivelul plasmatic de fibrinogen. În rândul pacienților decedați, nivelul de fibrinogen a fost crescut semnificativ din punct de vedere clinic (la limita semnificației statistice, la numărul de pacienți înrolați în studiu) (tabelul 7.4).

Tabelul 7.4. Compararea valorilor unor parametri ai hemostazei la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.

Parametri	Externați (n=84)	Decedați (n=11)	t	p
INR	2,34 (0,05 – 4,6)	1,15 (1,0 – 1,2)	0,3647	0,7162
TTPA, sec	34,0 (27,0-41,1)	29,9 (23,4 – 36,3)	0,4198	0,6758
Fibrinogen, g/L	4,5 (3,67 – 5,34)	7,35 (0,8 – 13,8)	1,854	0,0673
Hemoragia intraoperatorie, mL	418,6 (320,7 – 516,5)	931,8 (439,0 – 1425)	3,332	0,0013
Sângerarea din dren 24 ore postoperator, mL	352,1 ( 265,4 – 438,9)	600,0 (179,8 – 1020)	1,851	0,0679

**Notă:** test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

Riscul de deces postoperator pentru pacienții care au avut fibrinogenul preoperator peste 4,5 g/L avut un RR= 2,14 (OR= 2,43);  $\chi^2= 1,75$ ; p=0,1853, ceea ce face din acest marker biologic un factor de risc independent de mortalitate postoperatorie la pacienții cu cancer bronhopulmonar, în special în stadiul IIIA. Cu toate că numărul de pacienți din partea prospectivă a studiului este insuficient pentru probarea sau rejectarea ipotezei date, se conturează, totuși, rolul fibrinogenului în creșterea probabilității de deces postoperaor. Rolul nivelului sporit al fibrinogenului se extinde

și peste perioada postoperatorie imediată, indicând la o speranță de viață redusă a pacientului cu cancer bronhopulmonar, comparativ cu cei, la care fibrinogenul este în limitele normale.

Ceilalți parametri clasici ai coagulării dunt dependenți, în special, de funcția hepatică și pierderile de sânge intra- și postoperatoriu, care determină scăderea cantității lor în sânge prin pierdere, iar apoi – prin diluție, după compensarea volemică a pierderilor cu lichide mai reci decât temperatura corpului. În studiul propriu, diferențe semnificative între valorile INR și TTPA nu au fost atestate între pacienții decedați versus cei supraviețuitori postoperator.

Au avut o hemoragie intraoperatorie  $1000 \leq \text{mL}$  13/95 (13,7%) dintre pacienți, dintre care, 3/11 (27,3%) – în rândul pacienților decedați postoperator și 10/84 (11,9%) – în rândul pacienților supraviețuitori; ratele de hemoragie între aceste serii de date nu au fost statistic semnificative ( $\chi^2=1,95$ ;  $p=0,1632$ ); sângerare din dren peste 500 mL în primele 24 de ore postoperatoriu au avut 5/11 (45,5%) dintre pacienții decedați postoperator și 7/84 (8,3%) dintre pacienții supraviețuitori, aceste diferențe fiind statistic semnificative între seriile respective de pacienți ( $\chi^2=11,9$ ;  $p=0,0005$ ).

De menționat că, în rândul pacienților decedați postoperator, 3 cazuri de sângerare mai mult de 500 mL din drenuri în primele 24 de ore postoperator au fost din rândul pacienților care au avut sângerare intraoperatorie mai mult de 1000 mL, dintre care, un pacient a revenit în sala de operație pentru retoracotomie pentru hemostază chirurgicală. Acest fapt demonstrează și limitarea valorii diagnostice a testelor tradiționale de hemostază, care indică la derularea secvenței hemostatice din momentul inițierii ei și până la începerea formării fazei de gel. De fapt, oprirea propriu-zisă a sângerării începe abia după formarea gelului hemostatic – etapă aflată înafara capacității diagnostice a testelor clasice de coagulare. Din acest moment, este necesară inițierea discuției referitoare la utilizarea testelor viscoelastice de diagnostic al hemostazei, pentru a estima mai exact tulburările preoperatorii de hemostază (nesesizate de testele diagnostice clasice), precum și cele survenite intraoperatoriu sau postoperatoriu, pentru a putea trata țintit consecințele survenite.

În general, conform Walsh M. și coaut. (2019), relația dintre malignitate și coagulopatie este una bine documentată, dar incomplet înțeleasă. Clinicienii au încercat să cuantifice starea de hipercoagulabilitate produsă în diferite afecțiuni maligne, utilizând teste de coagulare comune, cum ar fi timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțială activată și numărul de trombocite. Însă, aceste teste se concentrează asupra unor aspecte individuale ale coagulării într-un anumit moment și din această perspectivă, ele nu au reușit să le ofere clinicienilor o imagine completă a coagulopatiei asociate cu afecțiunile maligne (MAC). Testele vâscoelastice (VET), cum ar fi tromboelastografia (TEG) și tromboelastometria rotațională (ROTEM) au avantajul de a furniza informații legate de efectele cumulative ale factorilor de coagulare

plasmatică, ale trombocitelor, endoteliocitelor, leucocitelor în timpul tuturor etapelor proceselor de coagulare și fibrinolitice [312].

Următorul set de parametri testat se referă la bilanțul hidro-electrolitic și funcția renală, care este în relație directă cu rata de mortalitate postoperatorie. Tabelul 7.5 compară valorile unor parametri relevanți pentru bilanțul hidro-electrolitic între seriile de pacienți care au decedat și care au fost externați după intervenția chirurgicală.

Tabelul 7.5. Compararea valorilor unor parametri asociați cu bilanțul hidric nictimeral la pacienții supraviețuitori versus decedați după intervenția chirurgicală.

Parametri	Externați (n=84)	Decedați (n=11)	t	p
Ureea, mmol/L	5,7 (5,2 – 6,2)	6,7 (4,0 – 9,3)	1,215	0,2276
Creatinina, μmol/L	86,0 (78,3 – 93,8)	92,3 (37,6 – 147,0)	0,4552	0,6501
Volum perfuzat intraoperator, mL	2738 (2480 – 2996)	2827 (2045 – 3609)	0,2338	0,8156
Volum perfuzat 24 ore postoperator, mL	2249 (2101 – 2397)	2387 (1725 – 3048)	0,5645	0,5739
Diureza intraoperatorie, mL	343,4 (308,9 – 377,9)	386,4 (288,9 – 483,8)	0,8585	0,3929
Diureza 24 ore postoperatorii, mL	2105 (1931 – 2279)	1189 (593,9 – 1784)	3,316	<b>0,0013</b>

**Notă:** test statistic aplicat – t-Student bicaudal nepereche.

Ureea (sau, recalculat, azotul ureei) este un parametru care reflectă relația dintre funcția renală, metabolismul proteic și statutul nutrițional al pacientului. Chiar dacă este un parametru biochimic extrem de comun, este un predictor destul de exact al decesului precoce la pacienții cu cancer pulmonar microcelular – conform studiilor lui Winter M. (2008) – cu un OR de 11,8 (p=0,03) [313]. Indexat, azotul ureei în raport cu albumina (BUN/A = BAR) devine un marker destul de fiabil în predicția mortalității intraspitalicești pentru numeroase condiții patologice: sepsis (HR=1,42; 95%CI: 1,3 – 1,55) [314], disecție de aortă (OR=1,41; 95%CI: 1,01 – 1,97), p=0,040 [315], BPOC (HR=2,1; 95%CI: 1,38 – 3,20; p=0,001) [316].

Alte studii (de ex., Dumitriu-Carcoana A., 2023) nu au găsit asociere dintre nivelele sporite ale azotului ureei plasmaticice raportat la albumină și predicția mortalității după chirurgia robotică a cancerului pulmonar nonmicrocelular [317].

În studiul propriu, 10% dintre pacienți au avut o uree supranormală, dintre care, 3% - crescută clinic semnificativ. Doi pacienți din cei 11 decedați (18,2%) și 5 din 84 de supraviețuitori (6,0%) au avut o uree peste 9,0 mmol/L, însă acest fapt nu demonstrează

asocierea cu mortalitatea postoperatorie ( $\chi^2=2,13$ ;  $p=0,1443$ ). În orice caz, sunt necesare studii multicentrice suplimentare, care să cerceteze relația dintre uree, azotul ureei, albumină și proteina generală cu mortalitatea postoperatorie și speranța de viață după tratament chirurgical, în funcție de diferite covariabile, pentru a putea enunța o concluzie definitivă.

Creatininemia în contextul maladiilor oncologice are o dublă semnificație: nivelul ei sporit indică la o insuficiență renală, iar nivelul ei subnormal este asociată cu cașexia musculară. Fiind un indicator extrem de răspândit, creatininemia ar putea fi evaluată în calitate de biomarker pentru anumite rezultate postoperatorii. Datele disponibile către ziua de azi sunt insuficiente pentru a trasa anumite concluzii, însă unii cercetători (Thongprayoon C., 2017; dasNeves W., 2021) au raportat rate de mortalitate sporită în rândul pacienților cu cancer [318, 319].

În studiul propriu, 5/84 (6%) dintre supraviețuitori au avut o creatininemie inferioară 60  $\mu\text{mol/L}$ , iar din rândul pacienților care au decedat – 4/11 (36,4%),  $\chi^2=10,5$ ;  $p=0,0012$ . Acest fapt devine una dintre constatările majore ale studiului din cadrul tezei, deoarece s-a constatat că un nivel de creatinină plasmatică inferior la 60  $\mu\text{mol/L}$  este asociat cu un RR=6,11 (OR=9,03) de deces postoperator, comparativ cu pacienții care au avut un nivel normal al creatininei.

Datele obținute relatează că încărcarea volemică perioperatorie nu a prezentat diferențe statistice semnificative între pacienții cu cancer bronhopulmonar care au decedat versus cei care au supraviețuit după intervenția chirurgicală (tabelul 7.5), cu toate că literatura de specialitate a demonstrat că regimul restrictiv de repleție volemică este asociat cu o rată de supraviețuire mai înaltă după chirurgia plămânului și la pacienții cu afecțiuni pulmonare acute (ARDS, pneumonie) sau cronice (BPOC). Recomandarea practică, care derivă de aici, este menținerea unui aport hidric minim necesar atât intraoperator, cât și postoperator, cu trecerea cât mai devreme de la administrarea intravenoasă la cea perorală de lichide.

În schimb, diureza redusă în perioada postoperatorie a fost asociată cu o mortalitate sporită postoperatorie: un volum urinar sub 1000 mL în primele 24 de ore postoperatoriu a fost asociat cu o mortalitate sporită semnificativă (RR=4,7; OR=7,5;  $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,0072$ ). Parametrul respectiv este o dovadă că chiar dacă se efectuează o evaluare preoperatorie minuțioasă a pacientului, cu stratificarea riscurilor de mortalitate postoperatorie sau reducere a speranței la viață după intervenția chirurgicală, unele riscuri se materializează și la o zi după intervenția chirurgicală, impunând corecții pe parcurs în modelele predictive.

Datele lui Cardinale D. *et al.* (2018) demonstrează o asociere proporțională dintre volumul rezecției pulmonare și incidența leziunii pulmonare acute postoperatorii pe un lot de 2179 pacienți cu cancer pulmonar operați, în care, 222 (10%) au făcut disfuncție renală postoperatorie. Din păcate, identificarea precoce în condiții clinice a leziunii renale subclinice este dificilă, deseori întârziată, chiar dacă este bazată pe nivelurile de creatinină din sânge [320].

#### 7.4. Analiza rezultatelor postoperatorii la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat prin prisma stadiului maladiei și Indexului de Comorbiditate Charlson

Deoarece comorbiditățile pacientului joacă un rol foarte important în decizia operabilității cazului după îndeplinirea criteriilor de rezectabilitate a tumorii, este rațional de a privi rezultatele postoperatorii din perspectiva indexului de comorbiditate Charlson (ICC), care poate fi separat în 2 categorii majore, importante din punct de vedere clinic: comorbidități cu impact nesemnificativ asupra stării generale a organismului (ICC=0-4 puncte) și comorbidități cu impact semnificativ asupra stării generale a organismului (ICC  $5 \leq$  puncte). Deoarece limita superioară a ICC depășește criteriile de operabilitate, în lucrarea de față s-a evaluat diapazonul ICC de 5-12 puncte, ca reprezentând categoria pacientului cu comorbidități severe.

Tabelul 7.6 prezintă rezultatele comparative, în funcție de stadiul maladiei, scorul Charlson, scorul Th-RCRI și MET.

Tabelul 7.6. **Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și indexul comorbidităților Charlson versus vârstă, sex, MET și clasa Th-RCRI.**

Parametri de comparare	Stadiu I-II CCI 0-4 p. (n=38)	Stadiul I-II CCI 5≤ p. (n=17)	Stadiu IIIA CCI 0-4 p. (n=22)	Stadiul IIIA CCI 5≤ p. (n=17)	p
Vârsta, ani	57,0 (52,0 – 62,0)	62,7 (59,7 – 65,6)	58,7 (54,2 – 63,2)	61,6 (56,6 – 66,7)	0,0001
Repartizare pe sexe	B: 15 (39,5%) F: 23 (60,5%)	B: 13 (76,5%) F: 5 (23,5%)	B: 18 (81,8%) F: 4 (18,2%)	B: 12 (70,6%) F: 5 (29,4%)	0,0045
Echivalentul metabolic <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MET 4-6</li> <li>▪ MET 7-10</li> </ul>	21 (55,2%) 17 (44,8%)	14 (82,4%) 3 (17,6%)	20 (90,9%) 2 (9,1%)	12 (70,6%) 5 (29,4%)	0,0192
Scorul Th-RCRI <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ clasa A</li> <li>▪ clasa B</li> </ul>	22 (57,9%) 16 (42,1%)	17 (100,0%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 22 (100,0%)	17 (100,0%) 0 (0,0%)	0,0001

**Notă:** test statistic aplicat – Mantel-Haenszel pentru tendințe lineare.

Odată cu vârsta, populația „acumulează” comorbidități, în timp ce cancerul bronhopulmonar progresează rapid de la un stadiu incipient la unul avansat. Din acest motiv, diferențele de vârstă sunt statistic semnificativ diferite (diferența mediilor de vârstă fiind de 2,9 – 5,7 ani) între categoriile cu CCI 0-4 puncte versus CCI 5-12 puncte. Stadiul I-II al maladiei corepunde unei populații mai tinere, fără comorbidități sau cu comorbidități minore; din acest motiv, raportul pe sexe dintre bărbați și femei fiind, aici, de 0,65:1; odată cu înaintarea în vârstă, coraportul pe sexe al bolnavilor de cancer bronhopulmonar se modifică net în favoarea sexului masculin (2,4:1 până la 4,5:1). Tendințe similare manifestă indicatorul echivalentului metabolic (MET).



Un fapt interesant este că scorul Th-RCRI nu corelează cu scorul CCI, chiar dacă este vorba de un pacient afectat de o maladie oncologică cu sau fără comorbidități. Explicația este că în aceste scoruri integrate (CCI și Th-RCRI) intră parametri unici diferiți și, respectiv, nu există o relație de colineritate dintre ele. Concluzia este că aceste scoruri sunt ambele utile și necesare a fi utilizate în evaluarea preoperatorie a pacientului, deoarece se completează unul pe celălalt în capacitatea de discriminare a pacientului cu rezultate negative ale tratamentului chirurgical (deces, durate de spitalizare, speranță de viață etc.).

În mod similar, tabelul 7.7 prezintă diferențele dintre parametrii de durată din cadrul studiului, în funcție de stadiul maladiei și Indexul de Comorbiditate Charlson.

**Tabelul 7.7. Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și Indexul Comorbidităților Charlson pentru unii parametri de durată și rată de complicații postoperatorii.**

<b>Parametri de comparare</b>	<b>Stadiu I-II CCI 0-4 p. (n=38)</b>	<b>Stadiul I-II CCI 5≤ p. (n=17)</b>	<b>Stadiu IIIA CCI 0-4 p. (n=22)</b>	<b>Stadiul IIIA CCI 5≤ p. (n=17)</b>	<b>p</b>
Durata intervenției, min	153,6 (139,6 – 167,7)	173,5 (153,5 – 193,6)	168,6 (157,1 – 180,2)	157,2 (134,7 – 179,7)	0,2538
Durata anesteziei, min	196,5 (181,3 – 211,6)	226,0 (207,0 – 245,0)	221,1 (205,4 – 236,9)	204,7 (180,0 – 229,4)	0,0499
Durata internării UTI, ore	32,3 (20,8 – 43,8)	68,2 (3,0 – 133,4)	56,9 (29,3 – 84,5)	41,3 (14,4 – 68,1)	0,2881
Durata VAP postop., min	227 (165 – 289)	496 (169 – 823)	654 (268 – 1039)	535 (289 – 781)	0,0113
Durata spitalizării, zile	12,5 (10,6 – 14,5)	18,4 (12,5 – 24,3)	15,2 (12,4 – 18,0)	16,3 (8,3 – 24,3)	0,0001
Reinternare în UTI, %	1 (2,7%)	3 (17,7%)	4 (18,2%)	2 (11,8%)	0,2862
Complicații postoperatorii, %	1 (2,7%)	4 (23,5%)	9 (40,9%)	7 (41,2%)	0,0149
Rata de deces postop, %	0 (0,0%)	2 (11,8%)	4 (18,2%)	5 (29,4%)	0,0397

**Notă:** test statistic aplicat pentru seriile de date de tip continuu – ANOVA cu post-testul Dunett T3; pentru seriile de date de tip categorial, aplicat testul Mantel-Haenszel pentru tendințe lineare. Datele sunt prezentate drept medie și 95%CI.

Durata intervenției a fost similară între subseriile de pacienți comparate, ceea ce înseamnă că din punct de vedere tehnic, intervențiile au fost similare, odată ce au îndeplinit criteriile de rezectabilitate ale tumorii. Durata anesteziei a fost, însă, mai mare, în mare parte, din cauza comorbidităților sau amplitudinii intervenției chirurgicale (monitorizare intraoperatorie mai

complexă, condiții tehnice de realizare a blocurilor interfasciale ecoghidate, după caz sau variabilitatea farmacodinamică interindividuală a anesteziei la pacienți.

Se distinge în mod clar recuperarea rapidă postoperatorie a pacienților în stadiul I-II a maladii, fără comorbidități severe, fără cazuri de deces postoperatoriu și cu o rată de complicații semnificativ mai redusă decât celelalte serii de cazuri (tabelul 7.7). De asemenea, se observă amplificarea reciprocă a efectelor nocive ale stadiului IIIA al maladii și a comorbidităților pacientului asupra recuperării postoperatorii (creșterea semnificativă a duratei de ventilare pulmonară artificială postoperatorie, a duratei de spitalizare, a ratei de complicații postoperatorii și cele a mortalității). De notat că durata spitalizării a fost mai lungă la pacienții cu stadiul I-II a maladii și comorbidități severe (ICC=5-12 puncte) față de pacienții cu stadiul IIIA și același scor ICC de 5-12 puncte; explicația este în rata sporită de deces postoperator a pacienților din această ultimă serie (29,4%), ceea ce a dus, inevitabil, la reducerea duratei de spitalizare.

Tabelul 7.8 prezintă rezultatele comparative ale parametrilor asociați cu hemostaza în funcție de indexul comorbidităților Charlson și stadiul maladii.

**Tabelul 7.8. Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladii și indexul comorbidităților Charlson pentru unii parametri asociați cu hemostaza.**

Parametri de comparare	Stadiu I-II CCI 0-4 p. (n=38)	Stadiul I-II CCI 5≤ p. (n=17)	Stadiu IIIA CCI 0-4 p. (n=22)	Stadiul IIIA CCI 5≤ p. (n=17)	p
Fibrinogen, g/L	4,8 (2,9 – 6,2)	4,3 (3,6 – 5,1)	3,9 (3,2 – 4,6)	4,9 (2,8 – 7,0)	0,6288
Hemoragie intraop., mL	370 (271 – 470)	496 (169 – 823)	736 (392 – 1079)	739 (400 – 1079)	0,0169
Eliminări pe dren 24 h, mL	322 (217 – 427)	377 (200 – 553)	356 (189 – 523)	785 (429 – 1140)	0,0326
Caz hemoragie masivă, %	0 (0,0%)	3 (17,7%)	7 (31,8%)	5 (29,4%)	0,049

**Notă:** test statistic aplicat pentru seriile de date de tip continuu – ANOVA cu post-testul Dunett T3; pentru seriile de date de tip categorial, aplicat testul Mantel-Haenszel pentru tendințe lineare. Datele sunt prezentate drept medie și 95%CI.

Ceea ce se observă referitor la sângerarea intraoperatorie și elinimările hemoragice din drenuri în primele 24 de ore postoperatorii este creșterea semnificativă a volumului de sânge pierdut odată cu avansarea în stadiu al tumorii, dar și al Indexului de Comorbiditate Charlson. Dintre cei 7 pacienți cu sângerare masivă din cei 22 ai seriei cu stadiu IIIA și scor CCI 0-4 puncte, 4 au primit acid tranexamic intraoperator; din cei restul 15 pacienți fără hemoragie masivă, au primit acid tranexamic 8. Din seria pacienților cu stadiul IIIA și scor CCI peste 5

puncte, din cele 5 cazuri cu hemoragie masivă, 1 primise acid tranexamic intraoperator, iar din cei 10 pacienți fără hemoragie masivă, au primit acid tranexamic 4. Concluzia este că la pacienții cu cancer bronhopulmonar stadiul IIIA și risc anestezico-chirurgical avansat, acidul tranexamic administrat intraoperator cu scop de a diminua fibrinoliza, respectiv, volumul hemoragiei intraoperatorii și postoperatorii nu a demonstrat eficiența scontată ( $\chi^2=0,06$ ;  $p=0,8004$ ). Aici se conturează două situații: (1) excluderea cauzei hemoragiei chirurgicale, care nu se controlează medicamentos; (2) lipsa capacității diagnostice a testelor clasice de hemostază a cauzei exacte de sângerare (fibrinogenul, în acest sens, fiind în limite normale). Recomandarea care derivă de aici este necesitatea utilizării testelor ciscoelastice de diagnostic intraoperator al tulburărilor de hemostază (ex: TEG, ROTEM), cu aplicarea terapiei țintite de corecție.

Tabelul 7.9 prezintă valorile unor parametri spirometrici preoperatori, ai volumului rezecției pulmonare efectuate și a presiunii în artera pulmonară preoperatorie la pacienții cu cancer bronhopulmonar operați, în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson. Din acest punct de vedere, se prezintă situația evidentă că pacienții cu stadioul I-II ai maladiei beneficiază de o amploare mai redusă a intervenției, iar cei cu stadiul IIIA – o intervenție majoră, pe fundal de comorbidități importante.

**Tabelul 7.9. Rezultatele comparative în funcție de stadiul maladiei și indexul comorbidităților Charlson pentru unii parametri asociați cu sistemul respirator.**

Parametri de comparare	Stadiu I-II CCI 0-4 p. (n=38)	Stadiul I-II CCI 5≤ p. (n=17)	Stadiu IIIA CCI 0-4 p. (n=22)	Stadiul IIIA CCI 5≤ p. (n=17)	p
Volumul rezecției, %					
• 0-15%	23 (57,9%)	15 (88,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0000
• 15-30%	9 (23,7%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
• 30-50%	7 (18,4%)	0 (0,0%)	13 (59,1%)	7 (41,2%)	
• 50-75%	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (40,9%)	10 (58,8%)	
FEV1 preoperatoriu	2,5 (2,0 – 3,2)	2,2 (1,4 – 3,0)	2,4 (1,9 – 3,0)	2,7 (2,0 – 3,4)	0,7002
FVC preoperatoriu	2,9 (2,3 – 3,4)	2,8 (1,9 – 3,6)	3,1 (2,5 – 3,7)	3,4 (2,5 – 4,2)	0,5962
FEVS preoperatoriu	57,9 (54,7 – 61,1)	54,4 (50,5 – 58,3)	56,1 (53,3 – 58,9)	56,1 (52,2 – 60,0)	0,8260
PSAP preoperatoriu, mm Hg	25,6 (22,3 – 28,9)	26,0 (22,0 – 29,7)	23,2 (16,7 – 29,7)	23,7 (20,1 – 27,3)	0,6615

**Notă:** test statistic aplicat pentru seriile de date de tip continuu – ANOVA cu post-testul Dunett T3; pentru seriile de date de tip categorial, aplicat testul Mantel-Haenszel pentru tendințe lineare. Datele sunt prezentate drept medie și 95%CI.

Aceste rezultate reiterează necesitatea screeningului cancerului pulmonar și diagnosticarea maladiei la stadii precoce de dezvoltare. Datele spirometrice preoperatorii și cele ale presiunii în artera pulmonară nu au variat statistic semnificativ între seriile de date la momentul evaluării preoperatorii.

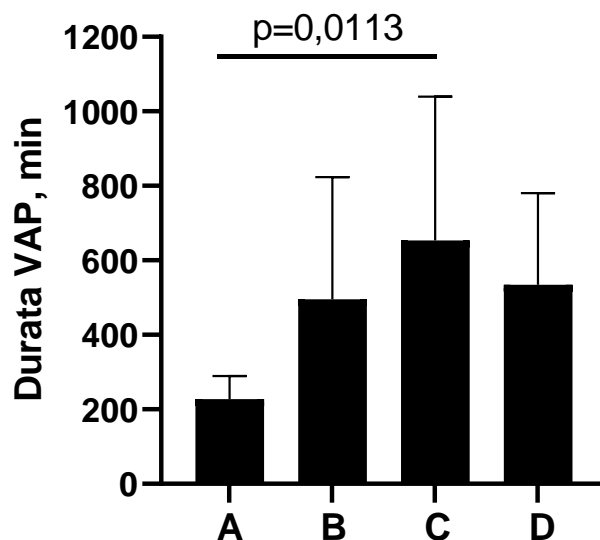


Figura 7.7. Durata ventilării artificiale postoperatorii în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.

**Notă:** A – stadiul I-II și CCI 0-4 puncte; B – stadiul I-II și CCI 5≤ puncte; C – stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte; D – stadiul IIIA și CCI 5≤ puncte. Teste statistice aplicate: Welch ANOVA pentru varianțe inegale, cu post-testul Dunett T3.

Figura 7.7 prezintă duratele de ventilare pulmonară artificială după intervenția chirurgicală în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson. Cea mai scurtă durată a reluării autonomiei respiratorii au avut-o, în mod firesc, pacienții din seria A (stadiul I-II al maladiei și scorul CCI 0-4 puncte):  $227 \pm 163$  (95% CI: 165 – 289) minute.

Pacienții din grupul B (stadiul I-II al maladiei, scorul ICC 5-12 puncte) au avut o revenire mai lentă la autonomia respiratorie după intervenția chirurgicală din cauza influenței generale a comorbidităților asupra funcțiilor vitale ale organismului:  $496 \pm 637$  (95% CI: 169 – 823) minute. Cea mai lentă recuperare respiratorie au avut-o pacienții din grupul C (stadiul IIIA al maladiei și scor ICC de 0-4 puncte) –  $654 \pm 867$  (95% CI: 268 – 1039) de minute, în mare parte cauzată de amploarea mai mare a rezecției pulmonare (bilobectomie, pneumonectomie).

Cei mai gravi pacienți, din grupul D (stadiul IIIA al maladiei și scor ICC de 5-12 puncte) au avut o durată de ventilare pulmonară artificială mai scurtă decât pacienții din grupul C, fenomen explicat prin eșecul revenirii la autonomia respiratorie a unei proporții înalte de pacienți, care au decedat și au redus, astfel, din media parametrului respectiv de durată:  $535 \pm 462$  (95% CI: 289 – 781) minute.

Privită prin aceeași prismă, cantitatea eliminărilor pr drenuri în primele 24 de ore postoperatorii a fost semnificativ mai mare la pacienții din grupul D (figura 7.8). Pe lângă influența tumorii propriu-zisă asupra hemostazei, o importanță majoră o are și amploarea intervenției chirurgicale dar, se vede că aceasta este mai mică decât o are comorbiditățile pacientului asupra coagulării (prin compararea înălțimilor coloanelor care reprezintă datele seriei A, B, C de pacienți, cu diferențe nesemnificative între ele).

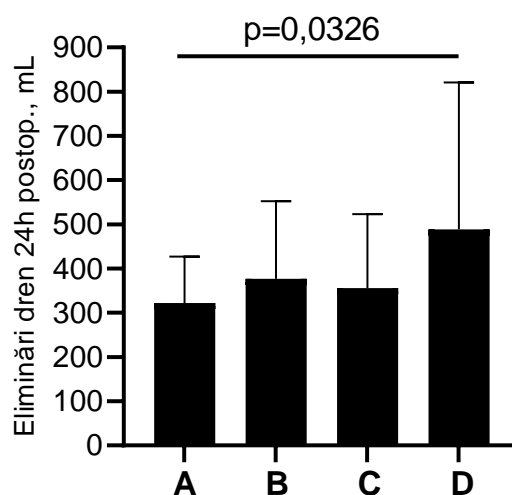


Figura 7.8. Cantitatea eliminărilor pe drenuri în primele 24 de ore postoperatorii în funcție de stadiul maladii și indexul de comorbiditate Charlson.

**Notă:** A – stadiul I-II și CCI 0-4 puncte; B – stadiul I-II și CCI 5≤ puncte; C – stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte; D – stadiul IIIA și CCI 5≤ puncte. Teste statistice aplicate: ANOVA, cu corecția Bartlett.

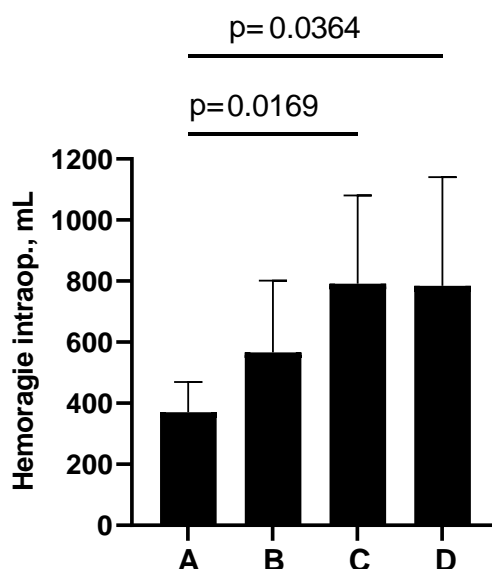


Figura 7.9. Hemoragia intraoperatorie în funcție de stadiul maladii și indexul de comorbiditate Charlson.

**Notă:** A – stadiul I-II și CCI 0-4 puncte; B – stadiul I-II și CCI 5≤ puncte; C – stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte; D – stadiul IIIA și CCI 5≤ puncte. Teste statistice aplicate: ANOVA, cu corecția Bartlett.

În mod similar, s-au comparat volumele hemoragiei intraoperatorii în funcție de stadiul maladiei și scorul ICC (figura 7.9). Cei mai mică hemoragie intraoperatorie au avut-o pacienții din grupul A (media – 370 mL), urmată de cea din grupul B de pacienți (media – 567 mL). Cele mai masive sângerări le-au prezentat pacienții din grupurile C și D (mediile lor fiind aproape identice de, respectiv, 785 mL și 791 mL).

Următorul parametru, comparat prin prisma stadiului maladiei și scorului ICC, a fost durata totală de spitalizare a pacienților (figura 7.10).

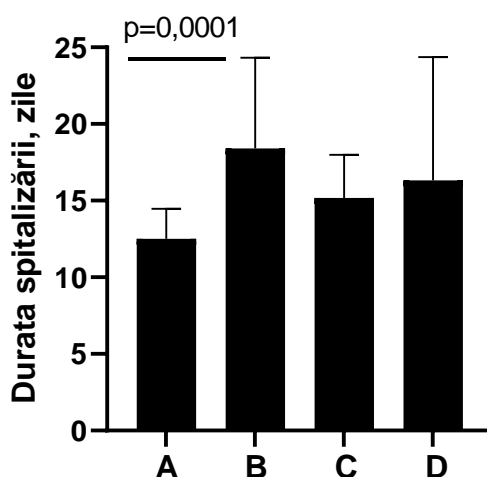


Figura 7.10. Durata totală de spitalizare în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.

**Notă:** A – stadiul I-II și CCI 0-4 puncte; B – stadiul I-II și CCI 5≤ puncte; C – stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte; D – stadiul IIIA și CCI 5≤ puncte. Teste statistice aplicate: ANOVA, cu corecția Bartlett.

Pacienții din grupul A au avut cea mai mică durată de spitalizare ( $12,5 \pm 5,5$  zile), comparativ cu celelalte grupuri; rezultatul este firesc, în condițiile lipsei comorbidităților și stadiului I-II al maladiei la seria dată de pacienți. Diferența dintre medii de 2,7 zile dintre grupul C ( $15,2 \pm 6,3$  zile de spitalizare) și grupul A indică la faptul că stadiul IIIA al cancerului bronhopulmonar crește cu aproape trei zile durata de spitalizare a unui pacient fără comorbidități, care a fost operat. Prezența comorbidităților cu impact important asupra stării generale a organismului (scor ICC peste 5 puncte) la un pacient cu cancer bronhopulmonar în stadiul I-II crește cu 5,9 zile durata de spitalizare a cazului chirurgical (grupul B,  $18,4 \pm 11,5$  zile de spitalizare). Acest impact major al maladiilor asociate asupra vitezei de recuperare postoperatorie oferă argumente forte pentru instituirea programelor de preabilitare înainte de internare pentru tratament chirurgical. Totodată, grupul D de pacienți (stadiul IIIA și ICC 5-12 puncte), care a avut o durată de spitalizare de  $16,3 \pm 15,1$  zile, a avut nevoie de un suport intensiv mai complex în

unitatea de terapie intensivă din cauza ratei mai mari de complicații postoperatorii, sângerării mai abundente prin drenaje și condiției generale mai precare a organismului.

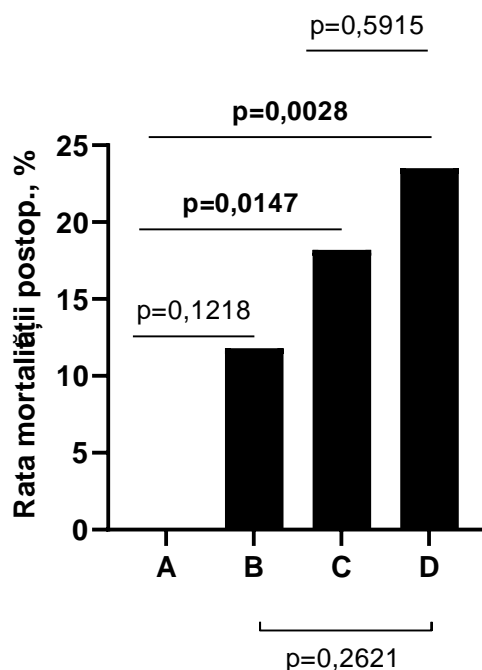


Figura 7.11. Rata mortalității postoperatorii intraspitalicești în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.

**Notă:** A – stadiul I-II și CCI 0-4 puncte; B – stadiul I-II și CCI 5≤ puncte; C – stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte; D – stadiul IIIA și CCI 5≤ puncte. Teste statistice aplicate: ANOVA, cu corecția Bartlett.

Ultimul parametru de rezultat al perioadei postoperatorii la pacienții cu cancer bronhopulmonar tratați chirurgical este rata de mortalitate (pe durata spitalizării curente), reflectat în figura 7.11. Zero mortalitate în grupul A – un argument în plus în necesitatea screeningului de cancer bronhopulmonar, cu depistarea maladiei la stadii cât mai incipiente. Pacienții din grupul B (stadiul I-II și CCI 5≤ puncte) au avut o mortalitate postoperatorie de 11,8%, cei din grupul C (stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte) – de 18,2% și cei din grupul D (stadiul IIIA și CCI 5≤ puncte) – de 23,5%. Ultimul rezultat (mortalitatea de 23,5% în grupul C face ca acest contingent de pacienți să nu fie eligibil pentru tratament chirurgical, pe viitor.

#### **7.5. Sinteză finală a rezultatelor obținute cu argumentarea criteriilor extinse de operabilitate și particularităților de conduită perioperatorie a pacienților cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat**

Tabelul 7.10 prezintă analiza individuală, caz cu caz, a deceselor postoperatorii, survenite pe durata spitalizării curente a pacientului tratat chirurgical pentru cancer bronhopulmonar prin prisma acelor parametri, cu valori de departajare identificate și argumentate în baza propriilor

date. Mozaicul de culori reflectă cât de frecvent s-a întâlnit criteriul respectiv la pacientul care a decedat: roșu – criteriu pozitiv, verde – criteriu negativ, alb – date absente pentru cazul dat.

Tabelul 7.10. Analiza cazurilor de deces postoperator al pacienților cu cancer bronhopulmonar prin prisma la diverse covariabile, identificate drept relevante pentru prognostic.

Parametri	Cazul de deces										
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11
FEV1 ≤1,7 L		Red	Green	Red			Green	Red			Red
FEV1 ≤1,5 L		Red	Green	Red			Green	Red			Red
ppoFEV1 ≤1,0 L		Red	Green	Red			Red	Red			Red
ppoFEV1 ≤1,4 L		Green	Red	Red			Red	Red			Red
Th-RCRI clasa B	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green
Charlson 5 ≤ puncte	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Red	Green	Red	Red
FVC ≤ 2 L		Green	Green	Red			Green	Red			Red
FVC ≤ 3 L		Red	Green	Red			Red	Red			Red
PAP >30 mmHg				Red			Green	Green	Red		Red
Stadiu IIIA	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green
St. I-II + CCI 0-4 p. (A)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
St. I-II + CCI 5-12 p (B)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red
St. IIIA + CCI 0-4 p (C)	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Red	Green	Green
St. IIIA + CCI 5-12 p. (D)	Red	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Green
Rezecție pulmonară 50% ≤	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green
Fibrinogen >4,5 g/L	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	White	Red	Red
Leucocite >11 G/L	Red	Green	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Green	White	Green
Leucocite >12 G/L	Red	Green	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Green	White	Green
Leucocite >15 G/L	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	White	Green
Diureză ≤1000 mL/24 h	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Reinternare UTI	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Green
Hemoragie IOP >1000 mL	Green	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Eliminare dren >500 mL/24 h	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Green	Red	Green	Green	Green
Nr. factori prezenți preoperator	5	5	5	8	3	6	7	7	3	3	7
Nr. factori prezenți la deces	7	8	8	9	1	7	8	8	1	1	8

Ceea ce se observă chiar de la început, este lipsa deceselor după intervenție chirurgicală și pe durata spitalizării curente în rândul pacienților cu stadiu I-II și fără comorbidități (rândul respectiv este inclus în tabel pentru comparare). O altă caracteristică generală este că un singur factor din lista prezentată nu a fost determinantul mortalității; a fost nevoie de o sumare a efectelor a cel puțin 3 factori preoperatori, predictivi ai mortalității (în seria pacienților decedați,



numărul lor a variat de la 3 la 8 factori diferiți). De asemenea, la fiecare pacient decedat s-a produs un eveniment sau fenomen precipitant al decesului în perioada postoperatorie (pierdere de sânge intraoperatorie sau pe dren, diureză redusă, reinternare în unitatea de terapie intensivă din diferite motive. Sângerarea masivă intraoperatorie și postoperatorie este potențial gestionabilă; cum demonstrează datele proprii, corecția tulburărilor de hemostază nu pot fi efectuate țintit, dacă sunt bazate pe testele clasice de coagulare. Respectiv, se recomandă implementarea testelor viscoelastice de hemostază, efectuate intraoperator și postoperator pentru diagnosticarea exactă a cauzelor sângerării, în special, la pacienții cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat.

Anumiți factori preoperatori au demonstrat un rol deosebit în determinarea mortalității postoperatorii la pacienții din lotul prospectiv, tratați chirurgical. În primul rând, acesta a fost stadiul IIIA al cancerului bronhopulmonar (8/11 decedați – 73%), care a necesitat intervenții ample, în special, pneumonectomie. O rezecție pulmonară de 50% și peste au avut 7/11 decedați – 64%. Comparând volumul rezecției pulmonare la pacienții supraviețuitori versus decedați, din cele 11 cazuri de deces înregistrate în lotul de 95 de pacienți operați, pe plămân drept, dintre care, 7 cazuri cu peste 50% de rezectare, 2 cazuri – cu 30 % de rezectare, 1 caz – 15% de rezectare. Cazul de deces operat pe plămânul stâng a avut o rezecție de 45%. Diferența dintre volumul pulmonar rezecat în seria de pacienți decedați ( $46\% \pm 15\%$ , extreme 15% – 60%) versus cei supraviețuitori ( $30\% \pm 16\%$ , extreme 15% – 55%) este semnificativă ( $16,3\% \pm 4,7\%$  SEM),  $p=0,0044$ .

În continuarea analizei tabelului 7.10, se observă clar că 2 scoruri specifice de gravitate au o importanță predictivă deosebită: scorul Th-RCRI (clasa B) – 9/11 (82%) și CCI  $5 \leq$  puncte – 6/11 (55%), cu o suprapunere (l. engl. *overlap*) de 4 (36%) pacienți între scoruri. Respectiv, aceste 2 scoruri sunt indispensabile în cadrul evaluării preoperatorie a pacientului cu cancer bronhopulmonar și permite delimitarea clară a pacienților cu risc anestezico-chirurgical sporit.

Din spectrul testelor spirometrice preoperatorii, s-au selectat două: volumul forțat expirator pe secundă (FEV1) și ppoFEV1 (estimarea valorii ipotetice a FEV1 postoperator, după scăderea volumului pulmonar, dat de segmentele pulmonare înlăturate). Ultimul depinde, în special, de valoarea preoperatorie a FEV1 și stadiul maladiei, care determină direct volumul rezecției pulmonare necesare. Din cele 2 valori testate ale FEV1 (1,5 L/min – valoarea clasică a volumului expirator forțat pe secundă, mai jos de care crește exponențial rata mortalității postoperatorii în chirurgia noncardiacă și cea de 1,7 L/min – identificată și argumentată în baza datelor propriului studiu), mai potrivită, în opinie proprie, pentru pacienții cu cancer bronhopulmonar.

Astfel, 4/11 (36%) dintre pacienții care au decedat, au îndeplinit criteriul  $FEV1 \leq 1,5$  L și  $FEV1 \leq 1,7$  L, ei fiind unii și aceeași în toate cazurile. Dacă, însă, recalculăm datele în baza

pacienților decedați la care li s-a efectuat spirometria preoperator, atunci rata pacienților decedați cu un FEV1  $\leq 1,7$  L se ridică la 83%.

O abordare similară a avut-o parametrul spirometric Capacitatea Vitală Forțată (FVC). Dintre valorile FVC de 2 L și 3L, cea mai potrivită pentru pacienții cu cancer bronhopulmonar este cea de 3L, care a fost obținută pe baza propriilor date, deoarece prezintă exact aceleași caracteristici predictive ca și FEV1 (tabelul 7.10). Însă, deoarece FEV1 este un parametru legat direct de ppoFEV1 (respectiv, de volumul rezecției pulmonare) și că este menționat în numeroase surse din literatura de specialitate, recomandarea este bazarea deciziei clinice pe datele FEV1 preoperatorii.

Nu în ultimul rând, o atenție sporită au prezentat-o parametrii de laborator *leucocitele* (cu valoarea de departajare identificată și argumentată de  $11,0 \leq G/L$ ) și *fibrinogenul* (cu valoarea de departajare identificată și argumentată de  $4,5 \leq g/L$ ). Cu toate că acești parametri au fost „pozitivi” la 40% dintre pacienții decedați, cu un risc de mortalitate independent  $RR=2,14$  ( $OR=2,43$ );  $\chi^2=1,75$ ;  $p=0,1853$  (pentru fibrinogen  $4,5 \leq g/L$ ) și  $RR=1,6$  ( $OR=1,7$ );  $\chi^2=0,65$ ;  $p=0,4209$  (pentru leucocite peste  $11,0 G/L$ ), eu nu pot reprezenta criterii primare de neoperabilitate în evaluarea preoperatorie a pacienților, ci trebuie luați în contextul clinic concret și al prezenței celorlalți factori (criterii de operabilitate) stabiliți. Însă, fibrinogenul și leucocitele ar trebui să fie luate, neapărat, în considerație pentru pronosticul pe termen lung – durata estimată de supraviețuire sau rata de supraviețuire la 2,2 sau 5 ani.

Odată trecută în revistă și discutată relevanța clinică sau prognostică a parametrilor individuali, cu valori departajare exacte, importante din punct de vedere decizional, următorul pas a fost identificarea și descrierea statistică a gradului de corelare dintre parametrii individuali.

Astfel, în continuare sunt prezentate corelările identificate și relevante clinic, cu grad de corelare cel puțin mediu ( $r \geq \pm 0,30$ ) și semnificative din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ). Au fost excluși din menționare parametrii colineari (de ex., relația dintre nr. eritrocite și hemoglobină, sau volumul hemoragiei și volumul perfuzat intravenos).

Au fost analizate, deci, 181 de corelări dintre 19 parametri unici diferiți: vârstă (ani), volum de plămân rezectat (%), hemoglobină (g/L), eritrocite (T/L), hematocrit (%), trombocite (G/L), leucocite (G/L), uree (mmol/L), creatinină ( $\mu\text{mol/L}$ ), INR, TTPA (sec), fibrinogen (g/L), volum perfuzat intraoperator (mL), diureză intraoperatorie (mL), hemoragie intraoperatorie (mL), durată de internare în unitatea de terapie intensivă (ore), durata ventilării pulmonare artificiale după intervenția chirurgicală (min), volumul perfuziei intravenoase în primele 24 de ore postoperatorii (mL), diureză primele 24 de ore postoperatorii (mL), durata de spitalizare (zile).

Au fost considerate relevante pentru menționare și recomandare următoarele corelări:

- vârsta pacientului cu reducerea volumului de perfuzie în primele 24 de ore postoperatoriu ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,0042$ ) și diureza în primele 24 de ore postoperatoriu ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,0016$ );
- volumul plămânului resectat (%) cu hemoragia intraoperatorie (mL) ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,0001$ );
- număr de leucocite (G/L) și hemoglobină (g/L) ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,0046$ );
- hematocrit (%) și creatinină ( $\mu\text{mol/L}$ ) ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,0015$ );
- uree (mmol/L) și creatinină ( $\mu\text{mol/L}$ ) ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,0001$ );
- fibrinogen (g/L) și zile de spitalizare (zile) ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,0006$ );
- hemoragie intraoperatorie (mL) și durata VAP postoperatorii (min) ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,0079$ );
- volumul perfuzat intravenos primele 24 de ore postoperatoriu (mL) și numărul de zile de spitalizare (zile) ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,0025$ ).

În aceeași ordine de idei, figura 7.12 prezintă corelările dintre scorurile de gravitate, menționate în teză și rata de deces postoperatoriu (survenit pe durata spitalizării curente). Tabelul 7.11 indică semnificația statistică a corelărilor din figura 7.12.

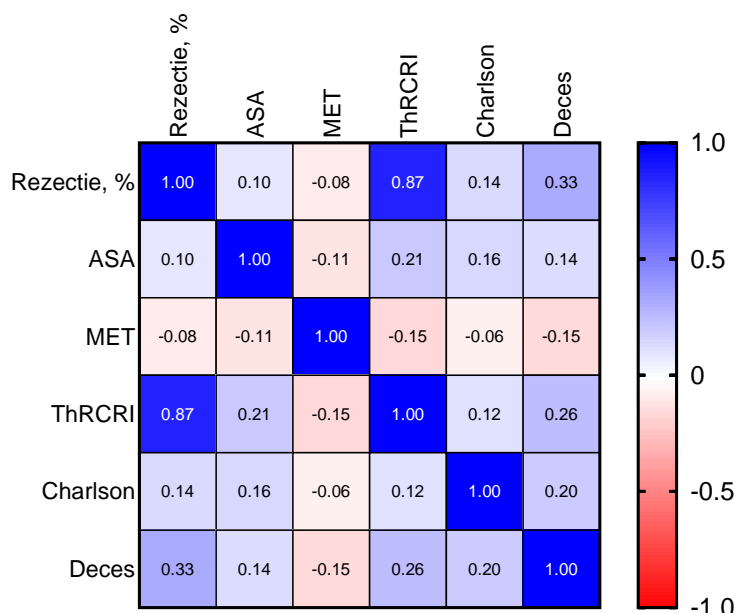


Figura 7.12. Matricea de corelare Spearman (test neparametric) dintre procentul rezecției pulmonare, scorurile de gravitate utilizate și decesul persoanei în perioada postoperatorie.

Tabelul 7.11. Matricea semnificației statistice a corelărilor Spearman din Figura 7.12.

	Rezeție, %	ASA	MET	ThRCRI	Charlson	Deces
Rezeție, %		0,360	0,440	<b>0,0001</b>	0,172	<b>0,001</b>
ASA	0,360		0,290	<b>0,040</b>	0,132	0,187
MET	0,440	0,290		0,139	0,564	0,154
ThRCRI	<b>0,0001</b>	<b>0,041</b>	0,139		0,249	<b>0,012</b>
Charlson	0,172	0,132	0,564	0,249		<b>0,049</b>
Deces	<b>0,001</b>	0,187	0,154	<b>0,011</b>	<b>0,049</b>	

Cu toate că mai multe combinații de parametri ( $n=5$ ) au prezentat semnificație statistică ( $p<0,05$ ), doar două dintre ele sunt relevante din punct de vedere clinic ( $r_{Spearman} \geq 0,3$ ): volumul rezecției pulmonare corelează foarte strâns cu scorul Th-RCRI ( $r_{Spearman} = 0,87$ ;  $p=0,0001$ ) și mediu – cu rata de deces postoperator ( $r_{Spearman} = 0,33$ ;  $p=0,001$ ). În schimb, scorul Th-RCRI corelează slab cu rata de deces postoperator ( $r_{Spearman} = 0,26$ ;  $p=0,012$ ). Restul combinațiilor nu prezintă vreun interes practic.

Un ultim pas analitic referitor la posibilitatea predicției decesului postoperator, este construirea curbei ROC (figura 7.13) în baza câtorva criterii pozitive: ASA III + MET 4-6 p. + Th-RCRI (clasa B) + ICC  $5 \leq$  puncte, oferă o putere predictivă pozitivă de 90% și o putere predictivă negativă pentru decesul postoperator de 50%. Aparent, o asemenea combinație de factori face cazul respectiv a fi considerat inoperabil.

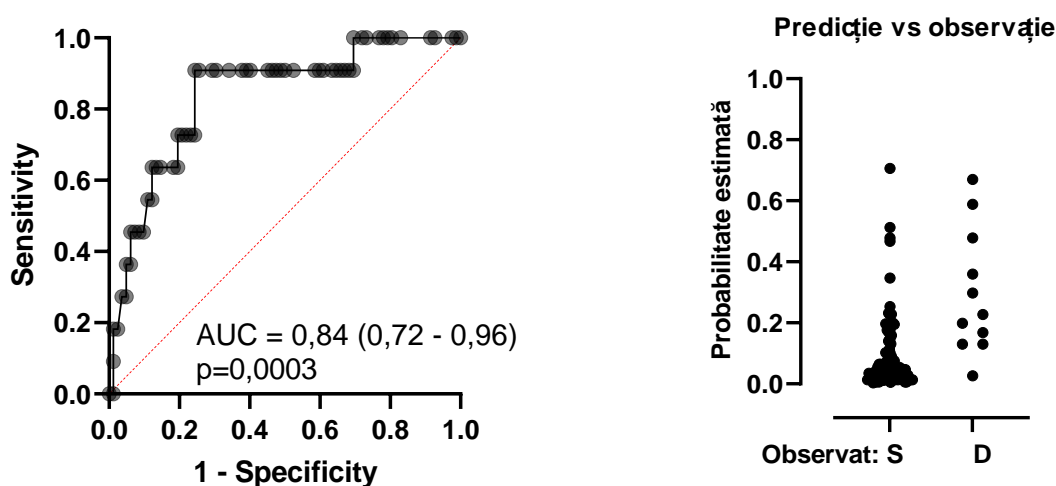


Figura 7.13. Curba ROC a capacității predictive a decesului postoperator, bazat pe valorile scorurilor ThRCRI, Charlson și procentul de rezecție pulmonară.

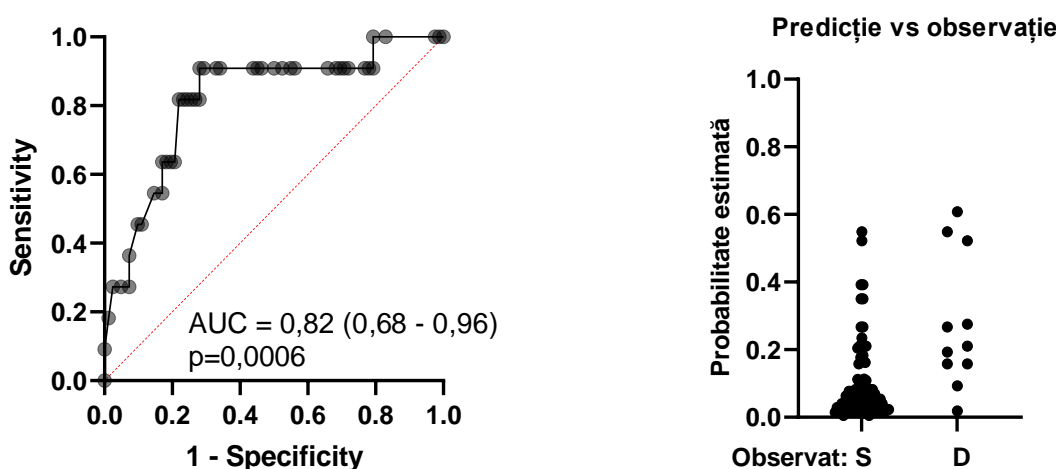


Figura 7.14. Curba ROC a capacității predictive a decesului postoperator, bazat pe valorile scorurilor de gravitate ThRCRI, Charlson și procentul de rezecție pulmonară.

Totuși, testarea colinearității parametrilor respectivi elimină MET și ASA din modelul predictiv elaborat, iar rezultatele obținute pot fi interpretate din perspectiva opusă (figura 7.14). În asemenea configurație, procentul de rezecție pulmonară + scorul Th-RCRI (clasa B) + indexul de comorbiditate Charlson peste 5 puncte oferă o putere predictivă pozitivă pentru deces de 60% și o putere predictivă de 91% pentru rezultatul de deces postoperator.

În concluzie, următorii factori preoperatori cu valorile de departajare respective vor intra în componența arborelui decizional pentru stabilirea operabilității sau neoperabilității cazului:

- (1) stadiul IIIA al maladiei;
- (2) procentul de rezecție pulmonară peste 50%;
- (3)  $FEV1 \leq 1,7$  L;
- (4)  $ppoFEV1 \leq 1,4$  L;
- (5)  $PAP 30 \leq$  mmHg;
- (6) indexul de comorbiditate Charlson  $5 \leq$  puncte;
- (7) scorul Th-RCRI clasa B;

Drept factori de pronostic rezervat pentru durata de supraviețuire după intervenția chirurgicală și un argument suplimentar în eventuala contraindicare a tratamentului chirurgical pot fi considerați:

- (1) anemia preoperatorie  $\leq 100$  g/L;
- (2) leucocitele preoperatorii, în lipsa infecției:  $11,0 \leq$  G/L;
- (3) fibrinogenul preoperatoriu:  $4,5 \leq$  g/L;

Odată cazul selectat este considerat operabil și în perioada postoperatorie se constată următoarele evenimente, atunci pronosticul pacientului pentru supraviețuirea postoperatorie (pe durata spitalizării curente) devine rezervat:

- (1) hemoragie intraoperatorie  $1000 \leq$  mL;
- (2) sângerare din dren în primele 24 de ore postoperatorii  $500 \leq$  mL;
- (3) diureză în primele 24 de ore postoperator:  $\leq 1000$  mL;
- (4) reinternare din orice motiv în UTI pe durata spitalizării curente.

Următoarele intervenții sporesc șansele unui rezultat postoperator favorabil, cu o durată de supraviețuire și, respectiv, o rată de supraviețuire la 2 ani maximal posibilă:

- (1) utilizarea tehnicilor miniminvasive de intervenție;
- (2) aplicarea suturii de plastic bronșică conform tehnicii proprii elaborată;
- (3) urmarea unui program de preabilitare înainte de intervenția chirurgicală;
- (4) corecția anemiei preoperatorii (preferabil, cu preparate de fier injectabil);
- (5) corectarea statutului nutrițional (în caz de subnutriție sau hipoalbuminemie);
- (6) administrare de acid tranexamic cu scop antifibrinolic intraoperator;

- (7) utilizarea tehnicilor viscoelastice de diagnostic al tulburărilor hemostazei;
- (8) utilizarea blocurilor ecoghidate de planuri fasciale (serratus anterior, PECS1, PECS 2 etc.) pentru analgezie intraoperatorie și continuarea analgeziei postoperatorii;
- (9) regim restrictiv de perfuzie intravenoasă, cu trecerea rapidă la administrarea orală de lichide;
- (10) mobilizare rapidă postoperatorie.

Cercetările efectuate în lucrarea de față au demonstrat că noile metode de conduită perioperatorie elaborate și propuse pentru chirurgia toracică oncologică permite extinderea criteriilor de eligibilitate a pacienților cu cancer pulmonar și risc anestezico-chirurgical avansat. Aceste criterii au fost identificate, descrise și argumentată fezabilitatea lor. Cel mai important rezultat al acestui efort a fost îndreptat spre testarea ipotezei principale din studiu – permit oare toate aceste măsuri complexe – medicale, organizaționale, logistice și financiare, să crească rezonabil de mult speranța de viață a pacientului cu cancer bronhopulmonar, în comparare cu abordarea tradițională (fără intervenție chirurgicală)? Dacă da, atunci pentru care anume categorii de pacienți? Răspunsul la întrebările date este reprezentat în figurile 7.15 și 7.16.

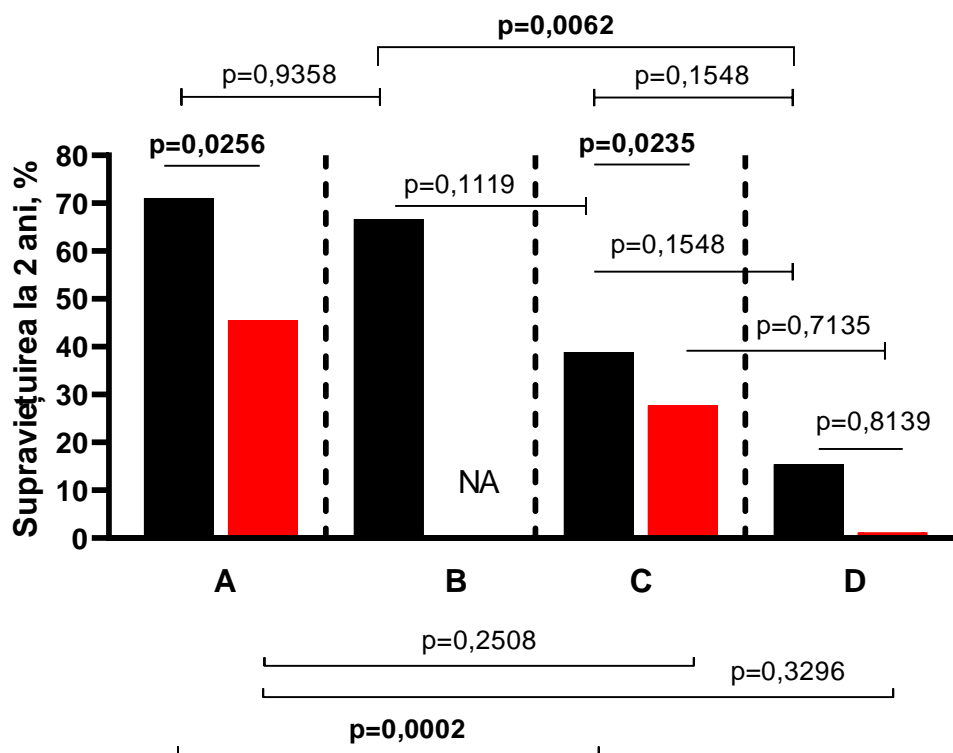


Figura 7.15. Rata comparativă de supraviețuire la 2 ani dintre abordarea inovativă propusă și abordarea tradițională, în funcție de stadiul maladiei și indexul de comorbiditate Charlson.

**Notă:** A – stadiul I-II și CCI 0-4 puncte; B – stadiul I-II și CCI 5≤ puncte; C – stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte; D – stadiul IIIA și CCI 5≤ puncte. NA – un singur pacient în această categorie, care a supraviețuit la 2 ani. Cu bold sunt indicate diferențele semnificative din punct de vedere statistic.

Figura 7.15 prezintă proporția pacienților care au supraviețuit 2 ani din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar, prin prisma stadiului maladiei și indexului de comorbiditate Charlson (comparare metoda tradițională vs. cea inovativă, chirurgicală, de tratament). Astfel, rata de supraviețuire la 2 ani din momentul stabilirii diagnosticului a fost pentru lotul prospectiv, tratat chirurgical în baza unei abordări inovative, comparativ cu lotul retrospectiv, în abordare tradițională de:

- pacienți cu CBP în stadiul I-II și CCI 0-4 puncte: 71,1% vs. 45,5% ( $p=0,0256$ );
- pacienți cu CBP în stadiul I-II și CCI peste 5 puncte: 66,7% vs. 1 caz ( $p=NA$ );
- pacienți cu CBP în stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte: 38,9% vs. 27,7% ( $p=0,0235$ );
- pacienți cu CBP în stadiul IIIA și CCI peste 5 puncte: 15,4% vs. 0,0% ( $p=0,8139$ ).

Figura 7.16 compară durata supraviețuirii (în luni) a pacienților din momentul stabilirii diagnosticului de cancer pulmonar, prin prisma stadiului maladiei și indexului de comorbiditate Charlson (comparare metoda tradițională vs. cea inovativă, chirurgicală, de tratament).

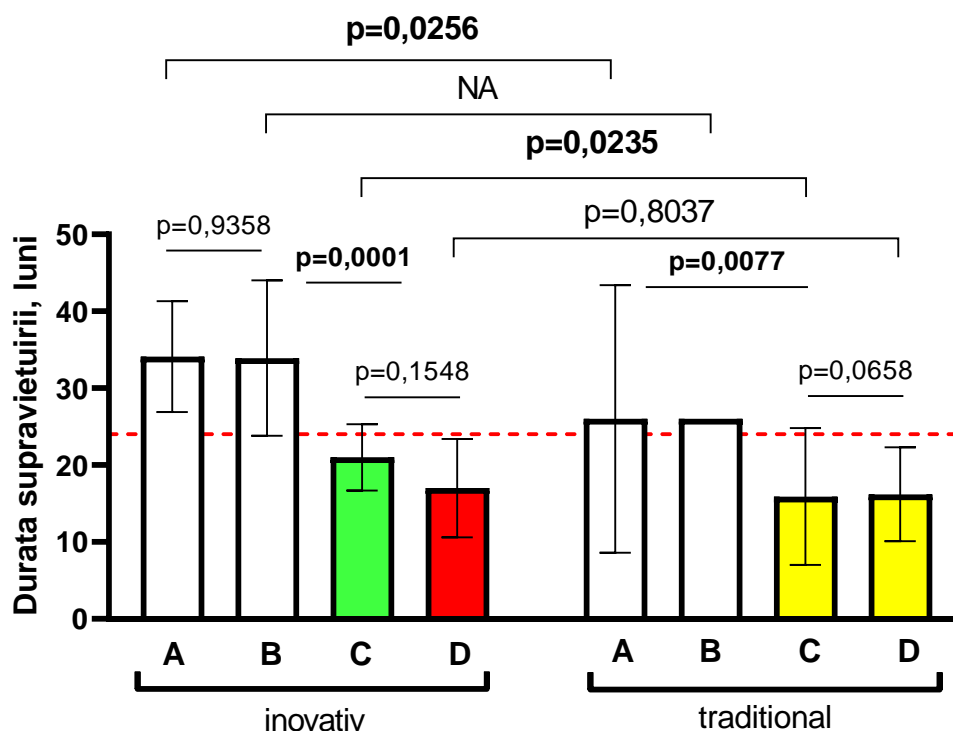


Figura 7.16. Durata comparativă de supraviețuire a pacienților dintre abordarea inovativă propusă și abordarea tradițională, în funcție de stadiul maladiei și ICC.

**Notă:** A – stadiul I-II și CCI 0-4 puncte; B – stadiul I-II și CCI  $5 \leq$  puncte; C – stadiul IIIA și CCI 0-4 puncte; D – stadiul IIIA și CCI  $5 \leq$  puncte. Verde – fezabilitatea criteriilor extinse de operabilitate; Roșu – lipsa fezabilității criteriilor extinse de operabilitate. Galben – stadii, la care abordarea tradițională se limitează la chimio sau radioterapie. NA – un singur pacient în această categorie. Aplicat testul statistic t-Student bicaudal nepereche. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Din cauza lipsei pacienților cu caracteristica „*cancer bronhopulmonar în stadiul I-II și CCI5 ≤ puncte*” în seria de date a lotului tradițional, compararea matematică exactă nu este posibilă, însă, observarea tendințelor din figura 7.15 indică în mod cert că tratamentul chirurgical, efectuat în cadrul unei abordări perioperatorii inovative multimodale, crește semnificativ rata de supraviețuire a pacienților operați comparativ cu cei neoperați în diapazonul stadiul I-III A și indexul de comorbiditate Charlson de 0-12 puncte, cu excepția pacienților în stadiul III A și indexul de comorbiditate Charlson de 5-12 puncte.

Rata de supraviețuire la 2 ani diferă semnificativ între stadiile I-II și III A în lotul tratat chirurgical, iar comorbiditățile contribuie într-o mare măsură în reducerea acestei speranțe de viață. Din acest motiv, programele de reabilitare preoperatorie, dar și cele de reabilitare postoperatorie trebuie să fie practicate, cu controlul strict al comorbidităților.

În aceeași ordine de idei, durata de supraviețuire (în luni) din momentul stabilirii diagnosticului a fost pentru lotul prospectiv, tratat chirurgical în baza unei abordări inovative, comparativ cu lotul retrospectiv, în abordare tradițională de (figura 7.16):

- pacienți cu CBP în stadiul I-II și CCI 0-4 puncte: 34,1±7,2 luni vs. 26,0±17,4 luni (p=0,0256);
- pacienți cu CBP în stadiul I-II și CCI peste 5 puncte: 33,9±10,1 luni vs. 26 luni (1 caz);
- pacienți cu CBP în stadiul III A și CCI 0-4 puncte: 21,0±4,3 luni vs. 15,9±8,9 luni (p=0,0235);
- pacienți cu CBP în stadiul III A și CCI peste 5 puncte: 17,0±6,4 luni vs. 16,2±6,1 luni (p=0,8583).

Astfel, tratamentul chirurgical, efectuat în cadrul unei abordări perioperatorii inovative multimodale, crește semnificativ durata de supraviețuire a pacienților operați comparativ cu cei neoperați în diapazonul stadiul I-III A și indexul de comorbiditate Charlson de 0-12 puncte, cu excepția pacienților în stadiul III A și indexul de comorbiditate Charlson de 5-12 puncte.



## CONCLUZII GENERALE

- 1) În ultimele decenii, morbiditatea de cancer bronhopulmonar a crescut și a întinerit semnificativ (16,6% sub 50 de ani), iar mortalitatea se menține constant pe primul loc. Doar în grupul de vârstă de 30-34 de ani, aceasta a crescut de 5 ori (de la 0,8 la 4,6 cazuri la 100.000 locuitori), în grupul de vârstă 35-39 de ani – de 3 ori (de la 4,4 la 12,5 la 100.000 locuitori) și în grupul de vârstă de 40-44 ani – de 2 ori. Cauzele imputate, pe lângă fumat, sunt mediul ambiant poluat, radonul, și particolele de asbest. Au fost diagnosticați în stadii avansate (IIIA și mai mult) 75-94% din pacienți, iar speranța de viață la 5 ani, din acest moment, este extrem de joasă (3-10%). Din varii motive, 45-75% din pacienți nu au primit niciun tratament împotriva cancerului bronhopulmonar, iar de tratament chirurgical au beneficiat doar 3-15% din pacienți.
- 2) Datele cercetărilor proprii asupra lotului retrospectiv (n=200), cu abordare terapeutică tradițională (81,5% bărbați, vârsta de 67,2±8,8 ani și 94% diagnosticați în stadiul III), arată că doar 17% din pacienți ar fi fost eligibili pentru tratament chirurgical în baza criteriilor de operabilitate existente. Peste 80% dintre pacienți au manifestat simptomatologie clinică caracteristică (astenie, hemoptizie, tuse uscată, durere toracică etc.) cancerului bronhopulmonar, iar 57% dintre ei au avut procese patologice pulmonare asociate (ex., pleurezie, atelectazie, endobronșită etc.) Comorbidități au avut cca 90% dintre pacienți, dintre care, cu impact mediu asupra stării generale – 25,5% și sever – 16,0%. Pacienții cu cancer bronhopulmonar în evoluție naturală (58,5%), sau tratat cu radioterapie (10%), chimioterapie (31,5%), fie în combinație, dar în lipsa tratamentului chirurgical, au avut o rată de supraviețuire la 2 ani de 35,0%-42,9% și o mediană a supraviețuirii de 12,0-17,6 luni, în funcție de stadiul bolii la momentul diagnosticării.
- 3) Analiza datelor lotului prospectiv (n=95), tratat chirurgical conform abordării inovative propuse (74,7% bărbați, vârsta de 59,5±10,9 ani, 41% diagnosticați în stadiul III), în 95% din cazuri au manifestat simptomatologie clinică caracteristică, iar 48,9% dintre ei au avut procese patologice pulmonare asociate. Comorbidități au avut 65,3% dintre pacienți, dintre care, cu impact mediu asupra stării generale – 9,2% și sever – 36,7%.
- 4) Analiza multilaterală a peste 200 de parametri unici a permis identificarea valorilor celor care sunt asociați cu un risc neargumentat pentru tratamentul chirurgical; astfel, au fost argumentate următoarele criterii de neoperabilitate al cancerului bronhopulmonar (stadiile I, II, IIIA): FEV1 ≤1,7L; ppoFEV1 ≤1,4 L (pentru clasa B a scorul Th-RCRI) și ppoFEV1 ≤1,0 L (pentru clasa A a scorul Th-RCRI); o PAP >30 mmHg în stadiul IIIA al cancerului bronhopulmonar; stadiul IIIA la un pacient cu scor CCI ≤5 puncte. Drept markeri biochimici (valori preoperatorii) asociați cu o speranță de viață semnificativ redusă postoperatoriu, au fost descriși și argumentați:

fibrinogenul  $>4,5$  g/L; leucocitoza  $>11$  G/L. Drept factori de prognostic negativ în perioada postoperatorie au fost identificați: diureza  $\leq 1000$  mL primele 24 de ore, sângerarea intraoperatorie peste 1000 mL; sângerarea postoperatorie din dren peste 500 mL în primele 24 de ore; reinternarea în unitatea de terapie intensivă. Pacienții care au decedat au avut între 3 și 8 criterii pozitive din seria celor preoperatorii menționate.

- 5) În cercetarea proprie, blocurile toracice ecoghidate interfasciale (PECS1 și PECS 2, serat anterior) nu au modificat semnificativ parametrii ventilatori, hemodinamici postoperatori, parametrii de durată sau rata complicațiilor postoperatorii, comparativ cu subseria de pacienți care nu au beneficiat de un asemenea bloc. Au fost constatată, însă, efecte simpaticolitice și o tendință a reducerii duratei totale de spitalizare de la 15,6 (13,0 – 18,25) zile către 12,9 (10,4 – 15,35) zile ( $t=1,388$ ;  $p=0,1686$ ). Rezultatele obținute, divergente cu cele raportate în literatură, se explică, probabil, prin utilizarea lidocainei în injecție unică (durată scurtă de acțiune) în loc de anestezice locale de lungă durată (ex., ropivacaină) în administrare prelungită, cu trecerea efectelor farmacologice directe către extubarea postoperatorie.
- 6) S-a constatat că administrarea intraoperatorie de acid tranexamic pentru limitarea fibrinolizei postoperatorii nu a modificat semnificativ parametrii hemoleucogramei, testelor clasice de coagulare, volumului de sângerare intra- și postoperatorie sau parametrii de durată (de spitalizare, de internare în terapia intensivă și de ventilare pulmonară artificială). Divergența, în acest sens, cu datele de literatură este determinată de nerandomizarea pacienților la care li s-a administrat acid tranexamic intraoperator, precum și gravitatea lor sporită, comparativ cu cei care nu l-au primit.
- 7) Analiza datelor a demonstrat că trei parametri de durată sunt relevanți din punctul de vedere al estimării resurselor și logisticii necesare cazului tratat al pacientului cu cancer bronhopulmonar – durata totală de spitalizare (LOS), durata de internare în unitatea de terapie intensivă (ICU) și durata de ventilare pulmonară artificială după intervenția chirurgicală (VAP), parametri care diferă semnificativ în cazul survenirii decesului pacientului. Pentru predicția preoperatorie a creșterii semnificative a unor durate, s-a dovedit a fi relevant și aplicabil doar scorul: Th-RCRI (clasa A vs. B) pentru ICU ( $p=0,0025$ ) și VAP ( $p=0,0001$ ). Cea mai strânsă corelare cu LOS a demonstrat-o Indexul Comorbidităților Charlson cu valoarea prag de  $5 \leq$  puncte ( $p=0,0536$ ). Niciunul dintre parametrii simpli spirometrici (FEV1, ppoFEV1, FVC), hemodinamici sau de laborator nu au prezentat vreo asocieri de importanță practică cu parametrii de durată menționați.
- 8) Cea mai rațională stratificare a pacienților în vederea aprecierii preoperatorii a operabilității cazului s-a dovedit a fi prin prisma stadiului maladiei (de la I la IIIA), Indexului de Comorbiditate Charlson (2 categorii: 0-4 p. și 5-12 p.) și scorul Th-RCRI (clasa A și B), care

distinge atât riscul sporit de deces postoperator, cât și relația cu parametrii de durată VAP ( $p=0,0113$ ), LOS ( $p=0,0001$ ), probabilitatea de complicații postoperatorii ( $p=0,0149$ ), volumul sângerării intraoperatorii ( $p=0,0169$ ) și rata mortalității postoperatorii ( $p=0,0147$  și  $p=0,0028$ , comparativ cu stadiul I-II și ICC 0-4 puncte).

- 9) Rezultatul principal al cercetărilor efectuate, dar și al metodei inovative propuse de abordare a tratamentului chirurgical și conduitei perioperatorii a pacientului constă în faptul că tratamentul chirurgical în baza criteriilor extinse de operabilitate este unul fezabil (inclusiv pentru pacienții din stadiul IIIA și ICC 0-4 puncte), cu o creștere statistic semnificativă a duratei de supraviețuire (cu până la 6 luni mai mult,  $p=0,0235$ ) și a ratei de supraviețuire la 2 ani de zile. Nu și-a demonstrat fezabilitatea tratamentul chirurgical pentru pacienții cu stadiul IIIA și scor Th-RCRI clasa B și/sau ICC de  $5 \leq$  puncte.
- 10) Rezultatele principale noi pentru cercetare obținute au fost demonstrarea faptului că tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar poate fi indicat la pacienții până la stadiul IIIA al bolii, cu condiția respectării criteriilor de neoperabilitate identificate și descrise, precum și luarea în considerație a factorilor constatați a fi asociați cu o speranță redusă a duratei de viață în postoperatoriu. Abordarea pacientului în logica ERAS, îndeplinirea unui program de preabilitare, efectuarea blocurilor interfasciale ecoghidate și administrarea intraoperatorie de acid tranexamic extinde spectrul pacienților potențial eligibili pentru tratament chirurgical, însă clarificarea exactă a acestor aspecte necesită cercetări suplimentare, în perspectivă. De asemenea, necesită a fi studiate, în continuare, efectele hiperglicemiei nediabetice, anemiei, leucocitozei și nivelului de fibrinogen (toate preoperatorii) asupra speranței de viață, prin prisma diferitor covariabile.

## RECOMANDARI PRACTICE

1. Tendințele parametrilor epidemiologici din ultimile decenii impun actualizarea politicilor de combatere a fumatului, de îmbunătățirii a mediului ambiant (aerosoli, microparticole suspendate, microplastic, radon), de educare a populației în domeniul profilaxiei primare și secundare a cancerului, inclusiv, celui bronhopulmonar.
2. Cea mai eficientă modalitate de a crește semnificativ proporția pacienților cu cancer bronhopulmonar care poate beneficia de tratament chirurgical, este punerea la punct a unui sistem de screening, pentru identificarea maladiei în stadiile I și II a maladiei, când se poate asigura un impact maximal al tratamentelor (inclusiv, radio și chimioterapie) asupra speranței de viață după stabilirea diagnosticului.
3. Tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar se va indica după stadializarea maladiei și îndeplinirea criteriilor de rezectabilitate a tumorii: cancer nonmicrocelular, neoformațiune pulmonară primară cu localizare tehnic accesibilă rezectării, metastază cerebrală solitară, lipsa invaziei ganglionilor mediastinali superiori, metastază adrenală solitară.
4. Sunt considerate a fi nerezektabile (adică, factori determinați de tumoare): cancerul pulmonar microcelular; infiltrarea corpului vertebral de către tumoarea pulmonară; localizarea în lobul superior pe dreapta, cu implicarea peretelui lateral al traheei; idem, cu implicarea venei cave superioare; metastazele (inclusiv, aparent solitare) osoase, hepatice, pulmonare. Angiografia poate preciza rezectabilitatea tumorii cu localizare în hilul pulmonar stâng, mediastinul superior pe dreapta, arterele lobare.
5. Pentru plastia de bronh, se recomandă utilizarea tehnicii de sutură de etanșezare elaborată;
6. Odată îndeplinite criteriile de rezectabilitate, sunt considerate drept inoperabile (adică, factori determinați de starea generală a pacientului):
  - vârsta peste 75 de ani, dacă stadiul bolii este IIIA și superior;
  - stadiul IIIA și scorul Charlson  $5 \leq$  puncte;
  - FEV1  $\leq 1,7$  L preoperator;
  - ppoFEV1  $\leq 1,4$  L (pentru Th-RCRI clasa B) și ppoFEV1  $\leq 1,0$  L (pentru Th-RCRI clasa A);
  - PAP  $>30$  mmHg în stadiul IIIA al cancerului bronhopulmonar.
7. Sunt considerați operabili pacienții care îndeplinesc următoarele criterii (după constatarea rezecabilității tumorii): vârsta de până la 80 de ani, cu stadiul I-II al maladiei și scor CCI sub 4 puncte (pneumonectomia exclusă);
8. Pentru estimarea mai exactă a riscului de deces postoperator la pacienții operați pentru stadiul IIIA al maladiei, se recomandă utilizarea nomogramei proprii elaborate în acest scop.

9. Factori de pronostic rezervat după rezecția pulmonară sunt:
- diureza  $\leq 1000$  mL/24 h postoperator;
  - reinternarea în UTI;
  - hemoragie intraoperatorie  $> 1000$  mL;
  - sângerare din dren  $> 500$  mL/24 h postoperator.
10. Factori preoperatori, care sunt asociați cu speranță de viață redusă (indiferent de efectuarea tratamentului chirurgical):
- hiperglicemie (6,2 mmol/L) persistentă în lipsa diabetului zaharat;
  - leucocitoză în lipsa infecției bacteriene sau virale asociate peste 11,0 G/L;
  - fibrinogen peste 4,5 g/L preoperator;
  - capacitate de mers mai mică de 250 m sau scăderea SpO<sub>2</sub> pe durata testului cu  $4\% \leq$ ;
11. Referitor la conduita perioperatorie:
- preoperator, pacienților le va fi apreciat statutul nutrițional (eventual – prescriere de suplimente nutritive) și prezența anemiei (eventual – fier injectabil);
  - pacienții cu teste pulmonare la valori-limită, sau cu rezistență fizică redusă, vor urma un program de preabilitare (exerciții respiratorii, kinetoterapie, exerciții fizice) timp de 2-3 săptămâni, până la operație; lipsa de progres în testele spirometrice sau cele de rezistență (mersul 250 m) necesită reevaluarea operabilității pacientului.
  - înainte de inducția în anestezie, se recomandă efectuarea unui bloc de plan fascial ecoghidat cu lidocaină 0,2% volum 15-25 mL (tipul blocului – seratus anterior, PECS1, PECS 2 sau paravertebral – în funcție de localizarea inciziei chirurgicale);
  - intraoperator și postoperator se va utiliza strategia restrictivă de repleție volemică (preferabil – soluții balansate de tip Ringer lactat sau acetat), strict pentru menținerea euvolemiei. Îndată ce calea orală devine disponibilă, perfuzia intravenoasă trebuie preschimbată în aport oral de lichide.
  - se recomandă kinetoterapie respiratorie și mobilizarea pacienților în primele 24 de ore postoperatoriu (după extubare).

## BIBLIOGRAFIE

1. [www.iccp-portal.org/news/globocan](http://www.iccp-portal.org/news/globocan) (Accesat la 19.10.2023).
2. Ferlay J., Ervik M., Lam F. *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. *International Agency for Research on Cancer*, 2020. [www.gco.iarc.fr/today](http://www.gco.iarc.fr/today) (Accesat la 19.11.2020).
3. World Health Organization. Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2019. [www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghel-leading-causes-of-death](http://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghel-leading-causes-of-death). (Accesat: 11.12.2020).
4. Moller H., Shack L., Moran A. Lung cancer in the Northwest. Raport al North Cancer Intelligence Service, septembrie 2008 (p. 16), 78 pag.
5. Martinez R., Lloyd-Sherlock P., Soliz P. *et al.* Trends in premature avertible mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990-2017: a population-based study. *Lancet Glob Health*, 2020; 8: e511-e523.
6. WHO. The Global Health Observatory: premature mortality from noncommunicable disease. [www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3411](http://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3411). (Accesat la 24.01.2022).
7. Frick C., Rungay H., Vignat J., Ginsburg O., Nolte E. Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study. *The Lancet. Global Health*, 2023; 11 (11): E1700-E1712.
8. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> (Accesat la 08.08.2023).
9. Omenn G., Goodman G. *et al.* Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1996; 88: 1550-59.
10. Heinonen O., Huttunen J. and The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 1029-1035.
11. Environmental Protection Agency. Health Risk of Radon. <https://www.epa.gov/radon/health-risk-radon#head>. Last updated 08/27/2018. (Accesat 24 ianuarie, 2022).
12. Malhotra J., Malyezzi M., Negri E. *et al.* Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*, 2016; 48: 889-902.
13. Dracham C., Shankar A., Madan R. Radiation-induced secondary malignancies: a review article. *Radiat. Oncol. J.*, 2018; 36 (2): 85-94.
14. Cohen A., Ross Anderson H., Ostro B. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J. Toxicol. Environ. Health*, 2005; 68: 1301-1307.
15. Zhang L., Morgenstern H., Greenland S. *et al.* Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int. J. Cancer*, 2015; 136 (4): 894-903.

16. Lackey A, Donington J. Surgical management of lung cancer. *Semin. Intervent. Radiol.*, 2013; 30 (2): 133-40.
17. Graham E., Singer J. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA*, 1933; 101: 1371-1374.
18. Cahan W. Radical lobectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1960; 39: 555-572.
19. Suda K., Sato K., Mizuuchi H. *et al.* Recent evidence, advances, and current practices in surgical treatment of lung cancer. *Respir. Investig.*, 2014; 52 (6): 322-329.
20. Howington J., Blum M., Chang A. *et al.* Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013; 143 (5): e278S-313S.
21. Vest M., Herrin J., Soulos P. *et al.* Use of new treatment modalities for non-small cell lung cancer care in the Medicare population. *Chest*, 2013; 143 (2): 429-35.
22. Scott W., Howington J, Feigenberg S. *et al.* Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007; 132 (3): 234s-242s.
23. Ceppa D., Kosinski A., Berry M. *et al.* Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a Society of Thoracic Surgeons Database analysis. *Ann. Surg.*, 2012; 256 (3): 487-93.
24. Rotman J., Plodkowski A., Hayes S. *et al.* Postoperative complications after thoracic surgery for lung cancer. *Clin. Imaging.*, 2015; 39 (5): 735-749.
25. Asamura H., Nakayama H., Kondo H. *et al.* Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1996; 111: 1125-1134.
26. Takizawa T, Terashima M., Koike T. *et al.* Lymph node metastasis in small peripheral adenocarcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998; 116: 276-80.
27. Ginsberg R., Rubinstein L. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995; 60: 615-622.
28. Suda K., Sato K., Mizuuchi H. *et al.* Recent evidence, advances, and current practices in surgical treatment of lung cancer. *Respir. Investig.*, 2014; 52 (6): 322-9.
29. Sawabata N., Miyaoka E., Asamura H. *et al.* Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J. Thorac. Oncol.*, 2011; 6: 1229-1235.
30. Kuwano H., Amano J., Yokomise H. Thoracic and cardio-vascular surgery in Japan during 2010: annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2012; 60: 680-708.

31. Xue F., Li B., Zhang G. *et al.* The influence of surgical sites on early postoperative hypoxemia in adults undergoing elective surgery. *Anesth. Analg.*, 1999; 88: 213-219.
32. Rosenberg J., Ullstad T., Rasmussen J., Hjørne F., Poulsen N., Goldman M. Time course of postoperative hypoxaemia. *Eur. J. Surg.*, 1994; 160: 137-43.
33. Powell J., Menon D., Jones J. The effects of hypoxaemia and recommendations for postoperative oxygen therapy. *Anaesthesia*, 1996; 51: 769-72.
34. Wahba R. Airway closure and intraoperative hypoxaemia: twenty-five years later. *Can. J. Anaesth.*, 1996; 43: 1144-1449.
35. Zeldin R., Normandin D., Landtwing D., Peters R. Postpneumonectomy pulmonary edema. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984; 87: 359-65.
36. Slinger P. Post-pneumonectomy pulmonary edema: is anesthesia to blame? *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 1999; 1249-1254.
37. Dentali F., Malato A., Ageno W. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008; 135: 705-706.
38. Ding Y., Yao L., Tan T., Li Q., Shi H., Tian Y. *et al.* Risk assessment for postoperative venous thromboembolism using the modified Caprini risk assessment model in lung cancer. *J. Thorac. Dis.*, 2023; 15 (6): 3386-3396.
39. Sengupta S. Post-operative pulmonary complications after thoracotomy. *Indian J. Anaesth.*, 2015; 59 (9): 618-26.
40. Alimi F., Marzouk M., Mgarrech I. *et al.* Cardiac herniation after left intrapericardial pneumonectomy. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, 2016; 24 (6): 590-592.
41. Allen M., Darling G., Pechet T. *et al.* Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006; 81: 1013-1020.
42. Boffa D., Allen M., Grab J. Wright data from the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008; 135: 247-254.
43. Rueth N., Andrade R. Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically? *Ann. Thorac. Surg.*, 2010; 89: S2107-S2111.
44. Brokx H., Visser O., Postmus P., Paul P. Surgical treatment for octogenarians with lung cancer: results from a population-based series of 124 patients. *J. Thorac. Oncol.*, 2007; 2: 1013-1017.
45. Jazieh A., Kyasa M., Sethuraman G., Howington J. Disparities in surgical resection of early-stage non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002; 123: 1173-1176.



46. Owonikoko T., Ragin C., Belani P. *et al.* Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 5570-5577.
47. Sigel K., Bonomi M., Packer S., Wisnivesky J. Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009; 16: 1912-1917.
48. Rjabov A., Pikin O., Glushko V. *et al.* Surgical treatment of lung cancer in patients over 75 years old. *Khirurgiia (Mosk.)*, 2022; (12): 20-30.
49. Siegel R., Miller K., Fuchs H., Jemal A. Cancer statistics 2021. *CA Cancer J. Clin.*, 2021; 71 (1): 7-33.
50. Opitz I. Commentary: surgery expanding to stage IV non-small cell lung cancer treatment?! *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2021; 161 (4): 1508-1509.
51. Liang H., Liu Z., Huang J. *et al.* Identifying optimal candidates for primary tumor resection among metastatic non-small cell lung cancer patients: a population-based predictive model. *Transl. Lung Cancer Res.*, 2021; 10 (1): 279-91.
52. Coster J., Groth S. Surgery for locally advanced and oligometastatic non-small cell lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2020; 29 (4): 543-54.
53. David E., Andersen S., Beckett L. *et al.* Survival benefits associated with surgery for advanced non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2019; 157 (4): 1620-1628.
54. Collaud S., Stahel R., Inci I. *et al.* Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer*, 2012; 78 (3): 234-238.
55. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*, 2013; 49: 1374-403.
56. Jemal A., Siegel R., Ward E. *et al.* Cancer statistics 2007. *CA Cancer J. Clin.*, 2007; 57: 43-66.
57. Laine A., Westover K., Choy H. Radiation therapy as a backbone of treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 2014; 41: 57-68.
58. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; (2): CD002139.
59. Hanagiri T., Takenaka M., Oka S. *et al.* Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*, 2012; 13: 220-224.
60. Kawano D., Takeo S., Katsura M. *et al.* Surgical treatment of stage IV non-small cell lung cancer. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2012; 14: 167-170.
61. Collaud S., Stahel R., Inci I. *et al.* Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer*, 2012; 78: 234-8.
62. Yang C., Gu L., Shah S. *et al.* Long-term outcomes of surgical resection for stage IV non-small-cell lung cancer: a national analysis. *Lung Cancer*, 2018; 115: 75-83.

63. Bauman J., Mulligan M., Martins R. *et al.* Salvage lung resection after definitive radiation (>59 Gy) for non-small cell lung cancer: surgical and oncologic outcomes. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008; 86: 1632-1638.
64. Sonett J., Suntharalingam M., Edelman M. *et al.* Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004; 78: 1200-1205.
65. Yokoi K., Taniguchi T., Usami N. *et al.* Surgical management of locally advanced lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2014; 62 (9): 522-530.
66. Donington J., Pass H. Surgical approach to locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer J.*, 2013; 19 (3): 217-221.
67. Roy M., Donington J. Management of locally advanced non small cell lung cancer from a surgical perspective. *Curr Treat Options Oncol.*, 2007; 8(1): 1-14.
68. Siegel R., Miller K., Fuchs H., Jemal A. Cancer statistics 2021. *CA Cancer J Clin.*, 2021; 71 (1): 7-33.
69. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. National Cancer Institute. Bethesda, 2019. ([https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/)). (Accessed 15.10.2023).
70. Opitz I. Commentary: surgery expanding to stage IV non-small cell lung cancer treatment?! *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2021; 161 (4): 1508-1509.
71. Liang H., Liu Z., Huang J. *et al.* Identifying optimal candidates for primary tumor resection among metastatic non-small cell lung cancer patients: a population-based predictive model. *Transl. Lung Cancer Res.*, 2021; 10 (1): 279-291.
72. Coster J., Groth S. Surgery for locally advanced and oligometastatic non-small cell lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 2020; 29 (4): 543-554.
73. David E., Andersen S., Beckett L. *et al.* Survival benefits associated with surgery for advanced non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2019; 157 (4): 1620-1628.
74. Collaud S., Stahel R., Inci I., Hillinger S., Schneider D., Kestenholz P., Weder W. Survival of patients treated surgically for synchronous single-organ metastatic NSCLC and advanced pathologic TN stage. *Lung Cancer.*, 2012; 78 (3): 234-238.
75. Yokoi K., Taniguchi T., Usami N., Kawaguchi K., Fukui T., Ishiguro F. Surgical management of locally advanced lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2014; 62 (9): 522-530.
76. Donington J., Pass H. Surgical approach to locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer J.*, 2013; 19 (3): 217-221.
77. Roy M., Donington J. Management of locally advanced non small cell lung cancer from a surgical perspective. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2007; 8 (1): 1-14.

78. Ren J., Wang K., Tan Q. The consideration of surgery on primary lesion of advanced non-small cell lung cancer. *BMC Pulm. Med.*, 2023; 23 (1): 118.
79. Liang H., Liu Z., Huang J., Liu J. *et al.* Identifying optimal candidates for primary tumor resection among metastatic non-small cell lung cancer patients: a population-based predictive model. *Transl. Lung Cancer Res.*, 2021; 10 (1): 279-291.
80. Jia J., Guo B., Yang Z., Liu Y. *et al.* Outcomes of local thoracic surgery in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: a SEER-based analysis. *Eur J Cancer.*, 2021; 144: 326-340.
81. Hanagiri T., Takenaka M., Oka S. *et al.* Rezultatele unei rezecții chirurgicale pentru pacienții cu cancer pulmonar non-small-cell stadiul IV. *Clin. Lung Cancer*, 2012; 13 (3): 220-224.
82. Bograd A., Mann C., Gorden J. *et al.* Salvage lung resections after definitive chemoradiotherapy: a safe and effective oncologic option. *Ann. Thorac. Surg.*, 2020; 110 (4): 1123-30.
83. Zhang C., Wang L., Li W. *et al.* Surgical outcomes of stage IV non-small cell lung cancer: a single-center experience. *J. Thorac. Dis.*, 2019; 11 (12): 5463-5473.
84. Brahmer J., Tykodi S., Chow L. *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *New Engl. J. Med.*, 2012; 366: 2455-65.
85. Levett D., Edwards M., Grocott M., Mythen M. Preparing the patient for surgery to improve outcomes. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2006; 30 (2): 145-157.
86. Ryan A., Power D., Daly L. *et al.* Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc. Nutr. Soc.*, 2016; 1e13.
87. Robertson R., Boyce T., Dixon A. Commissioning and behaviour change: kicking bad habits final report. 2008. p. 1e33. <https://www.kingsfund.org.uk/insight-and-analysis/reports/-commissioning-behaviour-change>. (Accesat 15.12.2023).
88. Bozzetti F., Gianotti L., Braga M. *et al.* Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin. Nutr.*, 2007; 26 (6): 698e709.
89. Fiuza-Luces C., Garatachea N., Berger N. *et al.* Exercise is the real polypill. *Physiology*, 2013; 28 (5): 330e58.
90. Kerr J., Anderson C., Lippman S. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.*, 2017; 18 (8): e457e71.
91. Moore S., Lee I-M., Weiderpass E. *et al.* Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 Million adults. *JAMA Intern. Med.*, 2016; 176 (6): 816e25.
92. Liu L., Shi Y., Li T. *et al.* Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. *Br. J. Sports Med.*, 2016; 50 (7): 1e9.

93. Valkenet K., Van De Port I., Dronkers J. *et al.* The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review. *Clin Rehabil.*, 2011; 25 (2): 99e111.
94. Mayo N., Feldman L., Scott S. *et al.* Impact of preoperative change in physical function on postoperative recovery: argument supporting prehabilitation for colorectal surgery. *Surgery*, 2011; 150 (3): 505e14.
95. West M., Loughney L., Lythgoe D. *et al.* Effect of prehabilitation on objective measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. *Br. J. Anaesth.*, 2015; 114 (2): 244e51.
96. Doherty A., West M., Jack S. *et al.* Preoperative aerobic exercise training in elective intra-cavity surgery: a systematic review. *Br. J. Anaesth.*, 2013; 110 (5): 679-89.
97. Singh F., Newton R., Galvao D. *et al.* A systematic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients. *Surg. Oncol.*, 2013; 22 (2): 92e104.
98. Van Rooijen S., Engelen M., Scheede Bergdahl C. *et al.* Systematic review of exercise training in colorectal cancer patients during treatment. *Scand. J. Med. Sci. Sport.*, 2018; 28 (2): 360e70.
99. Thomas G., Tahir M., Bongers B. *et al.* Prehabilitation before major intra-abdominal cancer surgery: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2019; 36 (12): 933e45.
100. Weston M., Weston K., Prentis J. *et al.* High-intensity interval training (HIT) for effective and time-efficient pre-surgical exercise interventions. *Perioper. Med.*, 2016; 14 (5): 2-9.
101. Elliott A., Rajopadhyaya K., Bentley D. *et al.* Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ.*, 2015; 24 (2): 149e57.
102. Moug S., Mutrie N., Barry S. *et al.* Prehabilitation is feasible in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy and may minimize physical deterioration: results from the REx trial. *Colorectal Diseases*, 2019; 21 (5): 548e62.
103. Steinmetz C., Bjarnason-Wehrens B., Baumgarten H. *et al.* Prehabilitation in patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery – effects on functional capacity and quality of life: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 2020; 34 (10): 1256-1267.
104. Marchand A., Suitner M., O’Shaughnessy J. *et al.* Feasibility of conducting an active exercise prehabilitation program in patients awaiting spinal stenosis surgery: a randomized pilot study. *Sci. Rep.*, 2019; 9 (1): 12257
105. Weimann A., Braga M., Carli F. *et al.* ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.*, 2017; 36 (3): 623e50.
106. Agarwal E., Ferguson M., Banks M. *et al.* Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged hospital stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clin. Nutr.*, 2013; 32 (5): 737e45.

107. Tangvik R., Tell G., Eisman J. *et al.* The nutritional strategy: four questions predict morbidity, mortality and health care costs. *Clin. Nutr.*, 2014; 33 (4): 634e41.
108. Sun Z., Kong X-J., Jing X. *et al.* Nutritional risk screening 2002 as a predictor of postoperative outcomes in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 2015; 10 (7): e0132857.
109. Curtis L., Bernier P., Jeejeebhoy K. *et al.* Costs of hospital malnutrition. *Clin Nutr.*, 2017; 36 (5): 1391e6.
110. Ligthart-Melis G., Luiking Y., Kakourou A. *et al.* Frailty, sarcopenia, and malnutrition frequently (co-)occurring in hospitalized older adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2020; 21 (9): 1216-1228.
111. Gillis C., Wischmeyer P. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? *Anaesthesia*, 2019; 74: 27e35.
112. Thomas M., Kufeldt J., Kisser U. *et al.* Effects of malnutrition on complication rates, length of hospital stay, and revenue in elective surgical patients in the G-DRG-system. *Nutrition*, 2016; 32 (2): 249e54.
113. Drover J., Cahill N., Kutsogiannis J. *et al.* Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: we need to do better! *J. Parenter. Enter. Nutr.*, 2010; 34 (6): 644e52.
114. West M., Jack S., Grocott M. Perioperative cardiopulmonary exercise testing in the elderly. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 2011; 25 (3): 427-437.
115. Awad S., Lobo D. What's new in perioperative nutritional support? *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2011; 24 (3): 339e48.
116. Prado C., Purcell S., Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020; 11 (2): 366-380.
117. Correia M., Waitzberg D. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin. Nutr.*, 2003; 22 (3): 235e9.
118. Kassin M., Owen R., Perez S. *et al.* Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients. *J. Am. Coll. Surg.*, 2012; 215 (3): 322e30.
119. Osland E., Yunus R., Khan S. *et al.* Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *J. Parenter. Enter. Nutr.*, 2011; 35 (4): 473e87.
120. Burden S., Todd C., Hill J. *et al.* Preoperative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; 11: CD008879.

121. Fukuda Y., Yamamoto K., Hirao M *et al.* Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections. *Ann. Surg. Oncol.*, 2015; 22 (Suppl. 3): S778e85.
122. Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K. *et al.* Nutrition supporting clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *Clin. Nutr.*, 1997; 16 (4): 193e218.
123. Heyland D., Montalvo M., MacDonald S. *et al.* Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can. J. Surg.*, 2001; 44 (2): 102e11.
124. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325.
125. Bozzetti F., Gavazzi C., Miceli R. *et al.* Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *J. Parenter. Enter. Nutr.*, 2000; 24 (1): 7e14.
126. Von Meyenfeldt M., Meijerink W., Rouflart M. *et al.* Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clin. Nutr.*, 1992; 11 (4): 180e6.
127. Witlox J., Eurelings L., de Jonghe J., Kalisvaart K., Eikelenboom P., van Gool W. Delirium in elderly patients and the risk of post-discharge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 2010; 304 (4): 443-51.
128. Siddiqi N., House A., Holmes J. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*, 2006; 35 (4): 350-64.
129. Hshieh T., Saczynski J., Gou R. *et al.* Trajectory of functional recovery after postoperative delirium in elective surgery. *Ann. Surg.*, 2017; 265 (4): 647-53.
130. Leslie D., Marcantonio E., Zhang Y., Leo-Summers L., Inouye S. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch. Intern. Med.*, 2008; 168 (1): 27-32.
131. Vasilevskis E., Han J., Hughes C., Ely E. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2012; 26 (3): 277-87.
132. Hughes C., Boneyk C., Culley D. *et al.* American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on postoperative delirium prevention. *Anesth. Analg.*, 2020; 130 (6): 1572-90.
133. Inouye S., Bogardus S., Charpentier P. *et al.* A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340 (9): 669-76.
134. Wang Y., Yue J., Xie D. *et al.* Effect of the tailored, family-involved hospital elder life program on postoperative delirium and function in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.*, 2020; 180 (1): 17-25.

135. Chen C., Li H., Liang J., Lai I., Purnomo J. *et al.* Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 2017; 152 (9): 827-34.
136. Siddiqi N., Harrison J., Clegg A. *et al.* Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016; 3:CD005563.
137. Eamer G., Taheri A., Chen S. *et al.* Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2018; 1(1): CD012485.
138. Partridge J., Harari D., Martin F. *et al.* Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br. J. Surg.*, 2017; 104 (6): 679-87.
139. Deemer K., Zjadewicz K., Fiest K., Oviatt S. *et al.* Effect of early cognitive interventions on delirium in critically ill patients: a systematic review. *Can. J. Anaesth.*, 2020; 67 (8): 1016-34.
140. Woods B., Aguirre E., Spector A., Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012; 2: CD005562.
141. Rebok G., Ball K., Guey L. *et al.* ACTIVE study group. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2014; 62 (1): 16-24.
142. Tow A., Holtzer R., Wang C. *et al.* Cognitive reserve and postoperative delirium in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2016; 64 (6): 1341-6.
143. Rivera-Rivera P., Rios-Lago M., Sanchez-Casarrubios S. *et al.* Cortical plasticity catalyzed by prehabilitation enables extensive resection of brain tumors in eloquent areas. *J. Neurosurg.*, 2017; 126 (4): 1323-33.
144. Humeidan M., Reyes J., Mavarez-Martinez A. *et al.* Effect of cognitive prehabilitation on the incidence of postoperative delirium among older adults undergoing major noncardiac surgery: the neurobics randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 2021; 156 (2): 148-56.
145. Li C., Carli F., Lee L. *et al.* Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg. Endosc. Other Interv.*, 2013; 27 (4): 1072e82.
146. Gillis C., Loiseau S., Fiore J. *et al.* Prehabilitation with whey protein supplementation on perioperative functional exercise capacity in patients undergoing colorectal resection for cancer: a pilot double-blinded randomized placebo-controlled trial. *J. Acad. Nutr. Diet*, 2015; 116 (5): 802e12.
147. Gillis C., Li C., Lee L. *et al.* Prehabilitation versus rehabilitation. *Anesthesiology*, 2015; 122 (6): 1438.
148. Burden S., Hill J., Shaffer J. *et al.* An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. *J. Hum Nutr. Diet*, 2011; 24 (5): 441e8.

149. Smedley F., Bowling T., James M. *et al.* Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br. J. Surg.*, 2004; 91 (8): 983e90.
150. Denison H., Cooper C., Sayer A. *et al.* Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin. Interv. Aging.*, 2015; 10: 859e69.
151. Minnella E., Awasthi R., Loissele S. *et al.* Effect of exercise and nutrition prehabilitation on functional capacity in esophagogastric cancer surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.*, 2018; 153 (12): 1081e9.
152. Gillis C., Fenton T., Sajobi T. *et al.* Trimodal prehabilitation for colorectal surgery attenuates post-surgical losses in lean body mass: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.*, 2019; 38 (3): 1053e60.
153. Liu Z., Qiu T., Pei L. *et al.* Two-week multimodal prehabilitation program improves perioperative functional capability in patients undergoing thoracoscopic lobectomy for lung cancer: a randomized controlled trial. *Anesth. Analg.*, 2020; 131 (3): 840-849.
154. Minnella E., Awasthi R., Loissele S. *et al.* Effect of exercise and nutrition prehabilitation on functional capacity in esophagogastric cancer surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.*, 2018; 153 (12): 1081-1089.
155. Barberan-Garcia A., Ubre M., Roca J. *et al.* Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Ann. Surg.*, 2018; 267 (1): 50-56.
156. Ausania F., Senra P., Meléndez R. *et al.* Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2019; 111 (8): 603-608.
157. Levett D., Grimmett C. Psychological factors, prehabilitation and surgical outcomes: evidence and future directions. *Anaesthesia*, 2019; 74: 36e42.
158. Wickerson L., Rozenberg D., Janaudis-Ferreira T. *et al.* Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: an evidence-informed clinical approach. *World J. Transplant*, 2016; 6: 517-31.
159. Rochester C. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lung-volume-reduction surgery or lung transplantation. *Respir Care*, 2008; 53: 1196-202.
160. Sekine Y., Chiyo M., Iwata T. *et al.* Perioperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005; 53: 237-43.



161. Jones L., Peddle C., Eves N. *et al.* Effects of presurgical exercise training on cardiorespiratory fitness among patients undergoing thoracic surgery for malignant lung lesions. *Cancer*, 2007; 110: 590-8.
162. Bobbio A., Chetta A., Ampollini L. *et al.* Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2008; 33: 95-8.
163. Tarumi S., Yokomise H., Gotoh M. *et al.* Pulmonary rehabilitation during induction chemoradiotherapy for lung cancer improves pulmonary function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2015; 149: 569-73.
164. Benzo R., Wigle D., Novotny P. *et al.* Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung Cancer*, 2011; 74: 441-5.
165. Gao K., Yu P., Su J. *et al.* Cardiopulmonary exercise testing screening and pre-operative pulmonary rehabilitation reduce postoperative complications and improve fast-track recovery after lung cancer surgery: a study for 342 cases. *Thorac. Cancer.*, 2015; 6: 443-9.
166. Boujibar F., Bonnevie T., Debeaumont D. *et al.* Impact of prehabilitation on morbidity and mortality after pulmonary lobectomy by minimally invasive surgery: a cohort study. *J. Thorac. Dis.*, 2018; 10: 2240-8.
167. Licker M., Karenovics W., Diaper J. *et al.* Short-term preoperative high-intensity interval training in patients awaiting lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *J. Thorac. Oncol.*, 2017; 12: 323-33.
168. Xie C., Ran G., Chen D., Lu Y. A narrative review of ultrasound-guided serratus anterior plane block. *Ann. Palliat. Med.*, 2021; 10 (1): 700-706.
169. Lung K., St Lucia K., Lui F. Anatomy, thorax, serratus anterior muscles. Treasure Island: Stat Pearls Publishing; 2020 (updated: 2024). Bookshelf ID: NBK531457.
170. Durant E., Dixon B., Luftig J. *et al.* Ultrasound guided serratus plane block for ED rib fracture pain control. *Am. J. Emerg. Med.*, 2017; 35 (1): 197.e3-197.e6.
171. Zocca J., Chen G., Puttanniah V. *et al.* Ultrasound guided serratus plane block for treatment of postmastectomy pain syndromes in breast cancer patients: a case series. *Pain. Pract.*, 2017; 17(1): 141-146.
172. Kunhabdulla N., Agarwal A., Gaur A. *et al.* Serratus anterior plane block for multiple rib fractures. *Pain Physician*, 2014; 17 (4): E553-5.
173. Mayes J., Davison E., Panahi P. *et al.* An anatomical evaluation of the serratus anterior plane block. *Anaesthesia*, 2016; 71 (9): 1064-9.

174. Daga V., Narayanan M., Dedhia J. *et al.* Cadaveric feasibility study on the use of ultrasound contrast to assess spread of injectate in the serratus anterior muscle plane. *Saudi J. Anaesthesia*, 2016; 10 (2): 198.
175. Gao W., Yang X., Hu J. *et al.* Continuous serratus anterior plane block improved early pulmonary function after lung cancer surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2022; 113 (2): 436-443.
176. Chai B., Wang Q., Du J. *et al.* Research progress on serratus anterior plane block in breast surgery: a narrative review. *Pain Ther.*, 2023; 12: 323-337.
177. Blanco R., Parras T., McDonnell J. *et al.* Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia*, 2013; 68: 1107e13
178. Chen J., Yang, X., Gu H. *et al.* The role of serratus anterior plane block during in video-assisted thoracoscopic surgery. *Pain Ther.*, 2021; 10: 1051-1066.
179. Perez Herrero M., Lopez Alvarez S., Fadrique Fuentes A. *et al.* Quality of postoperative recovery after breast surgery. General anaesthesia combined with paravertebral versus serratus-intercostal block. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 2016; 63 (10): 564-71.
180. Khemka R., Chakraborty A., Ahmed R. *et al.* Ultrasound-guided serratus anterior plane block in breast reconstruction surgery. *Case Rep.*, 2016; 6 (9): 280-2.
181. Abdallah N., Bakeer A., Youssef R. *et al.* Ultrasound-guided continuous serratus anterior plane block: dexmedetomidine as an adjunctive analgesic with levobupivacaine for post-thoracotomy pain: a prospective randomized controlled study. *J. Pain Res.*, 2019; 12: 1425-31.
182. Hanley C., Wall T., Bukowska I. *et al.* Ultrasound-guided continuous deep serratus anterior plane block versus continuous thoracic paravertebral block for perioperative analgesia in videoscopic-assisted thoracic surgery. *Eur. J. Pain*, 2020; 24: 828-38.
183. Viti A., Bertoglio P., Zamperini M. *et al.* Serratus plane block for video-assisted thoracoscopic surgery major lung resection: a randomized controlled trial. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2020; 30: 366-72.
184. Semyonov M., Fedorina E., Grinshpun J. *et al.* Ultrasound-guided serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery. *J. Pain Res.*, 2019; 12: 953-60.
185. Park M., Kim J., Ahn H. *et al.* A randomised trial of serratus anterior plane block for analgesia after thoracoscopic surgery. *Anaesthesia*, 2018; 73: 1260-4.
186. Wang L., Wang Y., Zhang X. *et al.* Serratus anterior plane. *Ann. Palliat. Med.*, 2021; 10 (1): 700-706.
187. Chen G., Li Y., Zhang Y. *et al.* Effects of serratus anterior plane block for postoperative analgesia after thoracoscopic surgery compared with local anesthetic infiltration: a randomized clinical trial. *J. Pain Res.*, 2019; 12: 2411-7.

188. Saad F., EI Baradie S., Abdel Aliem M. *et al.* Ultrasound-guided serratus anterior plane block versus thoracic paravertebral block for perioperative analgesia in thoracotomy. *Saudi J. Anaesth.*, 2018; 12: 565-70.
189. Kazior M., King A., Lopez M. *et al.* Serratus anterior plane block for minimally invasive valve surgery thoracotomy pain. *J. Clin Anesth.*, 2019; 56: 48-9.
190. Reyad R., Shaker E., Ghobrial H. *et al.* The impact of ultrasound-guided continuous serratus anterior plane block vs. intravenous patient-controlled analgesia on the incidence and severity of post-thoracotomy pain syndrome: a randomized, controlled study. *Eur. J. Pain*, 2020; 24: 159-70.
191. Liu X., Song T., Xu H., Chen X., Yin P., Zhang J. The serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trails. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99 (21): e20286.
192. Netto S., Silva A., Nunes R., Gattass M. Voxel-based comparative analysis of lung lesions in CT for therapeutic purposes. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2017; 55 (2): 295-314.
193. Xu Q., Shi N., Zhang H., Zhu Y. Effects of combined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellular immunity and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study. *Mol. Med. Rep.*, 2017; 16 (4): 4445-4454.
194. Fu S., Qu P., Cai S. Effect of anesthetic methods on postoperative CD3(+), CD4(+) and CD4(+), CD25(+) in patients with lung cancer undergoing radical operation. *Oncol. Lett.*, 2018; 16 (5): 6547-6551.
195. Cata J., Bauer M., Sokari T. *et al.* Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer. *J. Clin. Anesth.*, 2013; 25 (4): 255-262.
196. Lee E., Ahn H., Zo J., Kim K., Jung D., Park J. Paravertebral block does not reduce cancer recurrence, but is related to higher overall survival in lung cancer surgery: a retrospective cohort study. *Anesth. Analg.*, 2017; 125 (4): 1322-1328.
197. Hollmann M., Durieux M., Fisher D. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*, 2000; 93: 858-875.
198. Hollmann M., Difazio C., Durieux M. Ca-signaling G-protein-coupled receptors: a new site of local anesthetic action? *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2001; 26 (6): 565-571.
199. Dorsam R., Gutkind J. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2007; 7 (2): 79-94.
200. Venkatakrishnan A., Deupi X., Lebon G. *et al.* Molecular signatures of G-protein-coupled receptors. *Nature*, 2013; 494 (7436): 185-194.

201. Horowitz M., Neeman E., Sharon E., Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2015; 12 (4): 213-226.
202. Wigmore T., Mohammed K., Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus iv anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology*, 2016; 124 (1): 69-79.
203. Huang H., Benzonana L., Zhao H. *et al.* Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 $\alpha$  pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br. J. Cancer*, 2014; 111 (7): 1338-1349.
204. Wang C., Datto T., Zhao H. *et al.* Midazolam and dexmedetomidine affect neuroglioma and lung carcinoma cell biology *in vitro* and *in vivo*. *Anesthesiology*, 2018; 129 (5): 1000-1014.
205. Jiao J., Wang Y., Sun X., Jiang X. Midazolam induces A549 cell apoptosis *in vitro* via the miR-520d-5p/STAT3 pathway. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2018; 11 (3): 1365-1373.
206. Jiao J., Wang Y., Sun X. Inhibitory effect and mechanism of midazolam on transplanted tumor of nude mice with human lung cancer A549 cells. *J. Clin. Med. Pract.*, 2020; 24: 21-25.
207. Schug S., Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2015; 16 (1): 5-15.
208. Wang K., Zheng Y., Yang Y. *et al.* Nociceptin receptor is overexpressed in non-small cell lung cancer and predicts poor prognosis. *Front. Oncol.*, 2019; 9: 235.
209. Singleton P., Mirzapioazova T., Hasina R., Salgia R., Moss J. Increased  $\mu$ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br. J. Anaesth.*, 2014; 113 (Suppl 1): 103-108.
210. Kim J., Ahn H., Kim J. *et al.* Morphine suppresses lung cancer cell proliferation through the interaction with opioid growth factor receptor: an *in vitro* and human lung tissue study. *Anesth. Analg.*, 2016; 123 (6): 1429-1436.
211. Cata J., Keerty V., Keerty D. *et al.* A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med.*, 2014; 3 (4): 900-908.
212. Maher D., Wong W., White P. *et al.* Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br. J. Anaesth.*, 2014; 113 (Suppl 1): 88-94.
213. Liu W., Liu N. Propofol inhibits lung cancer A549 cell growth and epithelial-mesenchymal transition process by upregulation of MicroRNA-1284. *Oncol Res.*, 2018; 27 (1): 1-8.
214. Sun H., Gao D. Propofol suppresses growth, migration and invasion of A549 cells by down-regulation of miR-372. *BMC Cancer*, 2018; 18 (1): 1252.

215. Yang N., Liang Y., Yang P., Yang T., Jiang L. Propofol inhibits lung cancer cell viability and induces cell apoptosis by upregulating microRNA-486 expression. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2017; 50 (1): e5794.
216. Wu K., Yang S., Hsia T. *et al.* Suppression of cell invasion and migration by propofol are involved in down-regulating matrix metalloproteinase-2 and p38 MAPK signaling in A549 human lung adenocarcinoma epithelial cells. *Anticancer Res.*, 2012; 32 (11): 4833-4842.
217. Ye H., Bai J., Guo P., Wang W., Lin C. Propofol suppresses invasion of human lung cancer A549 cells by down-regulating aquaporin-3 and matrix metalloproteinase-9. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2016; 36 (9): 1286-1290.
218. Cui W., Liu Y., Zhu Y., Song T., Wang Q. Propofol induces endoplasmic reticulum (ER) stress and apoptosis in lung cancer cell H460. *Tumour Biol.*, 2014; 35 (6): 5213-5217.
219. Liu J., Dong W., Wang T. *et al.* Effects of etomidate and propofol on immune function in patients with lung adenocarcinoma. *Am. J. Transl. Res.*, 2016; 8 (12): 5748-5755.
220. Chan S., Lin B., Wong C. *et al.* Levobupivacaine-induced dissemination of A549 lung cancer cells. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (1): 8646.
221. Piegeler T., Schlöpfer M., Dull R. *et al.* Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNF $\alpha$ -induced invasion of lung adenocarcinoma cells in vitro by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase. *Br. J. Anaesth.*, 2015; 115 (5): 784-791.
222. Wang H., Wang L., Jiang L. *et al.* Amide-linked local anesthetics induce apoptosis in human non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Dis.*, 2016; 8 (10): 2748-2757.
223. Liang H., Yang C., Zhang B. *et al.* Sevoflurane attenuates platelets activation of patients undergoing lung cancer surgery and suppresses platelets-induced invasion of lung cancer cells. *J. Clin. Anesth.*, 2016; 35: 304-312.
224. Benzonana L., Perry N., Watts H. *et al.* Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology*, 2013; 119 (3): 593-605.
225. Kim B., Won J., Maeng K. *et al.* Nimesulide, a selective COX-2 inhibitor, acts synergistically with ionizing radiation against A549 human lung cancer cells through the activation of caspase-8 and caspase-3. *Int. J. Oncol.*, 2009; 34 (5): 1467-1473.
226. Jiang W., Wang L., Zhang J. *et al.* Effects of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on long-term survival and recurrence of patients with non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97 (39): e12442.
227. Izquierdo E., Fábregas N., Valero R. *et al.* Postoperative analgesia in herniated disk surgery. Comparative study of diclofenac, lysine acetylsalicylate, and ketorolac. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 1995; 42 (8): 316-319.

228. Cata J., Gutierrez C., Mehran R. *et al.* Preoperative anemia, blood transfusion, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Cell Microenviron*, 2016; 3 (1): e1116.
229. Latif M., Tan K., Molena D. *et al.* Perioperative blood transfusion has a dose-dependent relationship with disease recurrence and survival in patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2019; 157 (6): 2469-77.
230. Kalamida D., Karagounis I., Mitrakas A. *et al.* Fever-range hyperthermia vs. hypothermia effect on cancer cell viability, proliferation and HSP90 expression. *PLoS One*, 2015; 10 (1): e0116021.
231. Onaitis M., Petersen P., Balderson S. *et al.* Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients. *Ann. Surg.*, 2006; 244 (3): 420-425.
232. Algar F., Alvarez A., Salvatierra A. *et al.* Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2003; 23: 201-8.
233. French D., Dilena M., LaPlante S. *et al.* Optimizing postoperative care protocols in thoracic surgery: best evidence and new technology. *J. Thorac. Dis.*, 2016; 8 (Suppl 1): S3-11.
234. Dawson A., Hosmane S. Should you place one or two chest drains in patients undergoing lobectomy? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2010; 11: 178-81.
235. Joshi G., Bonnet F., Shah R. *et al.* A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for post-thoracotomy analgesia. *Anesth. Analg.*, 2008; 107: 1026-40.
236. Novoa N., Ballesteros E., Jiménez M., Aranda J., Varela G. Chest physiotherapy revisited: evaluation of its influence on the pulmonary morbidity after pulmonary resection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2011; 40: 130-4.
237. Nomori H., Horio H., Suemasu K. Early removal of chest drainage tubes and oxygen support after a lobectomy for lung cancer facilitates earlier recovery of the 6-minute walking distance. *Surg. Today*, 2001; 31: 395-9.
238. Charloux A., Brunelli A., Bolliger C. *et al.* European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons Joint Task Force on Fitness for Radical Therapy. Lung function evaluation before surgery in lung cancer patients: how are recent advances put into practice? A survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) and of the Thoracic Oncology Section of the European Respiratory Society (ERS). *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2009; 9: 925-931.
239. Salati M., Brunelli A. Risk stratification in lung resection. *Curr. Surg. Rep.*, 2016; 4: 37.
240. Taylor M., Hashmi S., Martin G. *et al.* A systematic review of risk prediction models for perioperative mortality after thoracic surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2021; 32: 333-342.

241. Jammer I., Wickboldt N., Sander M. *et al.* European Society of Anaesthesiology (ESA) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Anaesthesiology, European Society of Intensive Care Medicine. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015; 32: 88-105.
242. Mazo V., Sabate S., Canet J. *et al.* Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*, 2014; 121: 219-231.
243. Neto A., Da Costa L., Hemmes S. *et al.* The LAS VEGAS risk score for prediction of postoperative pulmonary complications: an observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2018; 35: 691-701.
244. Goldman L, Caldera D., Nussbaum S. *et al.* Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *The New England Journal of Medicine*, 1977; 297 (16): 845-50.
245. Detsky A., Abrams H., Forbath N. *et al.* Cardiac assessment for patients undergoing non-cardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch. Int. Med.*, 1986; 146 (11): 2131-4.
246. Lee T., Marcantonio E., Mangione C. *et al.* Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999; 100 (10): 1043-9.
247. Boersma E., Kertai M., Schouten O. *et al.* Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am. J. Med.*, 2005; 118 (10): 1134-41.
248. Roshanov P., Walsh M., Devereaux P. *et al.* External validation of the Revised Cardiac Risk Index and update of its renal variable to predict 30-day risk of major cardiac complications after non-cardiac surgery: rationale and plan for analyses of the VISION study. *BMJ Open*, 2017; 7 (1): e013510.
249. Kristensen S., Knuuti J., Saraste A. *et al.* Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.*, 2014; 35 (35): 2383-431.
250. Biccard B. Proposed research plan for the derivation of a new Cardiac Risk Index. *Anesth. Analg.*, 2015; 120 (3): 543-553.
251. Hulme R., Forssten M., Pourlotfi A. *et al.* The association between Revised Cardiac Risk Index and postoperative mortality following elective colon cancer surgery: a retrospective nationwide cohort study. *Scand. J. Surg.*, 2022; 111 (1): 14574969211037588.

252. Lindenauer P., Pekow P., Wang K. *et al.* Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 353 (4): 349-361.
253. Devereaux P., Goldman L., Cook D. *et al.* Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*, 2005; 173 (6): 627-634.
254. Keshava H., Boffa D. Cardiovascular complications following thoracic surgery. *Thoracic Surg. Clin.*, 2015; 25: 371-92.
255. Fleisher L., Fleischmann K., Auerbach A. *et al.* 2014ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 64: e77-137.
256. Brunelli A., Kim A., Berger K. *et al.* Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013; 143: e166S-90S.
257. Ford M., Beattie W., Wijeyesundera D. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann. Intern. Med.*, 2010; 152: 26-35.
258. Brunelli A., Varela G., Salati M. *et al.* Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann. Thorac. Surg.*, 2010; 90: 199-203.
259. Ferguson M., Saha-Chaudhuri P., Mitchell J. *et al.* Prediction of major cardiovascular events after lung resection using a modified scoring system. *Ann. Thorac. Surg.*, 2014; 97: 1135-40.
260. Brunelli A., Ferguson M., Salati M. *et al.* Thoracic Revised Cardiac Risk Index is associated with prognosis after resection for stage I lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 2015; 100 (1): 195-200.
261. Thomas D., Blasberg J., Arnold B. *et al.* Validating the Thoracic Revised Cardiac Risk Index following lung resection. *Ann. Thorac. Surg.*, 2017; 104 (2): 389-394.
262. Charlson M., Pompei P., Ales K., MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 1987; 40: 373-383.
263. Radovanovic D., Seifert B., Urban P. *et al.* AMIS Plus Investigators. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*, 2014; 100 (4): 288-94.
264. Zavascki A., Fuchs S. The need for reappraisal of AIDS score weight of Charlson comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.*, 2007; 60 (9): 867-8.



265. Grose D., Morrison D., Devereux G. *et al.* Scottish Lung Cancer Forum. The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 2015; 87 (2): 186-92.
266. Nilsson J., Berglund A., Bergström S. *et al.* The role of comorbidity in the management and prognosis in nonsmall cell lung cancer: a population-based study. *Acta Oncol.*, 2017; 56 (7): 949-956.
267. Pluchart H., Bailly S., Chanoine S. *et al.* Comparison of seven comorbidity scores on four-month survival of lung cancer patients. *BMC Med. Res. Methodol.*, 2023; 23 (1): 256.
268. Hlatky M., Boineau R., Higginbotham M. *et al.* A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (Duke Activity Status Index). *Am. J. Cardiol.*, 1989; 64 (10): 651-4.
269. Wu J., Lennie T., Frazier S. *et al.* Health-related quality of life, functional status, and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 2016; 31 (3): 236-44.
270. Carter R., Holiday D., Grothues C. *et al.* Criterion validity of the Duke Activity Status Index for assessing functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.*, 2002; 22 (4): 298-308.
271. Eagle K., Berger P., Calkins H., Chaitman B. *et al.* American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 39 (3): 542-553.
272. Kearney D., Lee T., Reilly J. *et al.* Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest*, 1994; 105: 753-759.
273. Beckles M., Spiro S., Colice G. *et al.* American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest*, 2003; suppl. 1: 105S-114S.
274. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*, 2001; 56: 89-108.
275. Miller J. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993; 105: 347-351.
276. Celli B. What is the value of preoperative pulmonary function testing? Medical clinics of North America. *Medical Consultation*, 1993; 77: 309-325.
277. Win T., Jackson A., Shraples L. *et al.* Relationship between pulmonary function and lung cancer functional outcome. *Eur. Respir J.*, 2005; 25: 594-599.

278. Pierce R., Copland K., Barter C. Preoperative risk evaluation for lung cancer. Predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 150: 947-955.
279. Ninan M., Summers K., Landreneau R. Standardized exercise oxymetry predicts post-pneumonectomy outcome. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997; 64: 328.
280. Lockwood P. The principle of predicting the risk of post-thoracotomy function-related complications in bronchial carcinoma. *Respiration*, 1973; 30: 329-344.
281. Cheville A., Novotny P., Sloan J. *et al.* The value of a symptom cluster of fatigue, dyspnea and cough in predicting clinical outcomes in lung cancer survivors. *J. Pain Symptom Manage*, 2011; 42: 213-221.
282. Kirkova J., Aktas A., Walsh D., Davis P. Cancer symptom clusters: clinical and research methodology. *J. Palliat. Med.*, 2011; 14: 1149-1166.
283. Pullamsetti S., Savai R., Seeger W., Goncharova E. Translational advances in the field of pulmonary hypertension. From cancer biology to new pulmonary artery hypertension therapeutics. Targeting cell growth and proliferation signaling hubs. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 2017; 195: 425-437.
284. American College of Physicians. Preoperative pulmonary function testing. *Ann. Intern. Med.*, 1990; 112: 793-794.
285. Lewis J., Bastanfar M., Gabriel F. *et al.* Right hearth function and prediction of respiratory morbidity in patients with undergoing pneumonectomy with moderately severe cardiopulmonary dysfunction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*, 1994; 108: 169-175.
286. Kreider M., Hansen-Flaschen J., Ahmad N. *et al.* Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.*, 2007; 83: 1140-1144.
287. Hasegawa S., Isowa N., Bando T. *et al.* The inadvisability of thoracoscopic lung biopsy on patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2002; 122: 1067-1068.
288. Falk J., Kadiev S., Criner G. *et al.* Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thoracic Society*, 2008; 5: 543-8.
289. Pullamsetti S., Kojonazarov P., Storn S. *et al.* Lung cancer-associated pulmonary hypertension: role of microenvironmental inflammation based on tumor cell – immune cell cross-talk. *Science Translational Medicine*, 2017; 9 (416): eaai9048.
290. Kasuga I., Makino S., Kiyokawa H. *et al.* Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*, 2001; 92 (9): 2399-2405.
291. Asano S., Urabe A., Okabe T. *et al.* Demonstration of granulopoietic factors in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood*, 1977; 49: 845-52.

292. Dong P., Li W., Deng J. *et al.* Relationship between hemoglobin and lung cancer: evidence from Mendelian randomization and National Health and Nutrition Examination Survey. *Clinical and Translational Oncology*, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03281-8>.
293. Chen C., Song Z., Wang W., Zhou J. Baseline anemia and anemia grade are independent prognostic factors for stage IV non-small cell lung cancer. *Mol. Clin. Oncol.*, 2021; 14 (3): 59.
294. Liu X., Shi B. Progress in research of the role of fibrinogen in lung cancer. *Open Life Sci*, 2020; 15 (1): 326-330.
295. Jones J., McGonigle N., McAnespie M. *et al.* Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2006; 53: 97-101.
296. Gropp C., Egbring R., Havemann K. Fibrinogen split products, antiproteases and granulocytic elastase in patients with lung cancer. *Eur J Cancer*, 1980; 16: 679-85.
297. Yamaguchi T., Yamamoto Y., Yokota S. *et al.* Involvement of interleukin-6 in the elevation of plasma fibrinogen levels in lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*, 1998; 28: 740-744.
298. Jiang H., Li J., Shi S., Chen P. *et al.* Value of fibrinogen and D-dimer in predicting recurrence and metastasis after radical surgery for non-small cell lung cancer. *Med Oncol.*, 2014; 31: 22.
299. Jones J., McGonigle N., McAnespie M. *et al.* Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2006; 53: 97-101.
300. Kim K., Park T., Lee J., Lee S. *et al.* Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci.*, 2014; 29: 507-11.
301. Zhu J., Cai L., Zhang X., Wen Y., Su X. *et al.* High plasma fibrinogen concentration and platelet count unfavorably impact survival in non-small cell lung cancer patients with brain metastases. *Chin J Cancer*, 2014; 33: 96.
302. Zhu L., Li J., Chen P., Jiang Q., Tang X. Clinical significance of plasma fibrinogen and D-dimer in predicting the chemotherapy efficacy and prognosis for small cell lung cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.*, 2016; 18: 178-8.
303. Samuel S., Varghese E., Varghese S., Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 2018; 70: 98-111.
304. Satija A., Spiegelman D., Giovannucci E. *et al.* Type 2 DM and risk of cancer. *BMJ*, 2015; 350.
305. Sieri S., Muti P., Claudia A. *et al.* Prospective study on the role of glucose metabolism in breast cancer occurrence. *Int. J. Cancer*, 2012; 130: 921-929.
306. Goto A., Noda M., Sawada N. *et al.* High hemoglobin A1c levels within the non-diabetic range are associated with the risk of all cancers. *Int. J. Cancer*, 2016; 138: 1741-1753.
307. Epstein T., Gatenby R., Brown J. The Warburg effect as an adaptation of cancer cells to rapid fluctuations in energy demand. *PLoS ONE*, 2017; 12: e0185085.

308. Faubert B., Li K., Cai L., Hensley C. *et al.* Lactate metabolism in human lung tumors. *Cell*, 2017; 171: 358.e9-371.e9.
309. Al-Kindi S., Oliveira G. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer. *Mayo Clin Proc.*, 2016; 91: 81-83.
310. Hasin T., Gerber Y., McNallan S. *et al.* Patients with hearth failure have and increased risk of incident cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62: 881-886.
311. Zhang S., Liu L., Shi S. *et al.* Bidirectional association between cardiovascular disease and lung cancer in a prospective cohort study. *J. Thorac. Oncol.*, 2024; 19: 77-90.
312. Walsh M., Moore E., Moore H. *et al.* Use of viscoelastography in malignancy-associated coagulopathy and thrombosis: a review. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2019; 45 (4): 354-372.
313. Winter M., Potter V., Woll P. Raised serum urea predicts for early death in small cell lung cancer. *Clin. Oncol.*, 2008; 20 (10): 745-50.
314. Cai Sh., Wang Q., Chen C. *et al.* Association between blood urea nitrogen to serum albumin ratio and in-hospital mortality of patients with sepsis in intensive care: a retrospective analysis of the fourth-generation Medical Information Mart for Intensive Care database. *Frontiers in Nutrition*, 2022; vol. 9.
315. Liu J., Sun L., Wang J. Blood urea nitrogen in the prediction of in-hospital mortality of patients with acute aortic dissection. *Cardiol J.*, 2018; 25: 371-376.
316. Zhang J., Qin Y., Zhou C. *et al.* Elevated BUN upon admission as a predictor of inhospital mortality among patients with acute exacerbation of COPD: a secondary analysis of multicenter cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Diseases.*, 2023; 13 (18): 1445-1455.
317. Dumitriu-Carcoana A., Labib K., Fiedler C. *et al.* A high preoperative blood urea nitrogen to serum albumin ratio does not predict worse outcomes following the robotic-assisted pulmonary lobectomy for lung cancer. *Cureus*, 2023; 15 (12): e50468.
318. Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Kittanamongkolchai W. *et al.* Prognostic importance of low admission serum creatinine concentration for mortality in hospitalized patients. *Am. J. Med.*, 2017; 130: 545-554.
319. Neves W., Alves C., de Souza-Borges A., de Castro G. Serum creatinine as a potential biomarker of skeletal muscle atrophy in non-small lung cancer patients. *Front. Physiol.*, 2021; 12: 625417.
320. Cardinale D., Cosentino N., Moltrasio M. *et al.* Acute kidney injury after lung cancer surgery: incidence and clinical relevance, predictors and role of N-terminal proB-type of natriuretic peptide. *Lung Cancer*, 2018; 123: 155-159.

# ANEXA 1



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,  
e-mail: anticamera@urgenta.md  
www.urgenta.md



APROB  
Vice director medical IMSP IMU  
*[Signature]*  
D. MANEA

## ACT DE IMPLEMENTARE Nr. 5

1. Denumirea propunerii de implementare: „EVALUAREA PREOPERATORIE ȘI STRATIFICAREA RISCURILOR ANESTEZICO-CHIRURGICALI ÎN PERIOADA PERIOPERATORIE LA PACIENȚII CU CANCER BRONHOPULMONAR”
2. Autori: MAXIM I., dr.șt.med., conf.univ., postdoctorand, ROJNOVEANU GH. dr.hab.șt.med., prof. univ., BELÎ A., dr.hab.șt.med., prof. univ., BURLACU I., medic rezident chirurgie toracică, doctorand
3. Numărul inovației: Nr. 5 din 13 Februarie 2024
4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, în perioada 2016–2024 aa.
5. Rezultatele folosirii metodei: Scopul acestui studiu a fost de a evalua utilitatea diferitor sisteme, ca predictor a morbidității și mortalității. Au fost analizate datele pacienților internați în Clinica Chirurgie a Institutului de Medicină Urgentă, utilizând indicele de comorbiditate Charlson. Rezultatele scorului Charlson au fost divizate în patru grupe: 0 puncte (fără patologii concomitente), 1-2 puncte (scor redus), 3-4 puncte (scor moderat) și 5 puncte (scor înalt). Analiza clinică confirmă că scorul Charlson reprezintă un predictor valid al mortalității și morbidității la pacienții internați în mod urgent. Rezultatele pot ghida medicii chirurși generali, vasculari, toracici, în decizii clinice și este aplicat în activitatea practică a Clinicii de Chirurgie a IMSP IMU.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.  
Persoana responsabilă de implementare,

IMSP IMU  
Departamentul clinic de chirurgie *[Signature]* Victor GAFTON



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5 data 13.02.2024

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**EVALUAREA PREOPERATORIE ȘI  
STRATIFICAREA RISCURILOR ANESTEZICO-  
CHIRURGICALI ÎN PERIOADA  
PERIOPERATORIE LA PACIENȚII CU CANCER  
BRONHOPULMONAR**  
(denumirea)

**MAXIM I., ROJNOVEANU GH., BELÎ A.,  
BURLACU I.,**  
(coautor)



Vice director medical  
*[Signature]* Diana MANEA

mun. Chișinău

## ANEXA 2



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,  
e-mail: anticamera@urgența.md  
www.urgența.md



APROB

Vice director medical IMSP IMU

D. MANEA

ACT DE IMPLEMENTARE Nr. 4

1. Denumirea propunerii de implementare: „APLICAREA TEHNICII DE BRONHOPLASTIE MODIFICATĂ ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI BRONHOPULMONAR”
2. Autori: MAXIM I., dr.șt.med., conf.univ., postdoctorand.
3. Numărul inovației: Nr. 4 din 13 Februarie 2024
4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, în perioada 2016–2024 aa.
5. Rezultatele folosirii metodei: Ameliorarea condiției preoperatorii a pacienților, creșterii toleranței la efort și rezervelor biologice, care le-ar da șanse suplimentare să suporte intervenția chirurgicală cu o recuperare postoperatorie rapidă, creșterea speranței de viață, comparativ cu scenariul neefectuării intervenției respective. Rezultatele pot ghida medicii chirurghi generali, vasculari, toracici, în decizii clinice și este aplicat în activitatea practică a Clinicii de Chirurgie a IMSP IMU.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Persoana responsabilă de implementare,

IMSP IMU:

Departamentul clinic de chirurgie  Victor GAFTON



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4

data 13.02.2024

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în conformitate cu art.  
16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**APLICAREA TEHNICII DE BRONHOPLASTIE  
MODIFICATĂ ÎN TRATAMENTUL  
CHIRURGICAL AL CANCERULUI  
BRONHOPULMONAR**

(denumirea)

**MAXIM I.**



Vice director medical  
IMSP IMU



Diana MANEA

mun. Chișinău

## ANEXA 3

### Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice

ale dlui **Maxim Igor**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, publicate la tema tezei de doctor habilitat în științe medicale „**Tratamentul chirurgical al pacienților cu cancer bronhopulmonar și risc anestezico-chirurgical major**” (specialitatea: 321.13 Chirurgie)

#### 1. Cărți de specialitate

##### 1.1. cărți de specialitate monoautor

1.1.1. MAXIM, I. *Chirurgia cancerului pulmonar avansat. Provocări și soluții*. Chișinău: Tipografia „Print-Caro”, 2021. 152 p. ISBN 978-9975-56-880-7.

#### 2. Articole în reviste științifice

##### 2.1. în reviste din străinătate recunoscute

2.1.1. MAXIM, I., BELÎI, A., ROJNOVEANU Gh. Current multidisciplinary treatment options in advanced lung cancer. In: *Journal of Surgery*, 2023; 19(2): 136-142. DOI: 10.7438/JSURG.2023.02.05.

2.1.2. MAXIM, I., BURLACU, I., GUȚU, S., CABAC-POGOREVICI, I. The role of pulmonary hypertension in the postoperative evolution of lung cancer patients. In: *Journal of Surgery*, 2023; 19(1): 25-35. DOI: 10.7438/JSURG.2023.01.04.

2.1.3. MAXIM, I. Preabilitarea pacientului oncologic. Realizări și perspective. În: *Politici de sănătate*. Chișinău, 2022, nr. 3, pp. 56-57. ISSN 2501-2576.

2.1.4. MAXIM, I. The concept of prehabilitation and its impact in surgery: a systematic literature review. In: *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2021; № 2, с. 34-51. ISSN 2616-5945. <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.5>.

2.1.5. MAXIM, I. The concept of prehabilitation in thoracic surgery: a systematic literature review. In: *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2021; № 2, с. 16-33. ISSN 2616-5945. <https://doi.org/10.31379/2411.2616.18.2.4>.

2.1.6. MAXIM, I. Evaluarea perioperatorie a pacientului cu cancer bronho-pulmonar din grupul de prevenție terțiară: review literar. In: *Journal of Surgery*, 2021; 17(3): 6-13. ISSN 1584-9341.

##### 2.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

##### -categoria B

2.2.1. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Cardiovascular risk in patients with non-small-cell lung cancer. In: *Arta Medica*, 2024; nr.1(90), pp. 10-21.

2.2.2. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Outcome analysis of traditional therapeutic approach in patients with bronchopulmonary cancer and advanced anesthetic-surgical risk. In: *Modovan Journal of Health Sciences*, 2024, nr. 11(2), pp.8-16.

2.2.3. MAXIM, I. Cancer pulmonar avansat complicat cu urgență medicochirurgicală la pacient cu comorbidități: Caz clinic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2020; 68(4): 126-129. ISSN 1857-0011. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/132190](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/132190).

### 3. Teze în culegeri științifice

#### 3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale

3.1.1. MAXIM, I., BURLACU, I., GUTU, S. Results of surgical treatment in patients with lung cancer undergoing a cardiovascular prehabilitation program În: *Congresul național de Oncologie, 12-14 octombrie 2023*. Poiana Brașov, România, 2023. DOI: 10.26416/OnHe.64.3.2023.

3.1.2. MAXIM, I., BURLACU, I., GUTU, S. Hipertensiunea pulmonară ca factor predictiv pentru complicațiile postoperatorii după rezecțiile în NSCLC. În: *Congresul al XIV-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Minim-invazivă și Ultrasonografie „V.M. Guțu” din Republica Moldova, 21-23 septembrie, 2023*. Chișinău, 2023, pp. 58-59. ISSN 1810-1852.

3.1.3. MAXIM, I. *et al.* Cardiopulmonary outcomes of patients with pulmonary hypertension undergoing lung resection for lung cancer. In: *The 37th Balkan medical week Abstract Book, June 7-9 2023*, Chișinău, 2023, pp. 29. ISSN 1584-9244.

3.1.4. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Cancerul pulmonar normocelular asociat cu patologii cardiovasculare – analiza complicațiilor postoperatorii. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book, 24-27 mai 2023*. Eforie-Nord, România, 2023, pp. 173-174. ISSN 1221-9118.

3.1.5. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I. Impactul hipertensiunii pulmonare asupra consecințelor rezecțiilor pulmonare majore pentru cancer pulmonar normocelular- o serie de cazuri clinice. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book, 24-27 mai 2023*. Eforie-Nord, România, 2023, pp.174-175. ISSN 1221-9118.

3.1.6. MAXIM, I., GUTU, S., BURLACU, I., HAREA, A. Pulmonary artery hypertension as a predictor for postoperative complications after resections in NSCLC. In: *30th Annual Congress of the world society of cardio-vascular and thoracic surgeons Abstract Book*. Sankt Petersburg, Rusia, 2022, pp. 272. ISSN 2307-6348.

3.1.7. MAXIM, I. *et al.* Prevenția terțiară: sentință pentru pacientul cu cancer bronhopulmonar? În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book, 8-11 iunie, 2022*. Sinaia, România, 2022, pp. 169-170. ISSN 1221-9118.

3.1.8. MAXIM, I. Riscurile perioperatorii în cadrul pneumonectomiei la pacienții cu cancer bronhopulmonar. În: *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță Abstract Book, 20-22 octombrie, 2021*. Chisinau, 2021, pp. 274. ISBN 978-9975-82-223-7.

3.1.9. MAXIM, I., GUȚU S., ROJNOVEANU Gh. Priorități chirurgicale în tumorile pulmonare primare asociate cu cele de localizare poliorganică. În: *Conferinței Naționale de Chirurgie. Online Event, June 9-12, 2021*, București, România, 2021, vol.116, S125 pp.125 (Suppl. 1). ISSN 1221-9118. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/125-125\\_22.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/125-125_22.pdf).

3.1.10. MAXIM, I. *et al.* Extinderea indicațiilor pentru rezecțiile pulmonare la pacienții cu cancer pulmonar- Extension of indications for pulmonary resections in pulmonary cancer patients. În: *Arta Medica*. 2019, vol. 72, nr.3, pp. 67-68. ISSN 1810-1852.

3.1.11. GURAU, P., TIRBU, V., MAXIM, I. Adenoid cystic carcinoma of the trachea: fibroendoscopic approach with long term survival (case report). In: *4th European Congress for Bronchology & Interventional Pulmonology. Abstract Book, EP-12*. Crown Plaza, Belgrade, Serbia, 2017, pp. 79-84.



3.1.12. GURAU, P., SLIMOVSCI, C., MAXIM, I. Endoscopic laser ablation of large lipoma, originating from lingular bronchus. In: 4th European Congress for Bronchology & Interventional Pulmonology. *Abstract Book*, EP-12. Crown Plaza, Belgrade, Serbia, 2017, pp. 68-70.

#### **4. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)**

4.1.1. MAXIM, Igor. *Aplicarea tehnicii de bronhoplastie modificată în tratamentul chirurgical al cancerului bronhopulmonar*. Certificat de inovator. Nr. 6185, data 13.02.2024.

4.1.2. MAXIM, Igor, ROJNOVEANU, Gheorghe, BELÎI, Adrian, BURLACU, Ion. *Evaluarea preoperatorie și stratificarea riscurilor anestezico-chirurgicale în perioada perioperatorie la pacienții cu cancer bronhopulmonar*. Certificat de inovator. Nr. 6186, data 13.02.2024.

4.1.3. MAXIM, Igor, ROJNOVEANU, Gheorghe, BELÎI, Adrian. *Modele predictive ale rezultatelor tratamentului postoperator și argumentarea criteriilor extinse de operabilitate la pacienții cu cancer bronhopulmonar cu risc anestezico-chirurgical avansat*, Nr. 2707 din data de 29.03.2024.

4.1.4. MAXIM, Igor, ROJNOVEANU, Gheorghe, BELÎI, Adrian. *Identificarea, caracterizarea și argumentarea unor noi parametri predictivi ai rezultatelor postoperatorii negative la pacienții cu cancer bronhopulmonar cu risc anestezico-chirurgical avansat*, Nr. 2708 din data de 29.03.2024.

#### **Comunicări orale**

1. Results of surgical treatment in patients with lung cancer undergoing a cardiovascular prehabilitation program (poster cu prezentare) *Congresul național de Oncologie, Poiana Brașov, 2023*.
2. Cancerul pulmonar normocelular asociat cu patologii cardiovasculare – analiza complicațiilor postoperatorii. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book*. Eforie-Nord, România, 24-27 mai 2023.
3. Impactul hipertensiunii pulmonare asupra consecințelor rezecțiilor pulmonare majore pentru cancer pulmonar normocelular – o serie de cazuri clinice. În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book*. Eforie-Nord, România, 24-27 mai 2023.
4. Pulmonary artery hypertension as a predictor for postoperative complications after resections in NSCLC. In: *30th Annual Congress of the world society of cardio-vascular and thoracic surgeons Abstract Book, 15-18 septembrie, 2022*. Sankt Petersburg, Rusia, 2022, p. 272.
5. Prevenția terțiară: sentință pentru pacientul cu cancer bronhopulmonar? În: *Congresul Național de Chirurgie Abstract Book*, România, Sinaia, 8-11 iunie, 2022.
6. Chirurgia cancerului pulmonar avansat și riscul anestezico-chirurgical major. Conferința interdisciplinară cu participare internațională „Chirurgia de azi – chirurgia viitorului. Actualități și perspective” 2022.
7. Extinderea indicațiilor pentru rezecțiile pulmonare la pacienții cu cancer pulmonar. Extension of indications for pulmonary resections in pulmonary cancer patients. În: *Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și Al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie Miniminvazivă și Ultrasonografie „V. M. Guțu” din Republica Moldova 18-20 septembrie, 2019*.

## ANEXA 4

TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) <sup>1</sup>
T1mi	Minimally invasive adenocarcinoma <sup>2</sup>
T1a	Tumour 1 cm or less in greatest dimension <sup>1</sup>
T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension <sup>1</sup>
T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm in greatest dimension <sup>1</sup>
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features <sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves main bronchus regardless of distance to the carina, but without involving the carina</li> <li>• Invades visceral pleura</li> <li>• Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, either involving part of the lung or the entire lung</li> </ul>
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm in greatest dimension or one that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumours), phrenic nerve, parietal pericardium; or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

### N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph node(s)

### M- Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion <sup>4</sup>
M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ <sup>5</sup>
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or several organs

<sup>1</sup>The uncommon superficial spreading tumour of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.

<sup>2</sup>Solitary adenocarcinoma (</= 3 cm), with a pre-dominantly lepidic pattern and </= 5 mm invasion in greatest dimension in any one focus.


<sup>3</sup>T2 tumours with these features are classified T2a if 4 cm or less, or if size cannot be determined and T2b if greater than 4 cm but not larger than 5 cm.

<sup>4</sup>Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumour. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumour, and the fluid is non-bloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgement dictate that the effusion is not related to the tumour, the effusion should be excluded as a staging descriptor.

<sup>5</sup>This includes involvement of a single distant (non-regional) node.

STAGE	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
IIIC	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T3	N3	M0
IVA	T4	N3	M0
	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b
	Any T	Any N	M1c

## ANEXA 5


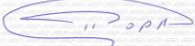
  
REPUBLICA MOLDOVA  
Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

# ADEVERINȚĂ

privind înscrierea obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ Nr. 7909  
DIN 22.04.2024

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

 Director general  
  
CHIȘINĂU

**Seria:** OȘ (operă științifică)  
**Numărul de înscriere:** 7909  
**Data înscrierii:** 29.03.2024  
**Numărul cererii:** 2707  
**Denumirea obiectului:** „MODELE PREDICTIVE ALE REZULTATELOR  
TRATAMENTULUI POSTOPERATOR ȘI  
ARGUMENTAREA CRITERIILOR EXTINSE DE  
OPERABILITATE LA PACIENȚII CU CANCER  
BRONHOPULMONAR CU RISC ANESTEZICO-  
CHIRURGICAL AVANSAT”

**Autori:**  
Maxim Igor **IDNP:** 0961507891794  
Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527  
Beli Adrian **IDNP:** 0950212540264

**Titularii drepturilor patrimoniale:**  
Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"  
**IDNO:** 1003600152606  
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae  
Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

I.S. \_\_\_\_\_ Sef de Directie Drept de Autor



**IMSP INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ**

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**MAXIM Igor, ROJNOVEANU Gheorghe, BELI Adrian**

**MODELE PREDICTIVE ALE REZULTATELOR  
TRATAMENTULUI POSTOPERATOR ȘI ARGUMENTAREA  
CRITERIILOR EXTINSE DE OPERABILITATE LA PACIENȚII  
CU CANCER BRONHOPULMONAR CU RISC  
ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT**

Chișinău 2024

MAXIM I. \_\_\_\_\_ ROJNOVEANU Gh. \_\_\_\_\_ BELI A. \_\_\_\_\_

## ANEXA 6

REPUBLICA MOLDOVA  
Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

# ADEVERINȚĂ

privind înscrisura obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ Nr. 7910  
DIN 22.04.2024

e'liberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor și drepturile conexe, prin care se corăduțiază înscrisura obiectului de pe versos în Registrul de Stat al obiectelor protejate în dreptul de autor și drepturile conexe

Director general

CHIȘINĂU

IMSP INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ

IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MAXIM Igor, ROJNOVEANU Gheorghe, BELII Adrian

IDENTIFICAREA, CARACTERIZAREA ȘI ARGUMENTAREA  
UNOR NOI PARAMETRI PREDICTIVI AI REZULTATELOR  
POSTOPERATORII NEGATIVE LA PACIENȚII  
CU CANCER BRONHOPULMONAR CU  
RISC ANESTEZICO-CHIRURGICAL AVANSAT

CHIȘINĂU 2024

MAXIM *[Signature]*, ROJNOVEANU Gh. *[Signature]*, BELII A. *[Signature]*

Seria: OȘ (operă științifică)  
Numărul de înscrisură: 7910  
Data înscrisurii: 29.03.2024  
Numărul cererii: 2708  
Denumirea obiectului: „IDENTIFICAREA, CARACTERIZAREA  
ȘI ARGUMENTAREA UNOR NOI PARAMETRI  
PREDICTIVI AI REZULTATELOR POSTOPERATORII  
NEGATIVE LA PACIENȚII CU CANCER  
BRONHOPULMONAR ȘI RISC ANESTEZICO-  
CHIRURGICAL AVANSAT”  
Autori:  
Maxim Igor IDNP: 0961507891794  
Rojnoveanu Gheorghe IDNP: 0952509899527  
Belii Adrian IDNP: 0950212540264  
Titularii drepturilor patrimoniale:  
Instituția Medico-Sanitară Publică “INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ”  
IDNO: 1003600152606  
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae  
Testemițanu” din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

I.S. *[Signature]* Sefă Direcție Drept de Autor

AGENȚIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ  
ȘI REPLICAREA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ANEXA 7

EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION



EUROINVENT  
DIPLOMA

UNDER THE PATRONAGE OF  
MINISTERUL CERCETĂRII,  
INOVARII ȘI DIGITALIZĂRII

SILVER  
MEDAL

is awarded to:

**Predictive models of the results of postoperative treatment and argumentation of extended operational criteria in patients with broncholog cancer with advanced anesthetic-surgical risk**

MAXIM Igor, ROJNOVEANU Gheorghe, BELÎI Adrian

President of International Jury  
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Scientific Committee  
Prof.Dr. Ion SANDU

Iași, Romania  
June 8, 2024



EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION



EUROINVENT  
DIPLOMA

UNDER THE PATRONAGE OF  
MINISTERUL CERCETĂRII,  
INOVARII ȘI DIGITALIZĂRII

SILVER  
MEDAL

is awarded to:

**Identification, characterization and argumentation of new predictive parameters of negative postoperative results of patients with bronchopulmonary cancer with advanced anesthetic-surgical risk**

MAXIM Igor, ROJNOVEANU Gheorghe, BELÎI Adrian

President of International Jury  
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Scientific Committee  
Prof.Dr. Ion SANDU

Iași, Romania  
June 8, 2024



3rd edition of the International Exhibition of Innovation  
and Technology Transfer **EXCELLENT IDEA – 2024**



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII



Academia  
de Științe  
a Moldovei



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



## DIPLOMA of GOLD MEDAL

**Is awarded to:** Modele predictive ale rezultatelor tratamentului postoperator și argumentarea criteriilor extinse de operabilitate la pacienții cu cancer bronhopulmonar cu risc anestezico-chirurgical avansat

**Autor/s:** Maxim Igor, Rojnoveanu Gheorghe, Belii Adrian

Institutul de Medicină Urgentă

President of Jury  
Profesor doctor ISTUDOR Nicolae

President of Organization Committee  
Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics,  
Professor STRATAN Alexandru



Asociația  
Investitorilor  
din România  
și Republica Moldova

Vernon | David

3rd edition of the International Exhibition of Innovation  
and Technology Transfer **EXCELLENT IDEA – 2024**



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII



Academia  
de Științe  
a Moldovei



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



## DIPLOMA of GOLD MEDAL

**Is awarded to:** Parametri predictivi ai rezultatelor postoperatorii negative la pacienții cu cancer bronhopulmonar cu risc anestezico-chirurgical avansat

**Autor/s:** Maxim Igor, Rojnoveanu Gheorghe, Belii Adrian

Institutul de Medicină Urgentă

President of Jury  
Profesor doctor ISTUDOR Nicolae

President of Organization Committee  
Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics,  
Professor STRATAN Alexandru



Asociația  
Investitorilor  
din România  
și Republica Moldova

Vernon | David

## DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele **Maxim Igor**

Semnătura

Data 05.04.2024



### Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Surname, first name **Maxim Igor**

Signature

Date 05.04.2024



## CV-UL AUTORULUI



### Igor Maxim

**Data nașterii:** 14/07/1973 | **Cetățenie:** moldoveană | **Număr de telefon:**  
(+373) 68288377 (Număr de telefon mobil) | **E-mail:** [igor.maxim@inbox.ru](mailto:igor.maxim@inbox.ru) |  
**Adresă:** Moldova (Acasă)

#### ● EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2003 – 2016  
**CHIRURG TORACIC IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”**

**Departament** Chirurgie Toracică

2016 – 2023  
**ȘEF DEPARTAMENT CHIRURGIE IMSP IMU**

2016 – ÎN CURS  
**CHIRURG TORACIC IMSP IMU**

**Departament** Chirurgie toracică

2023 – ÎN CURS  
**VICEDIRECTOR IMSP IMU**

#### ● EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

1992 – 1998 Chisinau, Moldova  
**MEDICINĂ GENERALĂ USMF „Nicolae Testemițanu”**

**Site de internet** <https://www.usmf.md>

1998 – 2001 Chisinau, Moldova  
**REZIDENȚIAT USMF „Nicolae Testemițanu”**

**Site de internet** <https://www.usmf.md> | **Domeniu de studiu** Chirurgie generală

2001 – 2003 Chisinau, Moldova  
**SECUNDARIAT CLINIC USMF „Nicolae Testemițanu”**

**Site de internet** <https://www.usmf.md> | **Domeniu de studiu** Chirurgie toracică

2005 Moldova  
**CURS POST-UNIVERSITAR „ACTUALITĂȚI ÎN CHIRURGIE”**

2005 Kirovograd, Ucraina  
**ȘCOALA DE CHIRURGIE TORACICĂ A ESTS**

2012 Timișoara, România  
**CURS POST-UNIVERSITAR „PATOLOGIA ȘI CHIRURGIA GLANDELOR PARATIROIDE”**

2012  
**ȘCOALA DE CHIRURGIE TORACICĂ A ESTS „CORECȚIA DEFORMAȚIILOR CUTIEI TORACICE**



2014 Sankt Petersburg , Rusia  
**„NOUTĂȚI ÎN TRAUMATISMELE TORACELUI”**

---

2014 Istanbul , Turcia  
**CURS POST-UNIVERSITAR „ONCOLOGY MEETING”**

---

2013  
**DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE**

---

**Lucrare de diplomă** „Timestomia toracoscopică video-asistată precoce în miasthenia gravis non tumorală”

2018 Baku, Azerbaidjan  
**1ST CONGRESS OF APIMSF**

---

2023 Istanbul , Turcia  
**CEMA BARIATRIC SUMMIT**

---

2023 Potsdam, Germania  
**8TH INTERNATIONAL UNIPORTAL VATS COURSE - ENDORSED BY ESTS ESTS**

---

### ● **COMPETENȚE LINGVISTICE**

---

Limbă(i) maternă(e): **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIUNE		VORBIT		SCRIS
	Comprehensiune orală	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
<b>ENGLEZĂ</b>	B2	B2	B2	B2	B2
<b>RUSĂ</b>	C2	C2	C2	C2	C2

*Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat*

### ● **COMPETENȚE DIGITALE**

---

Navigare Internet | Microsoft Office | Zoom | google