

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**



***DINAMICA FUNCȚIEI PULMONARE ȘI A TOLERANȚEI LA EFORT LA PACIENȚII  
CU REZECȚII PULMONARE***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. MIHĂLȚAN FLORIN-DUMITRU**

**Student-doctorand:**

**PELE IRINA-CĂTĂLINA**

**2021**

# CUPRINS

## INTRODUCERE

### I. *PARTE GENERALĂ*

#### CAPITOLUL 1

##### **Patologii pulmonare cu viză curativă chirurgicală prin rezecții pulmonare.....**

1.1. Cancerul pulmonar fără celule mici (non-microcelular).....	1
1.2. Tumori pulmonare benigne - carcinoidul pulmonar.....	2
1.3. Infecțiile pulmonare localizate.....	3
1.3.1. Abcesul pulmonar bacterian.....	3
1.3.2. Aspergilomul.....	4
1.3.3. Tuberculoza pulmonară și complicațiile ei.....	5
1.4. Bronșiectaziile localizate.....	7

#### CAPITOLUL 2

##### **Evaluarea preoperatorie a pacientului chirurgical toracic. Riscul chirurgical.....**

2.1. Evaluarea funcției cardiace.....	8
2.2. Evaluarea funcției respiratorii.....	8
2.3. Estimarea funcției pulmonare postoperator.....	9
2.4. Testarea toleranței la efort.....	9
2.5. Strategii de reducere a riscului chirurgical.....	12
2.6. Situații speciale cu profilul lor de risc.....	13

### II. *PARTE SPECIALĂ*

#### CAPITOLUL 3

##### **Dinamica funcției pulmonare și a toleranței la efort a pacienților cu rezecții pulmonare.....**

3.1. Ipoteza de lucru. Scopul lucrării de cercetare. Obiective generale. Material și metodă.....	14
3.2. Parametrii funcționali respiratori, toleranța la efort, complicațiile și decesele postoperatorii.....	18
3.3. Monitorizarea în dinamică, în postoperator, a unui lot de pacienți.....	28
3.4. Compararea evoluției funcției pulmonare și a toleranței la efort pe loturi de pacienți.....	36
3.5. Concluzii finale.....	45

## BIBLIOGRAFIE

## Lucrări științifice publicate

### Articole publicate în reviste de specialitate

1. **Pele I**, Mihălțan FD. Cardiopulmonary exercise testing in thoracic surgery. *Pneumologia* 2020; 69(2):3-10.  
<https://content.sciendo.com/view/journals/pneum/pneum-overview.xml>
2. **Pele I**, Bolca C, Dumitrache-Rujinski Ș, Mihălțan F. Lung function tests, exercise capacity and postoperative outcomes of patients with pulmonary resections. *Pneumologia* 2020; 69(3):159-165.  
<https://content.sciendo.com/view/journals/pneum/pneum-overview.xml>

### Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale

1. **Pele I**. Testul de efort cardiorespirator în evaluarea preoperatorie. În cadrul Simpozionului Național "Excelență și exigență în fiziopatologia respiratorie", Covasna 5-7 mai 2017.
2. **Pele I**. Evaluarea funcțională respiratorie preoperatorie. În cadrul sesiunii lunare a Societății Române de Pneumologie – Filiala București "Evaluarea și pregătirea preoperatorie a pacientului chirurgical toracic", 18 octombrie 2017.
3. **Pele I**. Evaluarea toleranței la efort în programul de reabilitare pulmonară. În cadrul sesiunii lunare a Societății Române de Pneumologie – Filiala București "Reabilitarea respiratorie în practica medicală curentă", 23 ianuarie 2018.

## LISTA DE ABREVIERI

### A

**ALK**-kinaza limfomului anaplazic  
**AJCC**- Comisia Americană Unită Împotriva Cancerului  
**ACTH**-hormon adrenocorticotropic  
**ACCP**- Colegiul American al Medicinii Toracice  
**AVC**-accident vascular cerebral  
**AT**-prag de anaerobioză  
**AOMI**-arteriopatie obliterantă de membre inferioare

### B

**BPOC**-bronhopneumopatie obstructivă cronică  
**BCI**-boală cardiacă ischemică  
**BTS**-Societatea Toracică Britanică  
**BR**-rezerva ventilatorie  
**BORG**-scala simptomelor (dispnee și fatigabilitate)

### C

**CT**-tomografie computerizată  
**CTLA-4**-antigen asociat anti limfocit T citotoxic  
**CV**-capacitate vitală  
**CRF**-capacitate reziduală funcțională  
**CPT**-capacitate pulmonară totală

### D

**DLco**-difuziunea prin membrana alveolo-capilară  
**DZ**-diabet zaharat  
**DVO**-disfuncție ventilatorie obstructivă  
**DVR**-disfuncție ventilatorie restrictivă

### E

**EBUS-TBNA**-punție aspirativă transbronșică cu ac fin ghidată prin ecobronhoscopie  
**EUS-FNA**-punție aspirativă cu ac fin ghidată ecoendoscopic  
**EGFR**-receptorul factorului de creștere epidermal  
**ERS**-Societatea Europeană de Boli Respiratorii  
**ESSV**-extrasistole supraventriculare  
**ESV**-extrasistole ventriculare  
**ESTS**-Societatea Europeană de Chirurgie Toracică

### F

**FiA**-fibrilație atrială

### H

**HRCT**-tomografie computerizată cu rezoluție înaltă  
**HRR**-rezerva cardiacă

### I

**IHC**-imunohistochimie  
**IMC**-indice de masă corporală

### K

**Kco**-constanta de transfer

### L

**LSD**-lobectomie superioară dreaptă  
**LID**-lobectomie inferioară dreaptă  
**LM**-lobectomie medie  
**LSS**-lobectomie superioară stângă

**LIS**-lobectomie inferioară stângă

### M

**MVV**-ventilație voluntară maximă

### N

**NSCLC**-cancer pulmonar fără celule mici (non-microcelular)  
**NSCLC-NOS**-cancer pulmonar fără altă specificație

### O

**OMS**-Organizația Mondială a Sănătății

### P

**PA**-pachete-an  
**PID**-pneumopatii interstițiale difuze  
**PET**-tomografie cu emisie de pozitroni  
**PD-L1**-ligandul 1 programat al morții  
**PS**-status al performanței  
**Ppo**-valoare prezisă postoperatorie  
**PD**-pneumectomie dreaptă  
**PS**-pneumectomie stângă

### R

**RMN**-rezonanță magnetică nucleară  
**ROS1**-receptor al tirozin kinazei, proto-oncogenă

### S

**SCLC**-cancer pulmonar cu celule mici (microcelular)  
**SDRA**-sindrom de detresă respiratorie acută

### T

**TNM**-tumoră, ganglion, metastază (sistem de stadializare al tumorilor maligne)  
**TTF1**-factor de transcripție tiroidian  
**TNE**-tumori neuroendocrine  
**ThRCRI**-index cardiac revizuit toracic  
**TM6m**-test de mers 6 minute  
**TECP**-test de efort cardio-pulmonar

### U

**UICC**-Uniunea pentru Controlul Internațional al Cancerului

### V

**VATS**-chirurgie toracică video-asistată  
**VEGFR**-receptor al factorului de creștere endotelial vascular  
**VEMS**-volumul expirator maxim în prima secundă de expir forțat  
**VR**-volum rezidual  
**VE**-minut-ventilația la sfârșitul testului  
**VO2peak**-consumul oxigenului de vârf  
**VO2max**-consumul maxim de oxigen  
**VE/VO2**-echivalent ventilator pentru oxigen  
**VE/VCO2**-echivalent ventilator pentru dioxid de carbon  
**VO2/HR**-oxigen-puls  
**VM**-ventilație mecanică

### W

**W**-puterea (sarcina efortului)

## **Mulțumiri**

Prof. Univ. Dr. Acad. Florin Dumitru Mihălțan

Referenților lucrării

Prof. Univ. Dr. Acad. Doina Onicescu
--------------------------------------

Șef de lucrări Dr. Ștefan Dumitrache-Rujinski

Dr. Ciprian Bolca

Dr. Mihnea Orghidan, Dr. Daniela Jipa-Dună, As. Univ. Dr. Alina Croitoru, Șef de lucrări Dr. Tudor Constantinescu

Colegilor din Laboratorul de Explorări Funcționale Respiratorii Speciale, chirurghi toracici și anatomopatologi

Familiei mele

## INTRODUCERE

Evaluarea preoperatorie este o etapă obligatorie în pregătirea pacienților propuși pentru orice intervenție chirurgicală din sfera toracică, mai ales cea de rezecție pulmonară, pentru a se cunoaște riscurile și a preîntâmpina complicațiilor postoperatorii. Lucrând în Laboratorul de Explorări Funcționale Respiratorii Speciale din cadrul Institutului “Marius Nasta” din București, una din preocupările aproape zilnice ale activității mele este aceea de participare în mod direct la evaluarea funcției pulmonare în preoperator a pacienților care se adresează fie secțiilor de pneumologie, fie celei de chirurgie toracică.

Sunt bine cunoscute modificările fiziologice asupra aparatului respirator care au loc imediat după anestezia generală cu vizarea centrilor respiratori, ai musculaturii respiratorii, soldate cu scăderea capacității vitale, a complianței peretelui toracic și creșterea travaliului respirator.

Prin rezecția parenchimului pulmonar se pierde însă o parte din rezerva funcțională pulmonară, din patul capilar pulmonar și din capacitatea la efort, această pierdere depinzând de extensia rezecției, de statusul funcțional al țesutului pulmonar rezecat în corelație cu cel restant, de gradul de alterare a funcției pulmonare în preoperator.

Pacienții cu funcție pulmonară normală înainte de intervenție pot tolera destul de bine rezecțiile pulmonare. Mulți dintre pacienți au însă deja alterată funcția pulmonară prin sindroame obstructive (majoritatea pacienților fiind cu istoric de fumat și de bronhopneumopatie cronică obstructivă - BPOC) sau restrictive subiacente (îndeosebi determinate de leziuni fibroase secundare posttuberculoase). Reducerea în plus a țesutului pulmonar prin operație la acești pacienți duce de multe ori la sporirea invalidității funcției pulmonare, la care se adaugă uneori și complicațiile cardio-respiratorii imediate sau la distanță. Acest lucru nu reprezintă însă o regulă generală, existând situații la care, din contră, îndepărtarea parenchimului pulmonar nefuncțional (de ex. cu bule de emfizem sau hiperinflat) menține o funcție pulmonară nemodificată sau chiar ușor ameliorată, prin îmbunătățirea mecanicii pulmonare. Este un efect asemănător cu cel întâlnit în chirurgia de reducere a volumului pulmonar.

Dacă literatura de specialitate internațională abundă în informații cu privire la evaluările preoperatorii, mult mai puține sunt datele legate de ceea ce se întâmplă în postoperator, cu

referire la recuperarea funcției pulmonare după rezecțiile pulmonare sau cele legate de urmărirea pe termen lung a evoluției parametrilor respiratori și ai toleranței la efort a acestor pacienți. De obicei, evaluarea postoperatorie a unui pacient post intervenție chirurgicală de rezecție pulmonară constă în examinare clinică, imagistică (radiologică standard/CT torace) și funcțională respiratorie minimă (spirometrie).

Pornind de la aceste informații, lucrarea de față urmărește modul în care se modifică funcția pulmonară și toleranța la efort la pacienții care au suferit rezecții pulmonare din diverse motive patologice, pornind din momentul preoperator și continuând cu monitorizarea timp de un an în postoperator. Ideea proiectului de cercetare a pornit de la dorința de utilizare și de poziționare a explorărilor funcționale complexe în acest context.

Din cunoștințele personale, la nivelul țării noastre acest studiu reprezintă o premieră prin investigațiile complexe ale funcției pulmonare realizate prin intermediul pletismografiei, a tehnicii difuziunii prin membrana alveolo-capilară și mai ales prin urmărirea toleranței la efort mediată de testarea cardio-pulmonară la efort la această categorie de pacienți chirurgicali toracici.

Partea generală a tezei este structurată în două capitole.

Primul capitol al tezei de doctorat este o trecere în revistă a celor mai frecvente afecțiuni pulmonare întâlnite în practică pentru care se recurge la chirurgia de rezecție pulmonară ca modalitate de tratament. Patologia pulmonară cu viză chirurgicală radicală este în majoritatea cazurilor legată de cancerul pulmonar. Există și alte situații precum tumorile benigne, infecțiile pulmonare localizate, bronșiectaziile localizate la care eșecul terapeutic farmacologic sau complicațiile amenințătoare de viață fac ca rezolvarea terapeutică să fie dată de intervențiile chirurgicale de tipul rezecțiilor pulmonare.

Evaluarea preoperatorie este subiectul celui de-al doilea capitol al părții generale. Evaluarea preoperatorie presupune din punct de vedere funcțional respirator investigații ca spirometria, difuziunea prin membrana alveolo-capilară, estimarea funcției pulmonare postoperatorii prin utilizarea a diverse formule, la care se adaugă în anumite circumstanțe monitorizarea toleranței la efort prin teste de efort simple și/sau complexe.

Partea specială constituie al treilea capitol al cercetării și este axată pe monitorizarea în dinamică în pre și post operator a funcției respiratorii dar și a toleranței la efort a pacienților propuși pentru rezecții pulmonare.

Analiza datelor se face pe parcursul a trei subcapitole:

(1) Parametrii funcționali respiratori, toleranța la efort, complicațiile și decesele postoperatorii – studiu prospectiv non-intervențional pe 155 de pacienți.

(2) Monitorizarea în dinamică, în postoperator, a unui grup de pacienți – studiu prospectiv non-intervențional longitudinal pe 67 pacienți.

(3) Compararea evoluției funcției pulmonare pe loturi de pacienți – studiu pe același număr de 67 pacienți:

- Cu sindrom obstructiv – fără sindrom obstructiv
- Cu tipuri diferite de rezecții: lobectomie, bilobectomie și pneumonectomie.



# I.PARTE GENERALĂ

## CAPITOLUL 1

### **Patologii pulmonare cu viză curativă chirurgicală prin rezecții pulmonare**

Rezecția pulmonară este intervenția chirurgicală de înlăturare a unei porțiuni din plămân sau a întregului plămân, în limite de siguranță, fără a pune în pericol viața pacientului intraoperator. Abordul poate fi clasic, prin toracotomie sau minim invaziv, prin chirurgie toracică video-asistată (VATS), intervenții realizate sub anestezie generală. Rațiunea pentru care se recurge la această metodă invazivă este în majoritatea cazurilor cu viză terapeutică, cu toate că poate îndeplini și rol diagnostic. Cele mai des întâlnite patologii pulmonare care presupun un tratament chirurgical radical sunt: cancerul pulmonar non-microcelular, tumorile pulmonare benigne, infecțiile pulmonare localizate (de ex: abcesul, infecțiile fungice – aspergilomul, tuberculoza și complicațiile ei), bronșiectaziile localizate etc. În continuare sunt prezentate sumarizat câteva dintre situațiile medicale întâlnite în practica zilnică, pentru care se recomandă tratamentul chirurgical prin rezecții pulmonare.

#### **1.1. Cancerul pulmonar fără celule mici (non-microcelular)**

Cancerul pulmonar este principala cauză de mortalitate prin cancer din lume, cu aproximativ 2,09 milioane de cazuri noi diagnosticate în 2018 [1,2]. De asemenea este cea mai frecventă patologie pentru care se recomandă tratament chirurgical. Din punct de vedere histopatologic se clasifică în cancer pulmonar fără celule mici (non-microcelular, NSCLC) responsabil pentru 80-90% din cazuri [3], respectiv cancer pulmonar cu celule mici (microcelular, SCLC) a cărui incidență a început să scadă în ultimii ani [4]. NSCLC cuprinde la rândul său trei subtipuri: adenocarcinomul pulmonar, cancerul pulmonar cu celule scuamoase (SCC) sau epidermoid și carcinomul pulmonar cu celule mari. Evaluările pentru diagnostic ar trebui să parcurgă trei pași esențiali: precizarea tipului histopatologic, stadializarea conform sistemului tumoră, adenopatii, metastaze (TNM) pentru aprecierea extensiei bolii și evaluarea funcțională atunci când există indicație chirurgicală [5].

Tratamentul cancerului pulmonar este determinat de subtipul și de stadiul bolii, în zilele noastre mergând până la terapii personalizate. În stadiile incipiente I și II, rezecția pulmonară

este cea mai bună opțiune terapeutică [6,7,8]. Tipurile de intervenții chirurgicale variază, de la înlăturarea unei porțiuni sublobare dintr-un lob (rezechție pulmonară atipică - „wedge resection” pentru porțiuni non-anatomice sau segmentectomie pentru porțiuni anatomice), până la rezechții mai ample precum extirparea unui lob (lobectomie) sau a unui întreg plămân (pneumonectomie) [8,9]. Extensia rezechției depinde de câțiva factori precum rezerva funcțională respiratorie, dimensiunea, localizarea tumorii și invazia structurilor anatomice învecinate [7,8]. După intervenție, chimioterapia adjuvantă pe bază de platină (cisplatină sau carboplatină) se recomandă în stadiul II pentru completarea tratamentului [10]. Radioterapia postoperatorie poate fi o opțiune în rezechțiile incomplete [10]. În cazul în care din diverse motive pacienții din stadiile I și II nu pot fi operați, se poate recurge la radioterapia corporală stereotactică de ablație [10,11] sau la ablații de tipul celei transbronșice [12] sau percutane [13]. Stadiul III cuprinde un grup heterogen de pacienți, la care opțiunea terapeutică este ghidată de gradul de afectare a stațiilor ganglionare [10]. Pacienții cu implicare ganglionară limitată (N1) sunt candidați pentru rezechție, urmată de chimioterapie și/sau radioterapie [10,14]. La cei cu extensie ganglionară avansată (N2) este de preferat mai întâi chimioterapia de inducție sau neoadjuvantă, urmată de operație [10,14]. Pacienții cu implicarea ganglionilor N3 nu sunt candidați pentru intervenții chirurgicale [10]. Pentru pacienții în stadiul IV de boală, chimioterapia pe bază de compuși din platină (cisplatin, carboplatin) este regimul standard [10,15]. În ultimii ani, terapiile țintite, direcționate spre mutațiile specifice sunt de interes. Rolul chirurgiei este limitat în cazul pacienților din stadiul IV, putând fi indicat la pacienți atent selecționați (cu metastaze sicrone sau metacrone limitate) pentru diagnostic, cu intenție terapeutică sau paliativă [3]. Tratamentul local prin radioterapie externă sau radiochirurgie stereotactică ± tratamentul chirurgical se poate aplica în cazul metastazelor izolate (cerebrale, osoase) în anumite circumstanțe [3]. Prognosticul este întotdeauna mai bun în stadiile precoce de cancer, rata de supraviețuire depășind 50% din cazuri [16]. În cazul metastazelor la distanță supraviețuirea la 5 ani poate scădea la mai puțin de 5% [16].

## **1.2. Tumori pulmonare benigne – carcinoidul pulmonar**

Tumorile pulmonare carcinoide sunt tumori neuroendocrine (TNE) bine sau intermediar diferențiate cu originea în celulele Kulchitsky, totalizând aproximativ 2% din tumorile pulmonare primare [17,18]. În funcție de aspectul lor morfolopatologic (număr de celule mitotice,

mitoză prezentă/absentă) tumorile carcinoide pot fi tipice, în majoritatea lor (85% din cazuri) sau atipice, într-un număr mai redus (15% din cazuri) [19].

Excizia chirurgicală completă este la ora actuală standardul terapeutic “de aur” al tumorilor carcinoide [18,20]. În funcție de localizarea și de extensia tumorii se fac rezecții pulmonare anatomice (cel mai frecvent lobectomie, ocazional bilobectomie sau pneumonectomie) sau se apelează la tehnici chirurgicale de cruțare a parenchimului pulmonar (segmentectomie, “sleeve resection”, bronhoplastie) [18,19]. Carcinoidul atipic necesită o abordare chirurgicală mai agresivă incluzând minim o lobectomie cu disecția ganglionilor limfatici regionali și mediastinali [19]. Chimioterapia adjuvantă după rezecția chirurgicală a carcinoidului tipic cu/fără determinări secundare ganglionare locoregionale (stadiile I, II, III) nu se recomandă de regulă, întrucât riscul de recurență este scăzut și nu se cunoaște impactul chimioterapiei în aceste situații [19]. Radioterapia sau chimioradioterapia rămân recomandări de clasă 3 pentru tumorile carcinoide tipice nerezecabile [19]. În cazul tumorii carcinoide atipice, chimioterapia pe bază de platină plus etoposid cu/fără radioterapie se recomandă pentru pacienții în stadiul III sau cu metastaze la distanță [19]. De asemenea, pentru carcinoidul pulmonar avansat sunt de considerat terapiile sistemice pe bază de analogi de somatostatină la cei cu exprimarea receptorilor de somatostatină, terapia radionuclid peptid receptor cu lutetium-177 octeotrat sau everolimus (inhibitor de rapamicină) [19,20]. Prognosticul tumorilor carcinoide tipice este bun, cu o supraviețuire la 5 ani care ajunge la aproximativ 90% [21]. Carcinoidul atipic are un prognostic mai prost, prin tendința mai mare de recurență sau de metastazare, cu precădere hepatică, supraviețuirea la 5 ani scăzând la 56% [21].

### **1.3. Infecțiile pulmonare localizate**

#### **1.3.1. Abcesul pulmonar bacterian**

Este rezultatul infecției și distrucției parenchimului pulmonar însoțită de necroză centrală, care duce la crearea de cavități pulmonare pline cu puroi și detritusuri celulare [22-24]. Aparține infecțiilor pulmonare necrotizante alături de pneumonia necrotizantă și gangrena pulmonară. Tratamentul farmacologic prin antibioticoterapie este piatra de temelie în abcesul pulmonar. Statistic, acest tip de tratament a modificat substanțial evoluția bolii, reducând mortalitatea prin abces pulmonar de la 75% la 2,5% [25]. La acesta se asociază fizioterapia, drenajul postural, suplimentele nutriționale (dieta hipercalorică, corecția dezechilibrului hidro-electrolitic) ca

terapii suportive. Durata tratamentului este în general de 3-4 săptămâni, cu posibilitatea de prelungire la 2 luni în funcție de răspunsul clinic și radiologic al pacientului [26].

Tratamentul chirurgical se recomandă într-un număr scăzut de cazuri și constă fie în drenaj extern (drenaj percutan transtoracic cu amplasarea unui tub de dren prin toracostomie sub ghidaj imagistic sau drenaj chirurgical prin cavernostomie - procedura Monaldi), fie în rezecție chirurgicală [22,24]. Drenajul percutan este rar realizat în zilele noastre datorită succesului de 80-90% al tratamentului antibiotic [27,28]. În mod similar drenajului, rezecția chirurgicală este descrisă la mai puțin de 10% din cazuri și este recomandată numai atunci când celelalte metode menționate nu funcționează [22-24,28]. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală sunt reprezentate de situații: acute (hemoptizii semnificative, febră prelungită, sepsis, ruptura abcesului în cavitatea pleurală cu formare de piopneumotorax sau empiem, fistula bronho-pleurală) sau cronice (eșecul tratamentului antibiotic instituit de cel puțin 6 săptămâni; infecție persistentă, secundară unei obstrucții bronșice prin neoplasm sau corp strain; agent patogen multirezistent; un abces cu diametrul > 6 cm; suspiciunea de cancer pulmonar cavităar sau imposibilitatea de a exclude diagnosticul de cancer sau de sechestrație pulmonară) [24,25]. Când este necesară intervenția de rezecție pulmonară, lobectomia este metoda care se aplică în majoritatea cazurilor [22,24,25,28]. Utilizarea unui tub endotracheal cu dublu lumen este foarte importantă pentru a preveni contaminarea cu detritus purulent sau cu sânge a plămânului contralateral, în timpul actului operator [22,28]. Segmentectomia sau rezecția atipică se pot folosi în cazul abceselor periferice, când situația impune o rezecție limitată [24,28]. În cazul abceselor pulmonare de dimensiuni mari, în care statusul clinic al pacientului nu permite intervenția chirurgicală anatomică sau drenajul percutan pe tub, se recurge la intervenția de cavernostomie [22,28]. Răspunsul la tratamentul chirurgical depinde de condiția generală și de imunitatea pacientului [24]. Vârsta înaintată, alcoolismul, malnutriția și comorbiditățile sunt factori de prognostic nefavorabil, rata de mortalitate postchirurgicală putând ajunge la 11-28% [24]. Toracosopia video-asistată este o metodă de alegere în abcesele periferice fără fibrotorax sau fără adeziune pleurală asociate [24].

### **1.3.2. Aspergilomul**

Aspergilomul se definește ca infecție saprofitică caracterizată printr-un conglomerat de hife de *Aspergillus*, fibrină, mucus și detritus celular, care apare de regulă la pacienți cu boli pulmonare subiacente care prezintă leziuni cavitare sau chiste (tuberculoză cavităară, emfizem

bulos, sarcoidoză sau alte boli pulmonare fibrozante, boli chistice congenitale, bronșiectazii, abces pulmonar) sau poate fi întâlnită la pacienți imunosupresați [22,28-30].

Spre deosebire de alte infecții fungice, aspergilomul este o infecție localizată care trebuie evaluată din punct de vedere chirurgical. Scopul tratamentului este de prevenire și tratare a complicațiilor amenințătoare de viață [29]. Tratamentul optim în cazul hemoptiziilor sau infecțiilor recurente este intervenția chirurgicală, atunci când funcția pulmonară a pacientului o permite, cu scopul de a preveni hemoptiziile recurente, de a controla infecțiile și de a crește supraviețuirea [22]. Embolizarea arterei bronșice, sursă a hemoptiziei, este doar o manevră temporară de oprire a episodului acut de sângerare [22,29]. Decizia pentru rezecția pulmonară trebuie să ia în considerare pe de o parte, riscul de complicații pe care îl poate produce aspergilomul și pe de altă parte riscul operator [22,30]. Mortalitatea raportată în cazul rezecției aspergilomului pulmonar variază între 5.6% și 22.6% [31,32]. De obicei recomandările pentru intervențiile chirurgicale se fac în cazul: hemoptiziilor recurente sau masive, creșterii dimensiunii aspergilomului, eșecului tratamentului antifungic, sau rezistenței medicamentoase, imunosupresiei sau imposibilității de a exclude un carcinom pulmonar [22,28]. Ideal, intervențiile chirurgicale practicate sunt rezecția sublobară sau lobectomia [22,28], însă și acestea sunt uneori dificil de realizat din cauza adeziunii vasculare dense și fibrozei pleurale [31]. Pneumonectomia trebuie privită cu prudență din prisma comorbidităților frecvente ale acestor categorii de pacienți și a complicațiilor postoperatorii (fistula bronho-pleurală, empiemul, sângerarea) [22,28]. Similar abcesului pulmonar, în cazul pacienților cu risc operator crescut, se poate recurge la cavernostomia chirurgicală cu scopul de a controla spațiul infectat, urmată la câteva luni de cavernoplastie [28,30]. Instilarea endobronșică sau intracavitară transtoracică de agenți antifungici de tipul amfotericinei este o alternativă de tratament la pacienții inoperabili [29,30]. Tratamentul farmacologic per oral cu antifungice (itraconazol, voriconazol) are un rol limitat [29,30]. În lipsa tratamentului, aproximativ 20% dintre pacienții cu aspergilom pulmonar evoluează către aspergiloză invazivă [30].

### **1.3.3. Tuberculoza pulmonară și complicațiile ei**

Tuberculoza pulmonară este o boală infecto-contagioasă cu evoluție cronică și cu o largă răspândire în lume. Este cauzată cel mai frecvent de *Mycobacterium tuberculosis*, specie de bacterie care face parte din complexul cu același nume [33].

În era preantibiotică, tratamentul chirurgical era considerat singurul mijloc de combatere al tuberculozei [34]. O dată cu apariția medicației tuberculostatice s-a înregistrat o rată de succes terapeutic de peste 80% pentru cazurile de tuberculoză sensibilă, ceea ce a adus la estomparea în timp a rolului intervențiilor chirurgicale [34,35]. În ziua de astăzi, complicațiile tuberculozei și apariția tuberculozei multidrog rezistente și cu rezistență extinsă, unde vindecarea se obține la mai puțin din jumătate de cazuri, a restabilit rolul chirurgiei în tratamentul afecțiunii [22,34]. Totuși, tratamentul chirurgical nu poate substitui terapia medicamentoasă, ci este doar un mijloc de completare al acesteia, menit să îmbunătățească evoluția în timp a pacientului [34,36].

Situațiile pentru care se recomandă intervenția chirurgicală se pot grupa astfel [22,34-37]:

1) complicații ale evoluției tuberculozei care pot deveni situații de urgență: hemoptizia masivă, empiemul, pneumotoraxul masiv; 2) leziuni sechelare posttuberculoase cu risc de hemoragie sau infecții repetate, persistente: caverna reziduală cu/fără aspergilom intracavitar, fistula traheo- sau bronho-esofagiană, bronșiectazii posttuberculoase, stenoza bronșică posttuberculoasă, cancerul pe cicatrice tuberculoasă, obstrucția căilor aeriene prin compresiune externă dată de adenopatii tuberculoase, lobita sau sindromul de lob mediu; 3) forma fibronodulară de tuberculoză (tuberculomul); 3) răspunsul inadecvat sau eșecul tratamentului medicamentos antituberculos corect prescris și administrat: evoluția progresivă a bolii sub tratament, plămânul distrus, tuberculoza cu polichimiorezistență, aspergilom intracavitar; 4) scop de diagnostic: leziune pulmonară cu diagnostic incert sau excluderea neoplasmului pulmonar; 5) tuberculoza toracică extrapulmonară: abcesul rece, osteomielite peretelui toracic, morbul Pott; 6) fistula bronho-peurală. În evoluția ei, chirurgia tradițională cu utilizarea toracoplastiei sau colapsoterapiei s-a înlocuit cu exereza parenchimatoasă [22,28]. Procedeele chirurgicale constau în rezecție pulmonară (rezecție atipică, segmentectomie, lobectomie, pneumonectomie, pleuro-pneumonectomie), cu/fără decorticarea și obliterarea spațiului pleural restant [36,37]. Condiția rezolvării chirurgicale este ca leziunile pulmonare să fie limitate la un singur teritoriu pulmonar, de obicei unilateral, restul parenchimului pulmonar fiind indemn sau cu leziuni minime, fără semne de boală activă [36,37]. Cu excepția urgențelor, intervenția chirurgicală se face de regulă după minim 2 săptămâni (de preferat 4-6 luni) de tratament tuberculostatic corect instituit, sub directă observare, pentru controlul transmiterii infecției tuberculoase și o eficiență mai bună a procedurii operatorii [34,37]. Succesul terapeutic în cazul chirurgiei leziunilor unilaterale ajunge la o rată de 75-98% iar în cazul leziunilor bilaterale la 40-60% [37]. În

alegerea tipului de procedură chirurgicală sunt de considerat: forma de tuberculoză, durata bolii, extensia uni/bilaterală a leziunilor, rezerva funcțională și comorbiditățile asociate [37].

#### **1.4. Bronșiectaziile localizate**

Bronșiectaziile sunt definite ca dilatații ireversibile ale bronhiilor de calibru mediu și mic, apărute ca urmare a distrugerii peretelui bronșic (cartilaj, țesut elastic și strat muscular) [38,39]. Pentru majoritatea situațiilor cu bronșiectazii, tratamentul de bază este cel medical, constând în asigurarea clearance-ului mucociliar prin fizioterapie, mucolitice și agenți hiperosmolari inhalatori, eradicarea, prevenirea colonizării cu microorganisme patogene și reducerea inflamației prin antibioticoterapie [39].

Recomandările pentru intervențiile chirurgicale au istoric încă din anii '30, se adresează în special bronșiectaziilor localizate a căror simptome nu pot fi ameliorate prin tratamentul farmacologic și au ca scop înlăturarea porțiunii de plămân afectat, cu îmbunătățirea în acest fel a calității vieții. Abordul clasic al rezecțiilor este prin toracotomie laterală dar se practică cu succes, atunci când este posibil, și intervenția toracoscopică video-asistată [40]. Dintre indicații chirurgicale sunt citate [38]: eșecul terapiei medicale, exacerbările infecțioase frecvente, care necesită antibioticoterapie, tusea cronică cu spută fetidă, complicațiile (hemoptizii, abces pulmonar, empiem etc), prevenirea progresiei bolii prin contaminarea parenchimului normal pornind de la porțiunile de plămân afectat, colonizarea cu micobacterii nontuberculoase rezistente la tratament.

## **CAPITOLUL 2**

### **Evaluarea preoperatorie a pacientului chirurgical toracic. Riscul chirurgical**

Orice procedură chirurgicală are profilul său de risc în ce privește complicațiile asociate [41]. Ca atare, interesul pentru predicția și evaluarea riscului postchirurgical a existat și continuă să fie prezent în literatura de specialitate. În final, când un pacient nu este „potrivit” pentru actul operator se va opta pentru un tratament conservator [41]. Acest capitol are ca subiect evaluarea preoperatorie, etapă indispensabilă în selecția și managementul pacienților propuși pentru o intervenție chirurgicală de rezecție pulmonară [42,43]. Rolul său este, pe de o parte, de a identifica pacienții cu risc crescut de complicații, majoritatea pacienților fiind fumători, cu

diverse comorbidități pulmonare și cardiovasculare asociate. Pe de altă parte, ajută la evaluarea impactului pe care îl poate avea intervenția în sine asupra funcției pulmonare și calității vieții pacienților, pe termen scurt sau lung.

### **2.1. Evaluarea funcției cardiace**

Evaluarea funcției cardiace este prima etapă care trebuie parcursă și este menționată în ghidurile de bază legate de evaluarea preoperatorie a pacienților candidați la rezecții pulmonare [44,45], pornind de la riscul crescut de comorbidități cardiovasculare. Recomandările din ghiduri se bazează pe utilizarea unui sistem al scorurilor pentru estimarea riscului major de evenimente cardiace perioperatorii. Un astfel de exemplu este indexul riscului cardiac revizuit (Revised Cardiac Risk Index, RCRI), conceput în 1999 de Lee și colaboratorii săi [46]. Brunelli și col. au adaptat acest scor pentru a se plia pe necesitățile chirurgiei toracice, rezultând *Thoracic Revised Cardiac Risk Index - ThRCRI*, cu 4 factori asociați riscului de mortalitate: istoric de boală coronariană, boală cerebrovasculară, pneumonectomie, valorificate fiecare cu câte 1,5 puncte și creatinină serică > 2mg/dl, notată cu 1 punct [44,45,47]. Valoarea finală a scorului mai mare de 2 puncte, este o indicație de evaluare cardiologică [44,47]. Toți pacienții propuși pentru rezecții pulmonare sunt sfătuiți să-și optimizeze funcția cardiacă prin tratament farmacologic sau chirurgical (revascularizare coronariană prin by-pass sau angioplastie percutană cu stent).

### **2.2. Evaluarea funcției respiratorii**

În ce privește explorarea funcției respiratorii, prima investigație la care se apelează este spirometria, un test relativ simplu, accesibil și neinvaziv. Ca parametru, *volumul expirator maxim în prima secundă de expir forțat (VEMS)* este cel pe care îl urmărim, fiind cel mai reproductibil [48]. Studii ale lui Ferguson și Berry din 2008 [49], respectiv 2010 [50], l-au descris ca factor de prognostic independent al evenimentelor adverse postoperatorii pulmonare și cardiovasculare în rezecțiile pulmonare clasice sau minim-invazive. La ora actuală nu este corect a fi utilizate doar valorile absolute pentru estimarea riscului. S-a demonstrat în acest sens că exprimarea procentuală a parametrului poate reflecta mai bine realitatea în cazul persoanelor de gen feminin, la vârstnici sau la persoanele de talie scundă, unde dacă sunt utilizate doar valorile teoretice, care sunt antropometric mai mici la aceste categorii, ar putea împiedica eronat o posibilă intervenție chirurgicală [51,52]. Astfel, într-un studiu observational retrospectiv din



2006, Licker și col, propun ca optimă valoarea de 60% din prezis pentru separarea riscului scăzut de cel moderat-crescut de apariție a complicațiilor pulmonare, inclusiv a scurgerii prelungite de aer și a mortalității la 30 de zile [53]. În opoziție, sunt studiile care arată că rolul său este limitat în prezicerea complicațiilor, în special la pacienții cu BPOC cu hiperinflație pulmonară importantă, din cauza așa-numitului “efect de reducere a volumului lobar”, unde poate exista o pierdere redusă a funcției pulmonare sau chiar o îmbunătățire a mecanicii respiratorii și a reculului elastic postoperator [51,52,54].

A doua testare a funcției pulmonare este cea a *difuziunii prin membrana alveolo-capilară (DLco)*, valoarea sa reflectând suprafața alveolară și volumul capilar pulmonar disponibile schimbului gazos [52]. Ferguson și col. sunt cei care în 1988 deschid șirul studiilor legate de asocierea acestui parametru cu prognosticul pacienților cu intervenții chirurgicale, din analizele lor reeșind că este un predictor independent mai bun decât VEMS în ce privește morbiditatea și mortalitatea postoperatorie [55]. Valorile sub 60% din prezis sunt asociate cu risc crescut de complicații respiratorii în 40% din cazuri și deces în 20% din cazuri [55]. Alte studii asociază valoarea sa cu supraviețuirea pe termen lung și cu calitatea vieții, o valoare a DLCO sub 40% din prezis, având risc ridicat de deces din alte cauze decât cea a cancerului [56].

### **2.3. Estimarea funcției pulmonare postoperator**

Este confirmat faptul că funcția pulmonară și toleranța la efort scad după rezecția pulmonară, ca atare, este important să putem prezice funcția pulmonară post-operator [52]. Prin urmare, nu numai valorile măsurate ale VEMS și DLCO în preoperator sunt importante, în aprecierea riscului, ci și valorile așteptate în post-operator [52]. Estimarea se poate realiza cel mai frecvent prin două metode: anatomică (folosită de regulă pentru lobectomie) și scintigrafia de ventilație și/sau perfuzie (pentru pneumonectomie). Ambele metode permit calcularea valorilor prezise post-operator (ppo) ale VEMS și DLCO, luând în considerare volumul de plămân care va fi înlăturat chirurgical.

### **2.4. Testarea toleranței la efort**

Testarea la efort este o componentă importantă a evaluării preoperatorii [41,57,58]. Urmărirea comportamentului la efort al pacienților aduce informații suplimentare în preoperator, anticipând modificările metabolice complexe care au loc în timpul intervenției chirurgicale [48].

2.4.1. *Testele simple de efort.* Sunt teste cu tehnologii simple, ușor de efectuat, care se încurajează a fi folosite în cazul în care nu dispunem de testarea complexă la efort din laborator [48]. În afara distanței parcurse, considerată factor de prognostic, aceste teste ne pot identifica și alte elemente necesare îngrijirii perioperatorii: desaturarea semnificativă, modificări ale scorurilor simptomelor, creșteri ale tensiunii arteriale și pulsului, probleme de atitudine sau de motivație ale pacientului [48].

*Testul urcării scării.* Este un test simplu, ieftin, care presupune supravegherea pacientului în timp ce urcă mai multe etaje, viteza cu care le urcă fără oprire, doar cu încurajare verbală [48]. Este un test validat pentru evaluarea preoperatorie, aflat de multe ori la îndemâna chirurgilor [41]. Conform ghidurilor, pacienții capabili să urce la o înălțime mai mare de 22 de metri sunt apti pentru intervenții chirurgicale de rezecție pulmonară [44,48].

*Testul “navetei” incremental (“shuttle” test).* Este un test de mers de tip “du-te vino” pe un traseu de 10 m, cu ritm impus de un semnal sonor care imprimă cadența pașilor pacientului [59]. În preoperator se preferă efectuarea testului navetei de tip incremental unde viteza crește la fiecare minut [60]. Este unul din testele de efort propus de ghiduri, cu cea mai bună corelație cu parametrii testării cardio-pulmonare la efort și cu o bună reproductibilitate [48,52].

*TM6min.* Este un test ușor de efectuat, ieftin, accesibil. A început să fie folosit încă din anul 1960 și este studiat extins și la ora actuală [41]. Folosit de rutină în multe clinici, măsoară distanța parcursă de către pacient în interval de 6 minute, pe un culoar cu lungimea de 30-50 m [48]. Deși distanța parcursă în 6 minute este considerată după unii autori ca predictor al riscului de complicații după intervenții chirurgicale majore, variabilitatea valorilor obținute (între < 325 m și < 427 m) [61] în diferite studii în a indica un risc important de complicații, face dificilă standardizarea și ca atare încă nu este inclus în recomandările ghidurilor actuale. Cu toate acestea, există autori care au demonstrat că distanța parcursă sub 500 m crește morbiditatea postoperatorie și durata de spitalizare [62].

2.4.2. *Testul de efort complex, de laborator – TECP.* Consensul general din literatura de profil arată că TECP este “gold” standardul în evaluarea toleranței la efort și în estimarea rezervelor funcționale [63,64]. Este cea mai bună modalitate de a evalua global funcțiile respiratorie, cardio-vasculară, metabolică și musculară ale organismului în condiții de suprasolicitare standardizată și controlată [63,64]. Dezavantajul acestui test este dat de

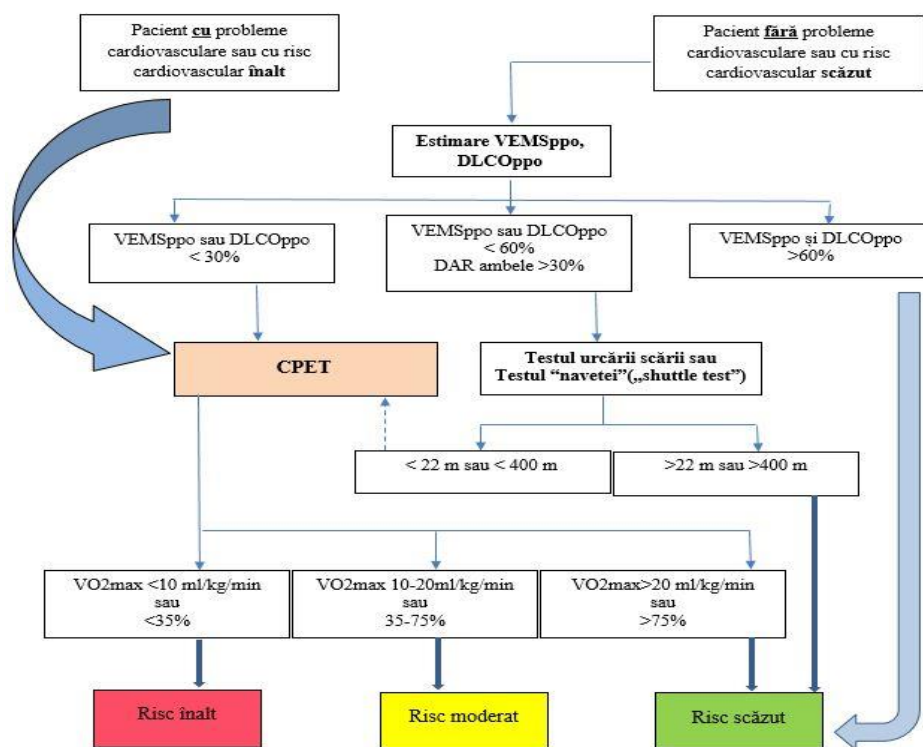
disponibilitatea redusă la nivelul centrelor medicale din România și din alte instituții sau spitale din lume din cauza costurilor ridicate și pregătirii necesare pentru a putea fi utilizat.

În evaluarea preoperatorie, rolurile TECP sunt bine definite [65]: apreciază performanța fizică la efort; precizează cauzele intoleranței la efort și estimează rezervele funcționale; facilitează identificarea unor comorbidități (insuficiență cardiacă, boală coronariană, aritmii); stratifică riscul postoperator și identifică pacienții cu risc crescut de complicații postoperatorii și de mortalitate; ghidează decizia de management; ajută la alegerea individualizată a unui program de reabilitare respiratorie în anumite cazuri; permite evaluarea efectelor terapiei oncologice neoadjuvante la pacienții cu neoplasm pulmonar.

Studiile legate de utilitatea TECP în identificarea pacienților cu risc înalt de complicații postoperatorii sunt numeroase, multe dintre acestea fiind dedicate chirurgiei non-cardioracice [65]. Trei parametri s-au dovedit a fi eficienți ca predictor ai morbidității și mortalității: consumul oxigenului de vârf ( $VO_{2peak}$ ), pragul de anaerobioză (AT, pragul de lactat - LT) și echivalentul ventilator pentru dioxidul de carbon ( $VE/CO_2$ ).  $VO_{2peak}$  reprezintă cel mai mare aport de oxigen măsurat la finalul testului incremental și totodată este cel mai utilizat parametru care descrie capacitatea funcțională la efort a candidaților chirurgicali [48,63,64]. Este considerat cel mai bun predictor al morbidității respiratorii [66], o valoare a sa  $> 20$  ml/kg/min (sau 75% din prezis) permițând efectuarea de intervenții chirurgicale ample ca pneumonectomia și clasificând pacientul în categoria cu risc scăzut de complicații postoperatorii. La polul opus, valoarea  $VO_{2max} < 10$  ml/kg/min (sau  $< 35\%$  din prezis) este privită ca o contraindicație pentru rezecțiile pulmonare, avînd un risc crescut de mortalitate postoperatorie [44]. Utilizarea în exclusivitate a valorilor teoretice poate subestima, ca în cazul valorilor spirometrice, toleranța reală la efort a pacienților, în special în cazul vârstnicilor, obezilor și a celor de talie scundă [67]. Spre deosebire de  $VO_{2peak}$ , AT este un parametru care reflectă efortul submaximal și este non-volițional. Se definește drept consumul de oxigen dobândit în condiții aerobe când încep să aibă loc creșteri ale acidului lactic în sânge, cu apariția acidozei metabolice [63,64,68]. Este folosit ca predictor al morbidității și mortalității în special în chirurgia abdominală, vasculară [68] sau la pacienți cu boli cardio-vasculare (infarct miocardic, insuficiență cardiacă) [69]. În chirurgia toracică studiile sunt încă insuficiente [65]. Valorile prag pentru riscul crescut de complicații variază în studii între  $< 9$  ml/kg/min și  $< 11$  ml/kg/min [48,65,69].  $VE/VCO_2$  este expresia eficienței schimbului gazos [70,71] și este un parametru al efortului submaximal,

similar AT [68]. În chirurgia toracică, studiile au arătat că poate fi un predictor al morbidității și mortalității, uneori mai bun ca  $VO_{2peak}/max$ , atunci când valorile acestui ultim parametru sunt între 10 și 15 ml/kg/min [70]. De asemenea, ar putea fi folosit ca predictor al supraviețuirii pe termen scurt sau lung [71]. Valorile prag care demonstrează riscul crescut de complicații respiratorii în postoperator sau de mortalitate sunt mai mari de 35 [70,71].

Pornind de la testele funcționale respiratorii și continuând cu cele ale toleranței la efort s-au întocmit diverse algoritmi de evaluare preoperatorie, o adaptare după cel mai recent ghid de evaluare funcțională la pacienții cu neoplasm pulmonar înaintea rezecției pulmonare fiind prezentat mai jos în **Figura 2.1.** [44].



**Figura 2.1.** Algoritm de evaluare preoperatorie la pacienții cu rezecții anatomice ample (adaptare după Brunelli și col, ACCP 2013 [44])

## 2.5. Strategii de reducere a riscului chirurgical

Unul din avantajele evaluării preoperatorii este optimizarea pregătirii pacienților cu risc crescut. Pe lângă compensarea bolilor preexistente cu terapii corespunzătoare, o atenție

deosebită trebuie îndreptată asupra opririi fumatului și programelor de reabilitare respiratorie [41].

*Sevrajul tabagic* este indicat la orice pacient fumător în etapa preoperatorie. Abstenența de la fumat cu cel puțin 4 săptămâni înaintea intervenției chirurgicale se asociază cu o reducere a complicațiilor respiratorii de aproape două ori mai mare decât în cazul nefumătorilor [72]. Mai mult, o perioadă mai lungă între renunțarea la fumat și momentul chirurgical a arătat că scade mortalitatea postoperatorie [73]. Alese corespunzător, *programele de reabilitare pulmonară* îmbunătățesc simptomatologia, calitatea vieții, toleranța la efort și scad durata de spitalizare [74]. La pacienții cu neoplasm pulmonar reabilitarea respiratorie poate reprezenta o adevărată provocare în preoperator, în ce privește momentul introducerii și durata acesteia, dat fiind faptul că orice timp pierdut până la momentul operator este prețios [41].

## **2.6. Situații speciale cu profilul lor de risc**

*Chimioterapia neoadjuvantă* este utilizată înainte de rezolvarea chirurgicală a tumorii primare cu scopul de a îmbunătăți rezultatele acesteia și de a preveni formarea metastazelor. Totuși, aceasta se asociază cu modificări structurale pulmonare difuze care duc la scăderea DLco și predispun la complicații respiratorii postoperatorii [75]. Ca atare, ghidurile propun reevaluarea funcției pulmonare după terminarea tratamentului citostatic și înaintea rezecției pulmonare, pentru a surprinde posibilele modificări, în special ale schimbului gazos [44,45]. Rămân în dezbatere prin studii viitoare informații despre efectele pe termen lung ale chimioterapiei, cât de repede și în ce măsură recuperează funcția pulmonară după un astfel de tratament [44].

*Chirurgia toracoscopică video-asistată (VATS)* a fost introdusă cu mai bine de 25 de ani în urmă ca rezolvare terapeutică a leziunilor pulmonare benigne sau maligne și continuă să se dezvolte ca echipament și tehnică de lucru [76]. Este o metodă folosită cu precădere în străinătate pentru rezecția neoplasmului pulmonar (lobectomie) în faze incipiente (stadiile I și II), fără semne de invazie ganglionară [77]. Comparativ cu intervențiile clasice prin toracotomie, cele minim invazive se asociază cu îmbunătățirea recuperării în postoperator [41].

## II.PARTE SPECIALĂ

### CAPITOLUL 3

#### **Dinamica funcției pulmonare și a toleranței la efort la pacienții cu rezecții pulmonare**

**3.1. Ipoteza de lucru. Scopul lucrării de cercetare. Obiective generale. Material și metodă.**

##### **Ipoteza de lucru**

De departe patologia pulmonară care necesită rezolvare prin rezecție pulmonară este cea a cancerului pulmonar. Nu trebuie însă omise și alte afecțiuni pulmonare suspicionate sau care sunt descoperite uneori surprinzător la examenul histopatologic al pieselor de rezecție, care, similar neoplasmului pulmonar, ajung să fie tratate într-un mod radical prin tratamentul chirurgical. Prin rezecția parenchimului pulmonar se pierde însă o parte din rezerva funcțională pulmonară și din capacitatea la efort, această pierdere depinzând de extensia rezecției, de statusul funcțional al țesutului pulmonar rezecat în corelație cu cel restant, de gradul de alterare a funcției pulmonare în preoperator. Mulți dintre pacienți au deja alterată funcția pulmonară prin sindrome obstructive (majoritatea pacienților fiind cu istoric de fumat și de BPOC) sau restrictive subiacente (de ex: determinate de leziunile fibroase secundare posttuberculoase). Reducerea în plus a țesutului pulmonar prin operație poate contribui la o oarecare ameliorare sau din contră la sporirea invalidității funcției pulmonare, prin complicațiile cardio-respiratorii imediate sau la distanță. În ce privește evaluarea preoperatorie, literatura de specialitate este destul de complexă. Cu mult mai puține sunt datele care fac referire la ceea ce se întâmplă în postoperator pe termen scurt sau lung legat de funcția pulmonară și toleranța la efort a pacienților chirurgicali toracici. Ideea proiectului de cercetare a pornit de la dorința de utilizare și de poziționare a explorărilor funcționale complexe în acest context.

**Scopul studiului** este monitorizarea complexă, în dinamică atât a funcției respiratorii cât și a toleranței la efort a pacienților propuși pentru rezecții pulmonare.

## **Obiective**

- Identificarea unei posibile legături între parametrii testelor funcționale pulmonare, ai testului de efort pe de o parte, și complicațiile și decesele postoperatorii pe de altă parte, la pacienții cu rezecții pulmonare
- Identificarea unor parametrii predictorii ai complicațiilor sau ai mortalității postoperatorii și analiza lor comparativă cu studiile din literatura de specialitate
- Identificarea unei legături posibile între tipurile de disfuncții ventilatorii prezente și complicații/decese
- Evaluarea efectelor rezecției pulmonare asupra parametrilor funcției pulmonare și ai toleranței la efort
- Urmărirea evoluției funcției pulmonare și toleranței la efort pe loturi de pacienți, în funcție de extensiei (amplarea) rezecției pulmonare
- Urmărirea evoluției funcției pulmonare și toleranței la efort pe loturi de pacienți, în funcție de tipul disfuncției ventilatorii
- Identificarea unui model de evoluție în timp a funcției pulmonare și toleranței la efort la pacienții investigați

## **Material și metodă.**

Studiul este *prospectiv, non-intervențional* desfășurat în cadrul Institutului de Pneumoftiziologie “Marius Nasta” în Laboratorul de Explorări Funcționale Respiratorii Speciale, în perioada 2015-2020. Din totalul de pacienți trimiși pentru evaluarea funcției pulmonare în preoperator pe parcursul celor 5 ani, 155 de pacienți prezentați consecutiv au fost selectați conform criteriilor de includere în vederea unui prim studiu de etapă, urmând ca 67 de pacienți să fie urmăriți în timp. Evaluarea pe termen lung s-a efectuat doar pentru acei pacienți care au revenit în Institut și la care s-au putut efectua investigațiile funcționale respiratorii complexe.

### *Criterii de includere:*

- pacienți cu afecțiuni pulmonare rezecabile: cancer pulmonar (în speță non-microcelular), tumori benigne, infecții localizate (aspergilom, abces pulmonar, tuberculoză pulmonară fibronodulară - tuberculom și/sau complicații posttuberculoase etc)
- extensia rezecției pulmonare: lobectomie, bilobectomie, pneumonectomie

- îndeplinirea criteriilor de operabilitate din punct de vedere respirator și cardiovascular
- posibilitatea de efectuare a probelor funcționale respiratorii complexe, inclusiv a testului de efort cardio-respirator (compliance pacienților)
- consimțământul informat al pacientului de a folosi datele pentru studiu

*Criterii de excludere:*

- rezecții atipice/sublobare (segmentectomii)
- risc crescut chirurgical
- imposibilitatea efectuării investigațiilor complexe ale funcției pulmonare
- lipsa acordului semnat al pacientului de a participa în studiu

Pentru colectarea datelor am folosit ca *instrumente de lucru*:

- 1) Anamneza. S-au consemnat: datele antropometrice (vârstă, sex, greutate, înălțime, indice de masă corporală - IMC), istoricul de fumat cu numărul de pachete-an (PA), expunerea profesională, istoricul de comorbidități
- 2) Examenul fizic.
- 3) Evaluarea complexă a funcției respiratorii prin efectuarea de spirometrie, pletismografie și difuziune prin membrana alveolo-capilară. S-au măsurat la toți pacienții: volume pulmonare și debite ventilatorii spirometrice: capacitatea vitală (CV), volumul expirator maxim în prima secundă de expir forțat (VEMS), indicele de permeabilitate bronșică (raportul dintre VEMS și CV - VEMS/CV%); volume pulmonare pletismografice: capacitatea reziduală funcțională (CRF), volumul rezidual (VR), capacitatea pulmonară totală (CPT); difuziunea prin membrana alveolo-capilară (DLco); constanta de transfer (raportul dintre DLco și volumul alveolar la care aceasta este măsurată - Kco)
- 4) Evaluarea toleranței la efort prin test de efort cardio-pulmonar (TECP) pe bicicletă ergometrică. Protocolul de testare urmat a fost cel incremental, cu respectarea indicațiilor, contraindicațiilor și criteriilor de oprire așa cum sunt specificate în ghidurile de profil. Toleranța la efort a fost evaluată de fiecare dată după efectuarea probelor ventilatorii, în condiții similare în cazul tuturor pacienților. S-au înregistrat ca parametri: consumul oxigenului de vârf (VO<sub>2</sub>peak), puterea maximă a efortului (W), ventilația maximă (VE), rezerva ventilatorie la sfârșitul testului (BR%), rezerva cardiacă la sfârșitul testului (HRR%), oxigen-pulsul (VO<sub>2</sub>/HR), pragul de anaerobioză atins (AT), echivalenții ventilatori pentru O<sub>2</sub>, respectiv CO<sub>2</sub>



(VE/VO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>), raportul dintre consumul de O<sub>2</sub> și puterea maximă atinsă (VO<sub>2</sub>/WR), simptomele pe scala BORG (dispnee și oboseala musculaturii membrelor inferioare).

5) Documentarea din registrele de anatomie patologică cu privire la examenul histopatologic al piesei de rezecție pentru verificarea și stabilirea clară a diagnosticului pacientului. Stadializarea în cazul cancerului pulmonar s-a stabilit conform clasificării TNM revizuite la acel moment al prezentării.

6) Discuția cu medicul chirurg toracic și/sau documentarea din fișele de observație din secția de chirurgie toracică cu privire la tipul de intervenție chirurgicală efectuată, amploarea/extensia rezecției, precum și evoluția imediată în postoperator a pacientului (consemnarea de complicații la 30 de zile și decese la 90 de zile postoperator).

7) În postoperator, la monitorizarea pacienților pe parcursul vizitelor stabilite s-au consemnat datele clinice și s-au efectuat aceleași investigații ale funcției pulmonare și toleranței la efort, cu măsurarea parametrilor corespunzători.

#### *Analiza statistică*

Toate datele conținând informațiile pacienților au fost introduse în format electronic cu folosirea pentru analiza statistică a programului IBM SPSS versiunea 20. Parametrii funcției pulmonare și ai testului de efort au fost exprimați ca valori absolute și procentuale din valorile prezise. Ca proceduri statistice s-au folosit:

-*analiza descriptivă* a datelor: frecvența cazurilor pentru variabilele discrete, respectiv media/mediana cu deviația standard pentru variabilele continue;

-*analiza distribuției* variabilelor prin aplicarea testelor *Skweness și Kurtosis* initial, apoi a testului *Shapiro-Wilk și a histogramelor* pentru evaluarea simetriei și comparea cu distribuția normală;

-*analiza diferențelor* dintre grupuri prin utilizarea testelor:

- *Independent-Sample T-test* sau *Man-Whitney U test* pentru două eșantioane independente, pentru variabile parametrice, în funcție de tipul distribuției acestora;
- *Chi-square test* pentru două eșantioane independente, pentru variabile non-parametrice
- *Paired-Samples T-test* pentru două eșantioane dependente pentru variabile parametrice
- Testul *One-Way Anova* pentru trei eșantioane independente pentru variabile parametrice

-*regresia logistică univariată și curba ROC cu determinarea ariei de sub curbă (AUC)* pentru identificarea valorii predictive a riscului în cazul unor parametri.

O valoare a  $p < 0.05$  a fost considerată ca având semnificație statistică.

*Aspecte etice.* Efectuarea studiului a fost aprobată de către comisia de etică a Institutului. De asemenea s-a obținut consimțământul informat semnat al tuturor pacienților participanți în cercetare.

### 3.2. Parametrii funcționali respiratori, toleranța la efort, complicațiile și decesele postoperatorii.

#### 3.2.1. Introducere

Studiul este *prospectiv, observațional, nonintervențional*. O parte din rezultatele acestui studiu au fost publicate într-unul din articolele obligatorii perioadei studiilor universitare de doctorat (**Pele I** și col, *Pneumologia* 2021) [78].

#### 3.2.2. Rezultate și discuții

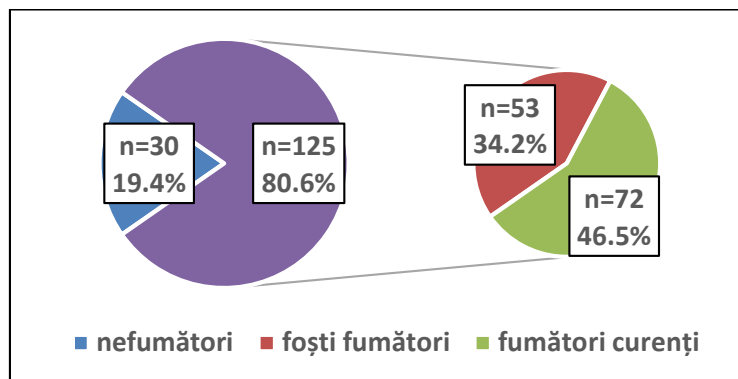
Din totalitatea pacienților care s-au prezentat pentru evaluare preoperatorie în perioada 2015-2020, au fost înrolați 155 pacienți consecutivi, dintre care 109 (70,3%) au fost bărbați.

**Tabel 3.1.**

**Tabel 3.1.** Datele demografice și comorbiditățile pacienților investigați

Parametri	Număr total de pacienți (n= 155)
Vârsta (ani) (medie±DS)	61.2±9.81
Sex (n, %)	
-masculin	109 (70.3%)
-feminin	46 (29.7%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (medie±DS)	26.1±5.38
Status de fumător (n, %)	
-nefumător	30 (19.4%)
-ex-fumător	53 (34.2%)
-fumător curent	72 (46.5%)
Comorbidități (n, %)	139 (89.7%)
-BPOC	82 (52.9%)
-HTA	72 (46.5%)
-obezitate	29 (18.7%)
-aritmie (ESSV, ESV, FiA)	21 (13.5%)
-BCI	18 (11.6%)
-DZ tip 2	17 (11%)
-AOMI	12 (7,7%)

Vârsta medie a pacienților a fost de 61.2±9.18 ani (interval 19-85 ani). Majoritatea pacienților au fost fumători: în total 125 (80.6%) pacienți, incluzând 72 (46.5%) fumători curenți și 53 (34.2%) foști fumători. **Figura 3.1.**



**Figura 3.1.** Statusul de fumător al pacienților

### Funcția pulmonară și toleranța la efort

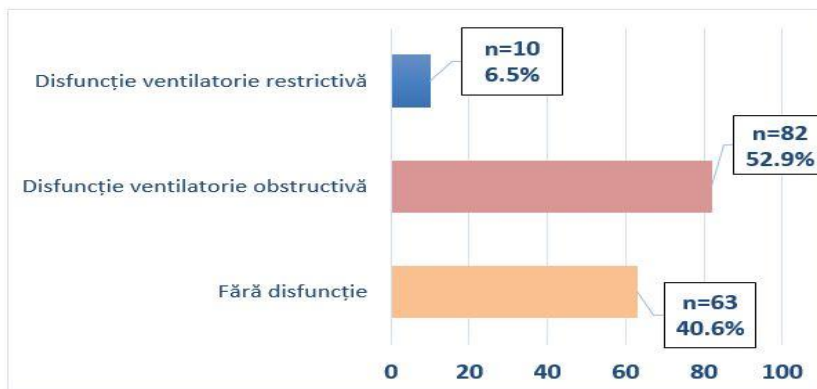
Tabloul funcțional respirator general a fost al unei disfuncții ventilatorii obstructive ușoare cu VEMS normal, cu o ușoară tendință la “air trapping” și DLco scăzută ușor. **Tabel 3.2.**

**Tabel 3.2.** Valori ale parametrilor funcției pulmonare

	Medie	DS	Minim	Maxim
<b>VEMS (L)</b>	2.3176	.67847	1.20	4.76
<b>VEMS %</b>	83.355	20.7516	42.2	151.4
<b>CV (L)</b>	3.3155	.82422	1.66	6.07
<b>CV %</b>	93.644	17.8148	45.8	157.7
<b>VEMS/CV</b>	69.621	9.3786	47.6	93.8
<b>CRF (L)</b>	4.3751	1.10046	1.92	6.61
<b>CRF %</b>	134.292	27.5337	72.2	234.3
<b>VR (L)</b>	3.5416	1.00076	1.37	5.95
<b>VR %</b>	159.366	36.4213	84.7	283.0
<b>CPT (L)</b>	6.8337	1.40411	3.09	9.63
<b>CPT %</b>	113.6819	16.68367	58.30	175.70
<b>DLCO %</b>	69.934	16.7559	29.0	99.4
<b>Kco%</b>	79.156	18.1869	35.7	115.9

Din punct de vedere al *disfuncțiilor ventilatorii* întâlnite, cei mai mulți dintre pacienți, adică 82 (52.9%) au avut un sindrom obstructiv caracterizat prin raportul VEMS/CV < 70% și au fost diagnosticați cu BPOC. Zece dintre pacienți au avut disfuncție ventilatorie restrictivă

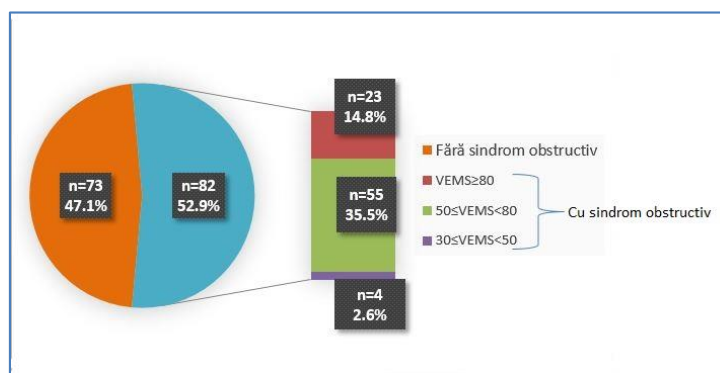
caracterizată prin  $CV < 80\%$  din prezis și raport  $VEMC/CV \geq 70\%$ . Restul de 63 pacienți au avut valori normale. **Figura 3.2.**



**Figura 3.2.** Tipuri de disfuncții ventilatorii întâlnite la pacienții investigați

La pacienții cu BPOC, gradul de severitate a obstrucției a fost ușoară, cu valoarea medie a VEMS de  $71.8 \pm 14.1\%$  din prezis. Acești pacienți au prezentat hiperinflație pulmonară cu valori ale VR de  $175.2 \pm 35.5\%$  din prezis și valori ale CRF de  $144.2 \pm 26.7\%$  din prezis. La pacienții restrictivi, disfuncția ventilatorie a fost tot ușoară, cu CV  $68.9 \pm 11\%$  din prezis. CPT s-a menținut la o valoare medie în limite normale. DLco a fost scăzută ușor atât în cazul pacienților obstructivi cât și a celor restrictivi, cu valori similare, de  $63 \pm 13\%$  din prezis. La pacienții fără disfuncții ventilatorii, DLco a avut o valoare medie la limita inferioară a normalului.

Conform stadializării GOLD, dintre pacienții obstructivi, doar 4 au avut obstrucție severă caracterizată prin valoarea  $VEMS = 46.4 \pm 3.1\%$  din prezis, 55 pacienți au avut obstrucție moderată (cu  $VEMS = 66.3 \pm 9.3\%$ ) și 23 obstrucție ușoară (cu  $VEMS = 89.5 \pm 6.4\%$ ). **Figura 3.3.**



**Figura 3.3.** Prezența și severitatea sindromului obstructiv în grupul pacienților investigați

În ce privește TECP, *toleranța la efort* globală a pacienților a fost scăzută ușor, reflectată prin valorile VO<sub>2</sub>peak de 19.4±4.1 ml/min/kg (73.8±13.4%), ale puterii atinse la finalul testului de 105.7±33.6 watts (78.5±27.3% din prezis) și ale raportului VO<sub>2</sub>/WR de 8.3±1.5 ml/min/watts. **Tabel 3.3.**

**Tabel 3.3.** Valori ale parametrilor testului de efort cardio-pulmonar

	Medie	DS	Minim	Maxim
<b>VO<sub>2</sub>peak (ml/min/kg)</b>	19.4752	4.13267	11.89	33.51
<b>VO<sub>2</sub>peak%</b>	73.84	13.423	44	114
<b>W</b>	105.73	33.613	20	200
<b>W%</b>	78.54	27.328	35	192
<b>VE (L/min)</b>	55.002	14.2310	26.4	97.1
<b>VE%</b>	61.58	15.526	29	129
<b>BR %</b>	37.83	15.423	-29	70
<b>HRR %</b>	17.43	13.621	-5	120
<b>VO<sub>2</sub>/HR</b>	10.83	2.879	5	19
<b>VO<sub>2</sub>/HR %pred</b>	90.57	19.001	43	150
<b>VO<sub>2</sub>la AT (ml/min/kg)</b>	12.5770	2.42636	7.09	21.74
<b>AT% din VO<sub>2</sub>peak prezis</b>	48.216	10.5644	24.0	82.0
<b>VE/VO<sub>2</sub></b>	32.567	6.4350	22.4	56.6
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	37.575	7.1590	24.8	70.1
<b>VO<sub>2</sub>/WR</b>	8.342	1.5728	4.3	13.1
<b>BORG D</b>	4.09	2.070	0	10
<b>BORG F</b>	5.63	1.947	0	10

Echivalentul ventilator pentru CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>) a avut o valoare peste limita considerată normală de 35 și anume 37.5±7.1, atrăgând atenția asupra unor posibile tulburări ale raportului ventilație/perfuzie. Motivul opririi TECP a fost la majoritatea pacienților oboseala musculaturii membrelor inferioare (scorul fatigabilității pe scala Borg fiind în medie de aproximativ 5, adică greu).

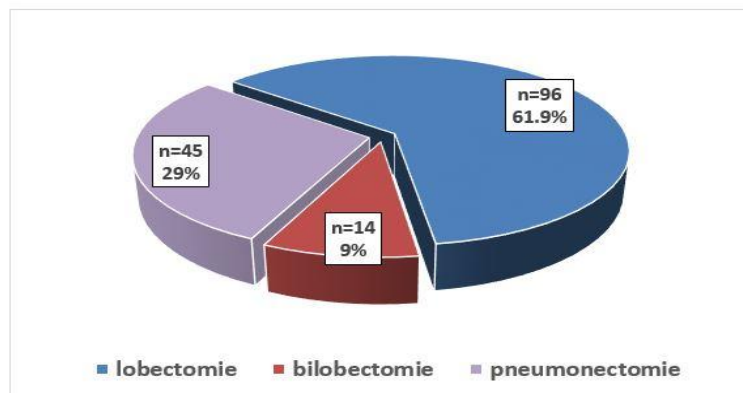
La comparația parametrilor TECP dintre pacienți, în funcție de tipul de disfuncție s-au obținut următoarele:

- VO<sub>2</sub>peak exprimat procentual a avut valori mai mici la pacienții cu disfuncție restrictivă (62.1±14.4% din prezis), respectiv obstructivă (70.3±10.4% din prezis) față de cei fără disfuncție (80.2±13.9%).
- Rezerva ventilatorie a fost mai mică la pacienții obstructivi față de ceilalți pacienți [32.5±15.5% (obstructivi) versus 44.7±12.7% (normali) și 37.5±13.4% (restrictivi)], dar cu prezervarea acesteia.
- VE/VCO<sub>2</sub> a avut valori mai mari, peste limitele considerate admise, la pacienții obstructivi (38.9±7.3) și restrictivi (40.7±11.3) pe de o parte, comparativ cu pacienții cu

funcție normală ( $35.3 \pm 5.5$ ), pe de altă parte. Acest lucru semnaleză existența unui grad de ineficiență ventilatorie la pacienții cu patologii pulmonare asociate, care ar putea explica modificarea capacității la efort a acestora.

### Particularități chirurgicale – localizare și amploare rezecție, tip de intervenție

Pacienții au fost operați de echipe chirurgicale diferite. Din totalul de pacienți, 96 (61.9%) au necesitat lobectomie, 14 (9%) bilobectomie și 45 (29%) pneumonectomie. **Figura 3.4.**



**Figura 3.4.** Extensia rezecțiilor efectuate în lotul de pacienți investigați

Au primat lobectomiile superioare drepte - 37 (23.9%). **Tabel 3.4.**

**Tabel 3.4.** Detalii de localizare și extensie ale rezecțiilor pulmonare efectuate

Extensie rezecție	Număr, %
<b>Lobectomie</b>	<b>96 (61.9%)</b>
-superioară dreaptă (LSD)	37 (23.9%)
-inferioară dreaptă (LID)	13 (8.4%)
-medie (LM)	3 (1.9%)
-superioară stângă (LSS)	23 (14.8%)
-inferioară stângă (LIS)	20 (12.9%)
<b>Bilobectomie</b>	<b>14 (9%)</b>
-superioară dreaptă (LSD+LM)	9 (5.8%)
-inferioară dreaptă (LM+LID)	5 (3.3%)
<b>Pneumonectomie</b>	<b>46 (29%)</b>
-dreaptă (PD)	20 (12.9%)
-stângă (PS)	25 (16.1%)

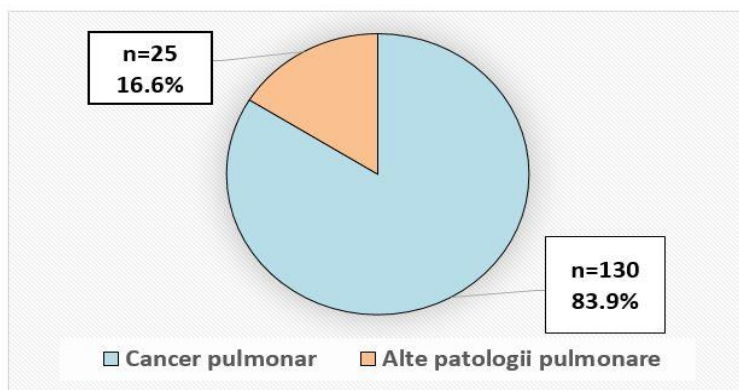
Majoritatea rezecțiilor s-au efectuat prin toracotomie laterală clasică (146; 96.1%), doar 6 (3.9%) pacienți beneficiind de intervenție chirurgicală minim invazivă. Opțiunea pentru prima variantă de tehnică chirurgicală se explică pe de o parte prin complexitatea intervențiilor

efectuate și, pe de altă parte, în unele cazuri, printr-o accesibilitate redusă la materialele necesare VATS.

După modul de distribuție al disfuncțiilor ventilatorii în funcție de amploarea rezecțiilor, cele mai multe disfuncții obstructive au fost la pacienții cu lobectomii (51 față de 23 în cazul pneumonectomiilor și 8 în cazul bilobectomiilor). Din cele 10 disfuncții restrictive, 6 au fost prezente la pacienții cu pneumonectomii, 3 la cei cu lobectomii și 1 la cei cu bilobectomii.

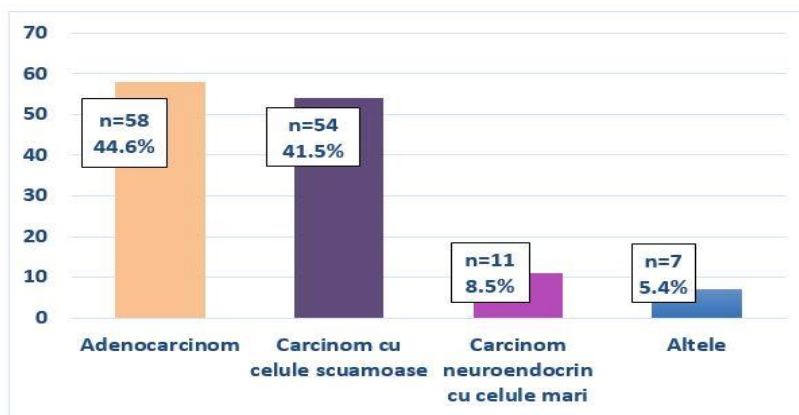
### **Diagnostic histopatologic**

Conform rezultatului histopatologic, 130 (83.9%) de pacienți au avut cancer pulmonar și doar 25 (16.1%) alte patologii pulmonare (tumoră carcinoidă - 6, tuberculoză și complicații posttuberculoase - 4, pneumonii - 4, aspergilom pulmonar - 4, abces pulmonar - 2, adenopatie pseudotumorală în cadrul unui limfom - 1, infarct pulmonar organizat - 1). **Figura 3.5.**



**Figura 3.5.** Diagnosticul histopatologic al pacienților

Adenocarcinomul a fost principalul subtip histologic de cancer pulmonar, urmat de carcinomul cu celule scuamoase, carcinomul neuroendocrin cu celule mari și alte carcinoame **Figura 3.6.**



**Figura 3.6.** Tipuri histopatologice de cancer pulmonar.

### **Frecvența complicațiilor și deceselor postoperatorii la pacienții cu rezecții pulmonare**

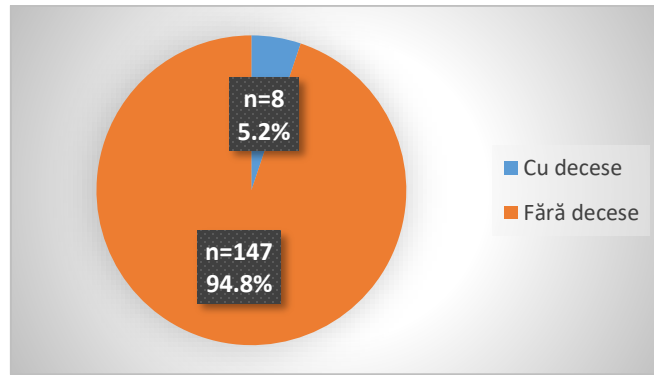
Complicațiile pulmonare au avut loc la 37 pacienți (23.9%), cele mai frecvente fiind atelectazia cu necesitatea bronhoscopiei (14 cazuri, 9%), insuficiența respiratorie cu ventilație mecanică (VM) > 48 hours (12 cazuri, 7.7%) și pierderea prelungită de aer > 5 zile (8 cazuri, 5.2%) tratată conservativ prin drenaj extern. Alte complicații respiratorii au fost pneumonia, sindromul de detresă respiratorie acută - SDRA, revărsatul pleural și fistula bronho-pulmonară.

Complicațiile cardiace s-au găsit la 23 pacienți (14.8%). Dintre acestea, fibrilația atrială a fost predominantă și întâlnită în 12 cazuri (7.7%). Câte un caz de șoc cardiogen, tromboembolism pulmonar și infarct miocardic antero-septal a fost semnalat la 3 dintre pacienți.

Conform literaturii de specialitate, cele mai frecvente sunt complicațiile pulmonare, cu o variație a incidenței cazurilor între 10-50%, uneori chiar peste 60% [53,79,80]. Pierderea prelungită de aer este cea mai des întâlnită complicație respiratorie postoperatorie cu o frecvență de 15-18% [79]. În studiul de față morbiditatea postoperatorie se încadrează în limitele descrise în articolele de profil și, similar acestora, cu predominanța evenimentelor adverse respiratorii. Legat de complicațiile cardio-vasculare, la fel ca alte studii, aritmiile supraventriculare (cum este fibrilația atrială) sunt cele mai frecvente. Procentele sunt variabile de la 4.7% la 25%, cu debut de multe ori în a doua zi postoperator [81].

Opt pacienți (5.2%) au murit în primele 3 luni postoperator. **Figura 3.7.** Este un procent rezonabil având în vedere că mortalitatea variază între cercetări de la rate ale mortalității la 30 de zile postoperator de 3.2%, la cele ale mortalității la 90 de zile de 6.2% sau chiar 25% [82].





**Figura 3.7.** Frecvența deceselor în grupul investigat

Toți pacienții decedați au avut boală neoplazică și au prezentat insuficiență respiratorie, SDRA sau fistulă bronho-pulmonară premergător decesului.

#### *Extensia rezecțiilor și complicațiile*

Pacienții cu lobectomie au prezentat cele mai numeroase complicații respiratorii (în număr de 26, față de 4 la cei cu bilobectomie și 7 la cei cu pneumonectomie), iar cei cu pneumonectomii cele mai multe complicații cardiace (în număr de 13, față de 9 la cei cu lobectomie și 1 la cei cu bilobectomie). În cazul pneumonectomiilor este o situație așteptată având în vedere faptul că plămânul restant preia într-un termen scurt întreg debitul cardiac care încarcă reologic și hemodinamic circulația pulmonară. **Tabel 3.5.**

**Tabel 3.5.** Complicațiile și decesele postoperatorii în funcție de extensia rezecțiilor

	Lobectomie (n)		Bilobectomie (n)		Pneumonectomie (n)	
	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu
<b>Complicații respiratorii</b>	26	70	4	10	7	38
<b>Complicații cardiace</b>	9	87	1	13	13	32
<b>VM&gt;48 h</b>	8	88	1	13	3	42
<b>Atelectazie</b>	9	87	3	11	2	43
<b>Pierdere prelungită de aer</b>	8	88	0	14	0	14
<b>Fistula bronho-pleurală</b>	1	95	0	14	2	43
<b>SDRA</b>	2	94	0	14	3	42
<b>Pneumonie</b>	3	93	0	14	2	43
<b>Revărsat pleural</b>	3	93	1	13	1	44
<b>Fibrilație atrială</b>	5	91	0	14	7	38
<b>Decese</b>	1	95	0	14	7	38

Ventilația mecanică > 48h și atelectazia postoperatorii au fost mai frecvente la pacienții cu lobectomie. Pierderea prelungită de aer s-a întâlnit în exclusivitate în cazul lobectomiilor. Fibrilația atrială a existat doar la pacienții cu lobectomie și la cei cu pneumonectomie, mai multe în cele din urmă. Legat de mortalitatea la 90 de zile postoperator, 7 dintre decese au avut loc la pacienți cu pneumonectomie și 1 la un pacient cu lobectomie.

#### *Disfuncțiile ventilatorii și complicațiile*

Complicațiile respiratorii au fost mai numeroase în cazul pacienților cu BPOC (23 cazuri la obstructivi versus 12 la cei cu funcție normală și 2 la restrictivi), în special atelectazia, pierderea prelungită de aer, fistula bronho-pleurală, pneumonia și revărsatul pleural. Similar, fibrilația atrială și decesele au primat la pacienții cu obstrucție. **Tabel 3.6.**

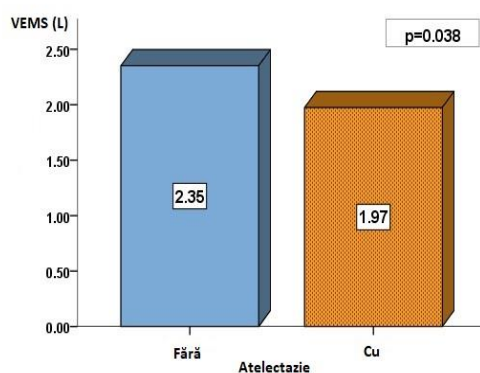
**Tabel 3.6.** Complicațiile și decesele postoperatorii în funcție de tipul de disfuncție

	Fără disfuncție (n)		DVO (n)		DVR (n)	
	Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu
<b>Complicații respiratorii</b>	12	51	23	59	2	8
<b>Complicații cardiace</b>	11	52	10	72	2	8
<b>VM&gt;48 h</b>	6	57	5	77	1	9
<b>Atelectazie</b>	2	61	11	71	1	9
<b>Pierdere prelungită de aer</b>	1	62	7	75	0	10
<b>Fistula bronho-pleurală</b>	0	63	3	79	0	10
<b>SDRA</b>	4	59	1	81	0	10
<b>Pneumonie</b>	2	61	3	79	0	10
<b>Revărsat pleural</b>	1	62	3	79	1	9
<b>Fibrilație atrială</b>	3	60	8	74	1	9
<b>Decese</b>	3	60	5	77	0	10

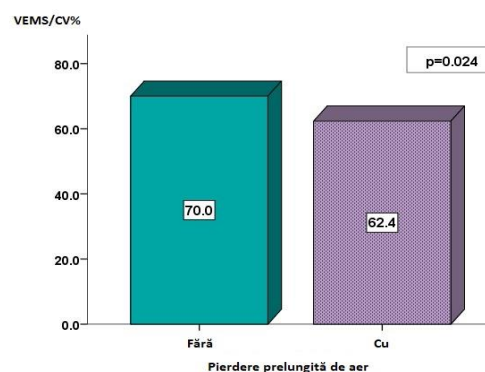
*La împărțirea pacienților pe grupuri corespunzător prezenței/absenței unui anumit tip de complicații*, s-au folosit cele mai frecvente evenimente adverse întâlnite dintre cele pulmonare și cele cardiace prezentate.

S-au găsit diferențe semnificative statistic doar în cazul a două dintre complicațiile existente la pacienții investigați: atelectazia și pierderea prelungită de aer. Astfel, valoarea absolută medie a VEMS a fost semnificativ mai mică ( $p=0.038$ ) la pacienții cu atelectazie postoperatorie ( $1.9\pm 0.3L$ ), comparativ cu cei fără atelectazie ( $2.3\pm 0.7L$ ). **Figura 3.8.** De asemenea, raportul VEMS/CV% a fost semnificativ mai mic la pacienții cu pierdere prelungită

de aer, comparativ cu pacienții care nu au avut această complicație ( $62.3 \pm 7.7\%$  vs  $70.3 \pm 9.3\%$ ,  $p=0.024$ ). **Figura 3.9.**



**Figura 3.8.** Diferența semnificativă statistic între valorile absolute ale VEMS la pacienții cu și fără atelectazie



**Figura 3.9.** Diferența semnificativă statistic între valorile raportului VEMS/CV% la pacienții cu și fără pierdere prelungită de aer

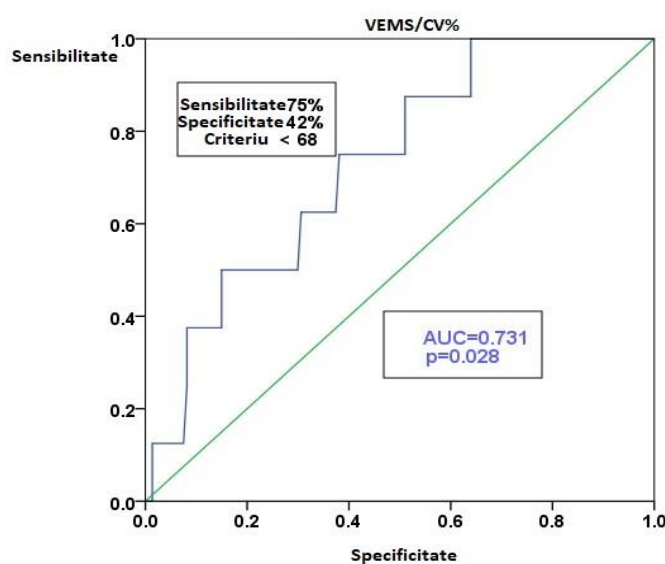
Doar valoarea teoretică redusă a VEMS a corelat semnificativ cu atelectazia postoperatorie [OR 0.33, 95% CI (0.11-0.99),  $p=0.049$ ], iar raportul VEMS/CV scăzut cu pierderea prelungită de aer [OR 0.90, 95% CI (0.83-0.99),  $p=0.030$ ], așa cum sunt prezentate în **tabelul 3.7.**

**Tabel 3.7.** Analiza univariată a parametrilor PFR și TECP pentru identificarea complicațiilor pulmonare postoperatorii

Parametri	Atelectazie			Pierdere prelungită de aer			VM>48h		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
FEV1 (L)	0.33	0.11-0.99	<b>0.049*</b>	0.71	0.22-2.27	0.569	0.66	0.25-1.76	0.417
FEV1%	0.97	0.94-1.00	0.083	0.98	0.95-1.02	0.469	0.99	0.96-1.02	0.630
VC (L)	0.55	0.26-1.18	0.128	1.31	0.57-2.99	0.512	0.51	0.22-1.17	0.113
VC %	0.97	0.93-1.00	0.106	1.01	0.97-1.05	0.613	0.97	0.94-1.01	0.189
FEV1/VC%	0.96	0.90-1.02	0.211	0.90	0.83-0.99	<b>0.030*</b>	1.05	0.98-1.12	0.118
FRC%	0.98	0.96-1.01	0.304	1.01	0.99-1.04	0.163	0.97	0.94-1.00	0.053
RV%	0.99	0.97-1.01	0.604	1.00	0.99-1.02	0.335	0.98	0.96-1.00	0.984
TLC%	0.98	0.94-1.01	0.278	1.02	0.98-1.07	0.209	0.96	0.92-1.00	0.064
DLCO%	0.98	0.95-1.02	0.437	0.97	0.93-1.01	0.230	0.98	0.94-1.01	0.264
VO2peak (ml/min/kg)	0.88	0.74-1.03	0.125	0.99	0.83-1.18	0.927	0.93	0.79-1.09	0.405
VO2peak%	0.98	0.94-1.02	0.418	0.98	0.93-1.03	0.538	1.02	0.98-1.07	0.205
BR%	0.98	0.95-1.01	0.295	1.00	0.95-1.04	0.975	0.97	0.93-1.00	0.110
VO2/HR	1.00	0.83-1.21	0.944	1.01	0.79-1.29	0.927	1.11	0.91-1.35	0.276
VE/VCO2	1.00	0.93-1.08	0.930	1.02	0.93-1.12	0.566	0.94	0.84-1.05	0.283

\*S-a considerat semnificativă statistic o valoare a  $p < 0.05$ ; OR, odds ratio; CI, intervalul de confidență; PFR, probe funcționale respiratorii; TECP, test de efort cardio-pulmonar

Curbele ROC au fost utilizate mai departe pentru a vedea dacă există variabile cu valoare predictivă în ce privește riscul unei anumite complicații. S-a identificat o arie de sub curbă (area under the curve - AUC) semnificativă în cazul raportului VEMS/CV% în relație cu pierderea prelungită de aer. AUC a fost de 0.731 ( $p=0.028$ ). **Figura 3.10.** Cea mai mare acuratețe a raportului VEMS/CV% în ce privește predicția pierderii persistente de aer s-a obținut la o valoare prag de 68%, specificitatea fiind de 75% și sensibilitatea de 42%. Alte studii, descriu alți parametri sau alte contexte ca fiind corelate cu pierderea prelungită de aer și anume VEMS-ul prezis postoperator sau emfizemul pulmonar [49,50].



**Figura 3.10.** Curba ROC a raportului FEV1/CV% în prezicerea pierderii prelungite de aer

### 3.3. Monitorizarea în dinamică, în postoperator, a unui lot de pacienți

#### 3.3.1. Introducere.

Pentru a urmări modul în care evoluează funcția pulmonară și toleranța la efort a pacienților în postoperator s-a desfășurat un *studiu prospectiv, longitudinal* pe un număr de 67 de pacienți, cu o perioadă de urmărire per pacient de aproximativ 1 an (3 vizite: la 3 luni, 6 luni, respectiv la 1 an de la momentul intervenției chirurgicale suferite).

#### 3.3.2. Rezultate și discuții

Un număr de 67 pacienți au fost incluși în studiu pentru a fi urmăriți în preoperator și postoperator. Genul masculin a fost prezent la 46 pacienți (~69%). Vârsta medie a pacienților a

fost de  $59.2 \pm 10.3$  (minim: 19 ani, maxim: 78 ani). Din totalul de 67 de pacienți, majoritatea au fost fumători curenți (34; 50.7%), restul de 13 (19.4%) fiind nefumători și 20 (29.9%) foști-fumători. Majoritatea pacienților (n=58; 86.6%) au avut comorbidități, comparativ cu 9 (13.4%) pacienți fără patologii asociate. Cele mai frecvente boli asociate au fost: BPOC la 36 (53.7%) pacienți, hipertensiunea arterială la 31 (46.3%) pacienți, obezitatea la 10 (14.9%) pacienți și diabetul zaharat tip 2 la 8 (11.9%) pacienți. **Tabel 3.8.**

**Tabel 3.8.** Caracteristici ale pacienților înrolați

Parametri	Număr total de pacienți (n= 67)
Vârsta (ani) (medie $\pm$ DS)	59.2 $\pm$ 10.3
<u>Sex</u> (n, %)	
-masculin	46 (68.7%)
-feminin	21 (31.3%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (medie $\pm$ DS)	25.4 $\pm$ 4.9
<u>Status de fumător</u> (n, %)	
-nefumător	13 (19.4%)
-ex-fumător	20 (29.9%)
-fumător curent	34 (50.7%)
<u>Comorbidități</u> (n, %)	58 (86.6%)
-BPOC	36 (53.7%)
-HTA	31 (46.3%)
-obezitate	11 (16.4%)
-aritmie (ESSV, ESV, FiA)	7 (10.4%)
-BCI	5 (7.5%)
-DZ tip 2	8 (11.9%)
-AOMI	3 (4.5%)

### **Funcția pulmonară și toleranța la efort în preoperator**

*Funcțional respirator*, valorile medii ale VEMS, CV și VEMS/CV au fost în limite normale, cu o ușoară tendință de creștere a volumelor și capacităților pulmonare. DLco a avut o valoare ușor scăzută față de normal ( $70.3 \pm 17.5\%$  din prezis), cu Kco la limita inferioară a normalului ( $78.7 \pm 17.9\%$  din prezis). **Tabel 3.9.**

La efectuarea testului de efort cardio-pulmonar, *toleranța la efort* a celor 67 pacienți a fost la limita inferioară a normalului cu VO<sub>2</sub>peak de  $20.8 \pm 4.4$  ml/min/kg ( $76.2 \pm 13.4\%$  din prezis), putere atinsă de  $110.4 \pm 34$  watt ( $80.3 \pm 30.6\%$  din prezis) și raport VO<sub>2</sub>/WR de  $8.9 \pm 1.4$  ml/min/watts. **Tabel 3.10.**

**Tabel 3.9.** Parametrii PFR în preoperator

	Medie	DS	Minim	Maxim
<b>VEMS (L)</b>	2.4187	.76105	1.20	4.70
<b>VEMS %</b>	84.457	21.2931	42.2	149.5
<b>CV (L)</b>	3.4310	.87823	1.66	6.07
<b>CV %</b>	94.646	17.4943	45.8	139.8
<b>VEMS/CV</b>	70.291	9.9516	51.7	93.8
<b>CRF (L)</b>	4.4979	1.11847	2.02	6.61
<b>CRF %</b>	138.301	28.8720	72.2	234.3
<b>VR (L)</b>	3.5345	1.02351	1.37	5.95
<b>VR %</b>	161.001	38.5199	84.7	283.0
<b>CPT (L)</b>	6.8481	1.47801	3.09	10.04
<b>CPT %</b>	113.833	18.2080	58.3	175.7
<b>DLCO %</b>	70.266	17.4809	29.0	98.4
<b>Kco%</b>	78.755	17.9709	37.6	115.3

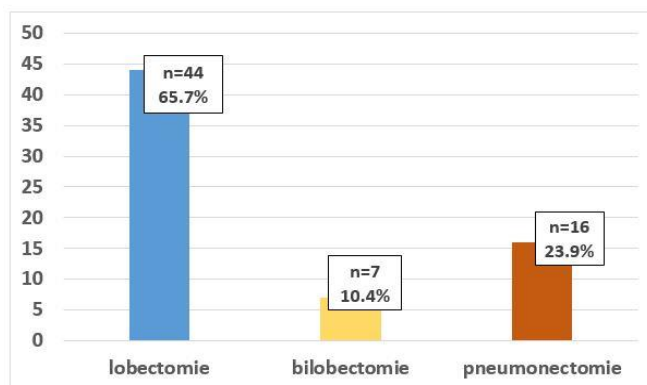
Motivul opririi efortului la majoritatea pacienților a fost oboseala musculaturii membrelor inferioare, la o parte dintre pacienți neputându-se obține teste de efort maximale. Per total, pacienții nu au prezentat semne de limitare ventilatorie, rezerva respiratorie (BR%) rămânând prezervată. Echivalentul ventilator pentru CO<sub>2</sub> a avut o valoare medie de 37.0±6.9, ușor crescută față de valoarea considerată normală de < 35, evidențiind o ușoară ineficiență a schimbului gazos, care corelează cu valoarea ușor scăzută a difuziunii prin membrana alveolo-capilară.

**Tabel 3.10.** Parametrii TECP în preoperator

	Medie	DS	Minim	Maxim
<b>VO<sub>2</sub>peak (ml/min/kg)</b>	20.8566	4.39825	13.13	33.51
<b>VO<sub>2</sub>peak%</b>	76.18	13.369	49	114
<b>W</b>	110.42	34.048	20	200
<b>W%</b>	80.33	30.623	38	192
<b>VE (L/min)</b>	57.552	14.6895	26.4	97.1
<b>VE%</b>	61.86	14.763	30	102
<b>BR %</b>	37.22	14.661	-2	69
<b>HRR %</b>	18.19	16.358	0	120
<b>VO<sub>2</sub>/HR</b>	11.261	2.7910	5.7	17.7
<b>VO<sub>2</sub>/HR % din prezis</b>	93.27	19.374	56	150
<b>VO<sub>2</sub> la AT (ml/min/kg)</b>	13.1496	2.79382	7.09	21.74
<b>AT% din VO<sub>2</sub>peak prezis</b>	48.821	11.7324	24.0	82.0
<b>VE/VO<sub>2</sub> la AT</b>	31.991	5.6615	22.4	56.6
<b>VE/VCO<sub>2</sub> la AT</b>	37.036	6.8624	24.8	70.1
<b>VO<sub>2</sub>/WR</b>	8.897	1.3800	5.2	11.8
<b>BORG D</b>	3.85	1.853	1	10
<b>BORG F</b>	5.34	1.935	1	9

### Particularități chirurgicale

Pacienții au fost operați de echipe chirurgicale diferite. La 95.5% dintre pacienți metoda chirurgicală abordată a fost cea clasică, prin toracotomie laterală, cu evidarea stațiilor ganglionare în cazul diagnosticului de cancer pulmonar. Numai 3 (4.5%) pacienți au fost operați prin metoda video-asistată (VATS). Amploarea rezecției pulmonare în cazul celor 67 pacienți a fost: lobectomie la 44 (65.7%) pacienți, bilobectomie la 7 (10.4%) pacienți și pneumonectomie la 16 (23.9%) pacienți. **Figura 3.11.**



**Figura 3.11.** Extensia rezecțiilor efectuate în lotul de pacienți

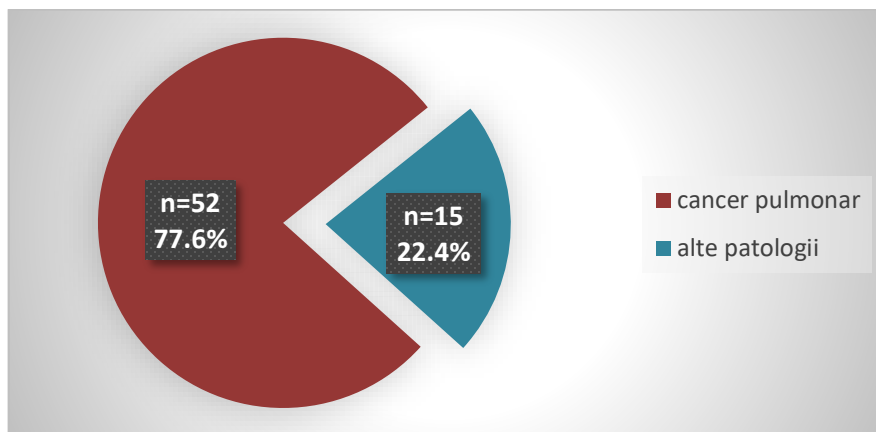
Lobectomiile superioare drepte au fost cele mai numeroase (n=18; 26.9%), urmate de lobectomiile inferioare stângi și pneumonectomiile stângi (n=11; 16.4% fiecare). **Tabel 3.11.**

**Tabel 3.11.** Localizarea și extensia rezecțiilor

Localizarea și extensia rezecției	Număr, %
<b>Lobectomie</b>	<b>44 (65.7%)</b>
-superioară dreaptă (LSD)	18 (26.9%)
-inferioară dreaptă (LID)	7 (10.4%)
-superioară stângă (LSS)	8 (11.9%)
-inferioară stângă (LIS)	11 (16.4%)
<b>Bilobectomie</b>	<b>7 (10.4%)</b>
-superioară dreaptă (LSD+LM)	4 (6%)
-inferioară dreaptă (LM+LID)	3 (4.5%)
<b>Pneumonectomie</b>	<b>16 (23.9%)</b>
-dreaptă (PD)	5 (7.5%)
-stângă (PS)	11 (16.4%)

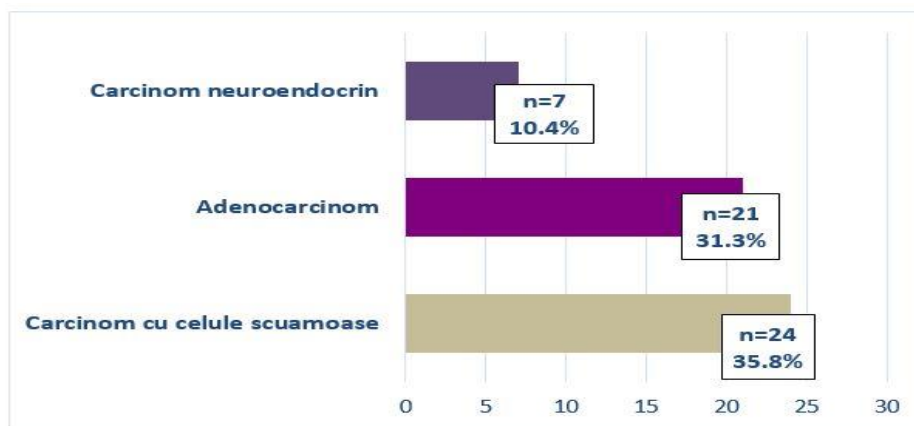
### Rezultate histopatologice

Diagnosticul histopatologic al celor mai mulți pacienți a fost cel de cancer pulmonar (n=52; 77.6%). **Figura 3.12.**



**Figura 3.12.** Diagnosticul histopatologic al pieselor de rezecție

Pacienții au avut 3 tipuri histopatologice de cancer pulmonar: carcinom cu celule scuamoase (n=24; 35.8%), adenocarcinom (n=21; 31.3%) și carcinom neuroendocrin cu celule mari (n=7, 10.4%) **Figura 3.13.**



**Figura 3.13.** Tipurile histopatologice de cancer pulmonar ale pacienților

Postoperator, clasificarea TNM a pacienților cu neoplasm pulmonar a evidențiat stadiul IIIA ca fiind cel mai frecvent (n=19; 28.4%), urmat de IIB (n=11; 16.4%). Numărul mare de pacienți cu boală neoplazică avansată arată complexitatea cazurilor adresate secției de chirurgie toracică a Institutului și experiența echipelor operatorii.



Celelalte diagnostice histopatologice întâlnite la pacienții investigați au fost: 4 cazuri de tumoră carcinoidă, 6 cazuri de tuberculoză pulmonară și complicații post tuberculoase (tuberculom, stenoză bronșică și aspergilom pulmonar), 2 cazuri de abcese pulmonare, 2 cazuri de pneumonii și 1 caz de infarct pulmonar.

### **Evaluarea funcției pulmonare și a toleranței la efort la 3 luni postoperator**

Din cei 67 pacienți doar unul nu s-a prezentat la evaluare la 3 luni postoperator, însă a fost la evaluările ulterioare de la 6 luni și 1 an.

*Funcțional respirator*, tabloul general la 3 luni postoperator este al unei disfuncții ventilatorii restrictive ușoare cu  $CV=73.9\pm 15.1\%$  din prezis. Valorile parametrilor pletismografici au fost în limite normale, cu  $DLco$  redusă moderat ( $52.8\pm 16.7\%$ ). **Tabel 3.12.** La efectuarea *TECP la 3 luni postoperator*, se remarcă o scădere moderată a toleranței la efort, mai puțin amplă comparativ cu reducerea funcției pulmonare.  $VO_2peak$  a ajuns la o valoare de  $16.4\pm 3.8$  ml/min/kg ( $60.6\pm 13.7\%$  din prezis). **Tabel 3.12.** Majoritatea pacienților a întrerupt testul din pricina oboselii musculare a membrilor inferioare, similar evaluărilor din preoperator și nu dispneei cum ne-am fi așteptat.

**Tabel 3.12.** Funcția pulmonară și toleranța la efort la 3 luni în postoperator

<b>Parametrul</b>	<b>medie±DS</b>
<b>VEMS%</b>	66.6±17.4
<b>CV%</b>	73.9±15.1
<b>VEMS/CV%</b>	71.2±12.6
<b>CPT%</b>	93±17.9
<b>DLco%</b>	52.8±16.7
<b>VO<sub>2</sub>peak%</b>	60.6±13.7

Diferențele dintre probele din preoperator și cele de la 3 luni pentru cei mai reprezentativi parametri ai funcției pulmonare și ai toleranței la efort exprimați procentual arată o reducere clară, semnificativă statistic a tuturor parametrilor cu excepția raportului  $VEMS/CV\%$  care s-a menținut aproape constant. **Tabel 3.13.**

### **Evaluarea funcției pulmonare și a toleranței la efort la 6 luni postoperator**

Doi pacienți au lipsit de la evaluarea la 6 luni în postoperator. Funcția pulmonară și-a păstrat un aspect asemănător cu cea existentă la 3 luni postoperator: disfuncție ventilatorie restrictivă

ușoară cu CV  $77.3 \pm 15.8\%$  din prezis, volume și capacități statice normale, DLco scăzută moderat ( $55.4 \pm 16.1\%$ ). **Tabel 3.14.**

**Tabel 3.13.** Diferențele dintre valorile medii ale parametrilor funcției pulmonare și toleranței la efort în preoperator față de cele la 3 luni în postoperator

Parametrul	Diferența preop-3 luni medie±DS	p
VEMS %	18.1±15.1	0.000
CV%	20.8±15.2	0.000
VEMS/CV%	-0.8±7.4	0.367
CPT%	20.8±17.6	0.000
DLco %	17.8±11.3	0.000
VO2peak%	6.0±11	0.000

Toleranța la efort la 6 luni a continuat să se îmbunătățească comparativ cu cea de la 3 luni, VO2peak ajungând la valoarea de  $17.6 \pm 3.9$  ml/min/kg ( $66 \pm 13.3\%$  din prezis). **Tabel 3.14.**

**Tabel 3.14.** Funcția pulmonară și toleranța la efort la 6 luni în postoperator

Parametrul	medie±DS
VEMS%	68.5±16.7
CV%	77.3±15.8
VEMS/CV%	71±11.5
CPT%	93±17.9
DLco%	55.4±16.1
VO2peak%	66±13.3

Față de valorile parametrilor la 3 luni, se remarcă o creștere semnificativă statistic ( $p < 0.05$ ) a parametrilor spirometrici (cu excepția VEMS/CV), ai difuziunii și toleranței la efort. **Tabel 3.15.**

**Tabel 3.15.** Diferențele dintre valorile medii ale parametrilor funcției pulmonare și toleranței la efort la 3 luni față de 6 luni postoperator

Parametrul	Diferența 3 luni-6 luni medie±DS	p
VEMS %	-1.7±2.9	0.001
CV%	-2.8±4.3	0.001
VEMS/CV%	0.2±2.8	0.415
CPT%	-0.4±7.7	0.621
DLco %	-2.5±7.0	0.005
VO2peak%	-4.8±6.5	0.000

### Evaluarea funcției pulmonare și a toleranței la efort la 1 an postoperator

Șase pacienți nu au reușit să ajungă la evaluarea de la un an postoperator. Funcțional respirator, valorile obținute sunt asemănătoare cu cele de la 6 luni cu: disfuncție ventilatorie restrictivă ușoară cu  $CV=79.3\pm 16.6\%$  din prezis și  $DLco$  scăzută moderat, (56% din prezis).

Toleranța la efort la 1 an postoperator, a rămas asemănătoare cu cea de la 6 luni, adică scăzută ușor, cu  $VO_{2peak}$  de  $18.1\pm 4.3$  ml/min/kg ( $69.7\pm 19.3\%$  din prezis). **Tabel 3.16.**

**Tabel 3.16.** Funcția pulmonară și toleranța la efort la 1 an în postoperator

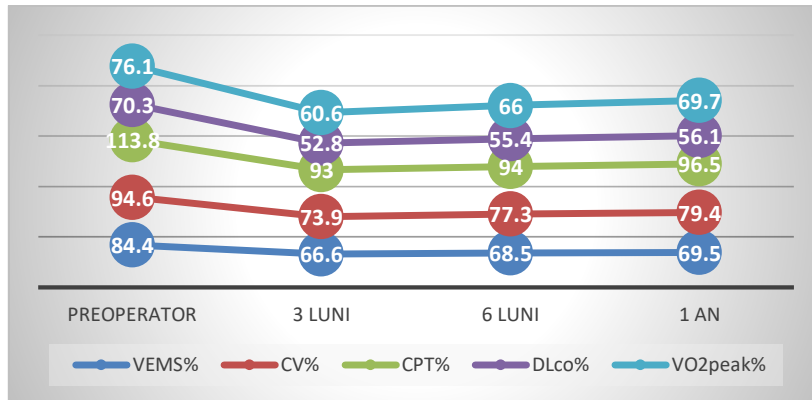
Parametrul	medie $\pm$ DS
VEMS%	69.5 $\pm$ 17.9
CV%	79.3 $\pm$ 16.6
VEMS/CV%	71.2 $\pm$ 1
CPT%	93 $\pm$ 17.9
DLco%	56.1 $\pm$ 16.5
VO <sub>2peak</sub> %	69.7 $\pm$ 19.3

Și la 1 an mai există mici creșteri ale funcției pulmonare. Diferențele față de valorile parametrilor de la 6 luni sunt însă nesemnificative statistic ( $p>0.05$ ). **Tabel 3.17.**

**Tabel 3.17.** Diferențele dintre valorile medii ale parametrilor funcției pulmonare și toleranței la efort la 6 luni față de 1 an postoperator

Parametrul	Diferența 6 luni-1 an medie $\pm$ DS	p
VEMS %	-0.10 $\pm$ 3.6	0.816
CV%	-0.75 $\pm$ 3.8	0.133
VEMS/CV%	-0.93 $\pm$ 2.5	0.158
CPT%	-1.89 $\pm$ 6.7	0.062
DLco %	-0.006 $\pm$ 4.7	0.993
VO <sub>2peak</sub> %	-2.5 $\pm$ 14.1	0.159

Din cele prezentate mai sus, se poate susține faptul că după pierderea inițială de funcție pulmonară și toleranță la efort se constată o recuperare lentă, progresivă care este prezentă și la 1 an postoperator. Modelul de evoluție în pre și postoperator a celor mai reprezentativi parametri exprimați procentual (VEMS%, CV%, CPT%, DLco% și VO<sub>2peak</sub>%) este prezentat grafic în **figura 3.14.**



**Figura 3.14.** Model de evoluție în pre și postoperator a funcției pulmonare și toleranței la efort

O intervenție medicală precum reabilitarea cardio-respiratorie, schimbarea stilului de viață (inclusiv oprirea fumatului) efectuate în această perioadă ar putea aduce beneficii suplimentare în ce privește calitatea vieții și creșterea toleranței la efort.

### 3.4. Compararea evoluției funcției pulmonare și toleranței la efort pe loturi de pacienți

#### 3.4.1. Introducere.

S-a utilizat același număr de 67 pacienți. Loturile de pacienți formate au fost: **A. Cu sindrom obstructiv – fără sindrom obstructiv.** Criteriul s-a stabilit în funcție de valoarea raportului VEMS/CV%. S-a considerat obstrucție o valoare a VEMS/CV < 70%. Din totalul de 67 de pacienți 36 au fost obstructivi și 31 neobstructivi. **B. Cu tipuri diferite de rezecții:** lobectomie, bilobectomie și pneumonectomie. Grupurile s-au constituit din 44 pacienți cu lobectomie, 7 cu bilobectomie și 16 cu pneumonectomie.

#### 3.4.2. Rezultate și discuții

A) La împărțirea pacienților în funcție de prezența sau absența obstrucției se regăsesc în continuare următoarele:

##### În preoperator

- ❖ Spirometrie, pletismografie, DLco: în grupul pacienților obstructivi gradul de severitate al obstrucției a fost ușor, cu VEMS=72.2±13.3% din prezis. Volumele și capacitățile pulmonare statice au fost crescute la pacienții obstructivi (CRF=145.8±29.8%, VR= 179.4±38.5%), sugerând prezența hiperinflației pulmonare. DLco a fost scăzută ușor la obstructivi (63.5±16.7% din prezis). La pacienții neobstructivi valorile parametrilor au fost în limite normale. **Tabel 3.18.**

**Tabel 3.18.** Valorile parametrilor la pacienții obstructivi vs neobstructivi, în preoperator

Preoperator		
Parametrul	VEMS/CV<70%	VEMS/CV≥70%
VEMS%	72.1±13.3	98.7±19.9
CV%	90.0±12.9	100.0±20.5
VEMS/CV%	62.4±5.2	79.4±4.9
CPT%	118.6±18.5	108.2±16.4
DLco%	63.5±16.7	78.1±15.2
VO2peak%	73.8±10.6	78.9±15.7

- ❖ Comparativ cu pacienții neobstructivi unde toleranța la efort a fost la limita inferioară a normalului, cu VO2peak=21 ml/min/kg (~79% din prezis), la obstructivi toleranța la efort a fost scăzută ușor, cu VO2peak=20.7 ml/min/kg (~73% din prezis).

La 3 luni postoperator

- ❖ Spirometrie: disfuncția ventilatorie obstructivă s-a accentuat la pacienții obstructivi, ajungând la gradul de severitate moderat, cu VEMS=58.1±14.5% din prezis. La pacienții neobstructivi a apărut o disfuncție ventilatorie restrictivă ușoară așteptată, cu CV=76.4±14.8% din prezis.

**Tabel 3.19.**

- ❖ La pacienții obstructivi, DLco a scăzut la o valoare de 46.4±15.7%, gradată ca moderată, iar la pacienții neobstructivi, DLco a scăzut ușor, la valoarea de 60±1.1% din prezis.
- ❖ Toleranța la efort exprimată procentual a scăzut moderat în ambele loturi de pacienți și semnificativ statistic.

**Tabel 3.19.** Valorile parametrilor la pacienții obstructivi vs neobstructivi, la 3 luni postoperator

3 luni postoperator		
Parametrul	VEMS/CV<70%	VEMS/CV≥70%
VEMS%	58.1±14.7	76.3±15.2
CV%	71.7±15.1	76.3±15.1
VEMS/CV%	63.6±11.1	79.7±7.7
CPT%	97.6±18.8	87.7±15.5
DLco%	46.4±15.7	60.1±15.4
VO2peak%	58.3±11.4	63.1±15.7

- ❖ Scăderile parametrilor au fost substanțiale (cu diferențe semnificative statistic față de preoperator, p=0.000) pentru valorile VEMS, CV și DLco, mai ample la pacienții

neobstructivi comparativ cu pacienții obstructivi. Scăderile au fost similare între cele două grupuri în ce privește CPT% și VO<sub>2</sub>peak%. **Tabel 3.20.**

**Tabel 3.20.** Diferențe între parametrii PFR și ai TECP între preoperator și 3 luni postoperator

Diferențe preoperator-3 L	Neobstructivi	p	Obstructivi	p
VEMS%	22.3±17.1	0.000	14.4±12.4	0.000
CV%	23.6±16.1	0.000	21.1±14.1	0.000
VEMS/CV%	-0.34±5.5	0.729	-1.26±8.9	0.406
CPT %	21.1±15.8	0.000	21.8±19.3	0.000
DLco%	18.0±12.3	0.000	17.1±10.5	0.000
VO <sub>2</sub> peak%	15.7±13.2	0.000	15.1±7.8	0.000

La 6 luni postoperator

- ❖ Spirometrie, pletismografie, DLco: a avut loc o creștere ușoară a parametrilor în ambele grupuri, cu menținerea disfuncției ventilatorii obstructive moderate la obstructivi și a disfuncției ventilatorii restrictive ușoare la pacienții neobstructivi. DLco s-a păstrat scăzut moderat la obstructivi, respectiv scăzut ușor la neobstructivi. **Tabel 3.21.**
- ❖ VO<sub>2</sub>peak% a rămas scăzut moderat la ambele categorii de pacienți.

**Tabel 3.21.** Valorile parametrilor la pacienții obstructivi vs neobstructivi, la 6 luni postoperator

6 luni postoperator		
Parametrul	VEMS/CV<70%	VEMS/CV≥70%
VEMS%	61.1±14.1	77.4±15.2
CV%	75.6±16.1	79.2±15.5
VEMS/CV%	63.9±9.6	78.7±7.8
CPT%	98.4±17.7	88.3±14.9
DLco%	50.1±15.0	61.6±15.4
VO <sub>2</sub> peak%	64.7±12.9	67.4±13.9

- ❖ Comparativ cu valorile de la 3 luni, au existat creșteri cu semnificație statistică la mai mulți dintre parametrii (VEMS%, CV%, DLco%, VO<sub>2</sub>peak%) măsurați la pacienții obstructivi față de pacienții neobstructivi (doar CV%, VO<sub>2</sub>peak%). **Tabel 3.22.**

**Tabel 3.22.** Diferențe între parametrii PFR și ai TECP între 3 luni și 6 luni postoperator

Diferențe 3 L- 6 L	Neobstructivi	p	Obstructivi	p
VEMS%	-0.6±3.8	0.374	-2.6±3.7	0.000
CV%	-2.4±4.9	0.011	-3.1±3.7	0.000
VEMS/CV%	1.1±5.8	0.442	-0.4±7.6	0.235
CPT%	-0.1±6.0	0.921	-0.8±9.1	0.609
DLco%	-0.9±3.9%	0.184	-3.8±8.7	0.013
VO2peak%	-3.5±13.2	0.000	-5.9±7.8	0.000

La 1 an postoperator

- ❖ Spirometrie, pletismografie, TECP: valorile parametrilor au fost asemănătoare celor de la 6 luni (**Tabel 3.23.**), cu aceleași grade de severitate ale disfuncțiilor (obstructivă moderată, respectiv restrictivă ușoară) și ale toleranței la efort.

**Tabel 3.23.** Valorile parametrilor la pacienții obstructivi vs neobstructivi, la 1 an postoperator

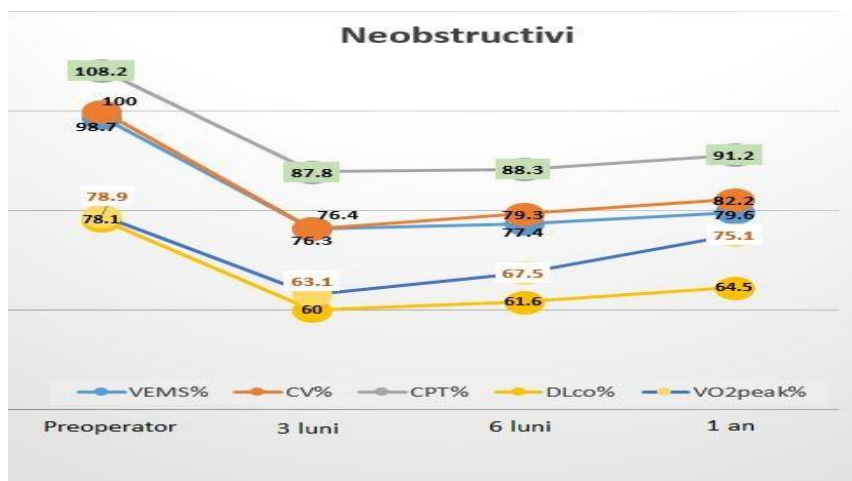
6 luni postoperator		
Parametrul	VEMS/CV<70%	VEMS/CV≥70%
VEMS%	60.9±16.1	79.6±14.7
CV%	76.9±17.9	82.2±14.8
VEMS/CV%	62.5±9.6	78.3±8.4
CPT%	101±19.3	91.2±14.4
DLco%	49.1±14.9	64.5±14.5
VO2peak%	65.2±12.5	75.1±24.2

- ❖ Diferențele au fost ne semnificative statistic ( $p>0.05$ ) între valorile de la 6 luni și cele de la un an. **Tabel 3.24.** Spre deosebire de pacienții neobstructivi, la cei obstructivi valorile VEMS% și a DLco% au avut o tendință de scădere comparativ cu valorile înregistrate la 6 luni.

**Tabel 3.24.** Diferențe între parametrii PFR și ai TECP între 6 luni și 1 an postoperator

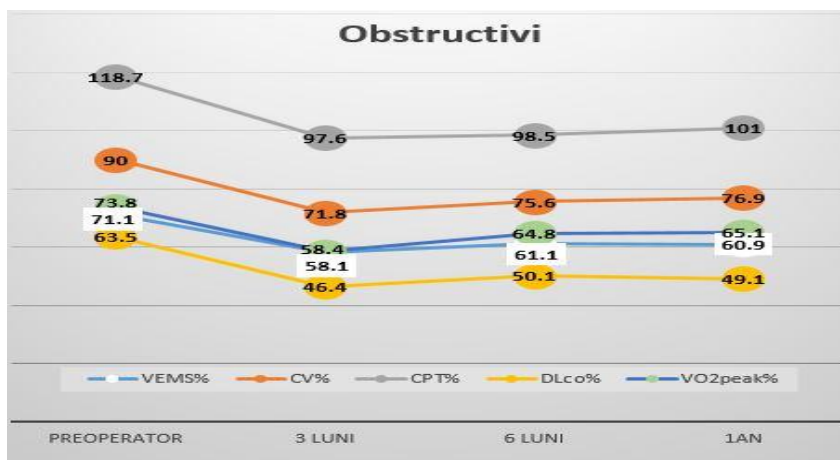
Diferențe 6 L- 1 an	Neobstructivi	p	Obstructivi	p
VEMS%	-0.8±3.9	0.294	0.5±3.3	0.419
CV%	-1.3±4.4	0.133	-0.3±3.3	0.615
VEMS/CV%	0.3±2.9	0.640	0.6±2.2	0.111
CPT%	-1.3±5.0	0.188	-2.4±8.0	0.093
DLco%	-1.4±2.6	0.108	1.2±5.7	0.223
VO2peak%	-6.1±19.6	0.110	-0.4±5.5	0.971

Modelul de evoluție a funcției pulmonare și toleranței la efort la pacienții neobstructivi și obstructivi este reprezentat prin intermediul **Figurilor 3.15. și 3.16.** La pacienții neobstructivi: după pierderea inițială de funcție pulmonară și toleranță la efort la 3 luni postoperator, se constată o recuperare lentă, progresivă care este prezentă și la 1 an postoperator. **Figura 3.15.**



**Figura 3.15.** Evoluția funcției pulmonare și a toleranței la efort la neobstructivi

La pacienții obstructivi este prezent același model de evoluție, cu mențiunea că pentru VEMS% și DLco% există o tendință de scădere a valorilor la 12 luni postoperator. **Figura 3.16.**



**Figura 3.16.** Evoluția funcției pulmonare și a toleranței la efort la obstructivi

B) La împărțirea pacienților în funcție de extensia rezecției, datele pacienților sunt după cum urmează:

În preoperator



- ❖ Spirometrie, DLco: pacienții cu lobectomie și bilobectomie au avut valori normale ale parametrilor; grupul cu pneumonectomie a avut disfuncție ventilatorie obstructivă ușoară cu VEMS la limita inferioară a normalului. DLco a avut valorile cele mai mici ( $64.3 \pm 20.1\%$  din prezis) în cazul pacienților cu pneumonectomie față de celelalte grupuri. **Tabel 3.25.**
- ❖ Pacienții cu lobectomie și bilobectomie au avut toleranța la efort la limita inferioară a normalului/normală, iar cei cu pneumonectomie scăzută ușor, cu valori ale VO<sub>2</sub>peak de 74% din prezis.

**Tabel 3.25.** Valorile parametrilor în preoperator, în funcție de extensia rezecției

Parametrul	PFR, TECP preoperator		
	Lobectomie	Bilobectomie	Pneumonectomie
VEMS%	84.3±22.0	95.4±19.6	79.9±19.3
CV%	94.9±18.2	104.1±15.9	89.6±14.8
VEMS/CV%	70.3±10.6	70.9±6.6	69.8±9.6
CPT%	114.9±17.6	122.8±12.3	106.7±20.1
DLco%	71.1±16.2	78.4±16.6	64.3±20.1
VO <sub>2</sub> peak%	75.7±13.2	83.1±13.0	74.4±13.6

La 3 luni postoperator:

- ❖ PFR: la pacienții cu lobectomie se observă apariția unei disfuncții ventilatorii obstructive ușoare cu VEMS=70.2±15.7% din prezis. În cazul pneumonectomiei, disfuncția restrictivă a devenit moderată, cu CV ~56±9.8% din prezis și cu scaderea CPT%. Pacienții cu bilobectomie și-au păstrat valorile la limita inferioară a normalului. DLco a prezentat o scădere moderată în toate cele trei grupuri de pacienți, mai amplă la cei cu pneumonectomie. **Tabel 3.26.**
- ❖ VO<sub>2</sub>peak% a scăzut în toate cele 3 grupuri, mai pregnant în cazul pacienților cu pneumonectomie

**Tabel 3.26.** Valorile parametrilor spirometrici la 3 luni postoperator, în funcție de extensia rezecției

Parametrul	PFR, TECP - 3L postoperator		
	Lobectomie	Bilobectomie	Pneumonectomie
VEMS%	70.2±15.7	75.5±21.4	53.1±13.1
CV%	78.7±12.1	83.4.1±12.4	56.8±9.8
VEMS/CV%	69.8±12.1	70.6±13.3	74.2±13.9
CPT%	99.5±16.1	95.0±7.6	74.4±12.4
DLco%	57.3±14.4	52.4±19.9	40.6±16.0
VO <sub>2</sub> peak%	64.5±11.9	62.6±13.1	49.4±13.2

- ❖ Toți parametrii PFR și ai TECP au scăzut semnificativ statistic ( $p < 0.05$ ) la 3 luni, indiferent de amploarea extensiei rezecției cu excepția VEMS/CV%. Cum era de așteptat, scăderile au fost mai importante la pacienții cu pneumonectomie comparativ cu celelalte două grupuri.

**Tabel 3.27.**

**Tabel 3.27.** Diferența între valorile parametrilor PFR, TECP între preoperator și 3 luni

$\Delta$	lobectomie	p	bilobectomie	p	pneumonectomie	p
VEMS%	14.2±16.0	0.000	19.9±11.1	0.003	26.8±10.8	0.000
CV%	16.2±15.2	0.000	20.7±10.5	0.002	32.8±10.4	0.000
VEMS/CV%	0.3±5.7	0.713	0.2±8.5	0.935	-4.4±10.1	0.099
CPT%	15.3±16.3	0.000	27.8±10.8	0.000	32.2±17.5	0.000
DLco%	13.7±10.3	0.000	25.5±12.4	0.001	23.7±9.9	0.000
VO <sub>2</sub> peak%	11.2±7.7	0.000	20.5±6.1	0.000	25.0±11.9	0.000

$\Delta$  dif preop-3L

La 6 luni postoperator:

- ❖ PFR: valorile parametrilor au crescut în toate cele 3 grupuri cu menținerea aceluiași tablou al disfuncțiilor cu cel prezentat la 3 luni. **Tabel 3.28.**

**Tabel 3.28.** Valorile parametrilor la 6 luni postoperator, în funcție de extensia rezecției

PFR, TECP - 6L postoperator			
Parametrul	Lobectomie	Bilobectomie	Pneumonectomie
VEMS%	72.1±15.7	75.8±18.3	54.7±10.9
CV%	82.3±13.3	84.1±13.3	59.3±10.1
VEMS/CV%	69.6±11.5	70.4±11.1	73.8±11.6
CPT%	99.1±15.5	93.9±10.1	78.3±15.5
DLco%	59.5±15.3	57.8±11.1	42.1±13.9
VO <sub>2</sub> peak%	69.5±11.8	68.7±11.6	54.4±12.5

- ❖ creșterile semnificative statistic ( $p < 0.05$ ) au avut loc doar la pacienții cu lobectomie. **Tabel 3.29.**

La 1 an postoperator:

- ❖ PFR, TECP: valorile parametrilor sunt similare celor de la 6 luni, cu creșteri minime ne semnificative ( $p > 0.05$ ) Există o tendință de scădere a VEMS și DLco, respectiv de oprire a recuperării toleranței la efort la pacienții cu bilobectomie și pneumonectomie, comparativ cu pacienții cu lobectomie. **Tabel 3.30 și tabel 3.31.**

**Tabel 3.29.** Diferența între valorile parametrilor PFR, TECP între 3L și 6 luni postoperator

$\Delta$	lobectomie	p	bilobectomie	p	pneumonectomie	p
VEMS%	-1.7±2.7	0.000	-0.2±6.6	0.913	-2.2±5.1	0.105
CV%	-3.1±3.6	0.000	-0.7±6.7	0.790	-2.9±4.8	0.052
VEMS/CV%	0.3±2.5	0.368	0.2±3.5	0.880	0.1±3.5	0.874
CPT%	0.4±6.2	0.619	1.0±5.8	0.658	-3.9±11.3	0.203
DLco%	-2.4±5.2	0.004	-5.3±14.8	0.378	-1.5±6.5	0.382
VO2peak%	-4.7±6.3	0.000	-6.1±8.3	0.062	-4.4±6.6	0.021

$\Delta$  dif 3L-6L

**Tabel 3.30.** Valorile parametrilor la 1 an postoperator, în funcție de extensia rezecției PFR, TECP – 1 an postoperator

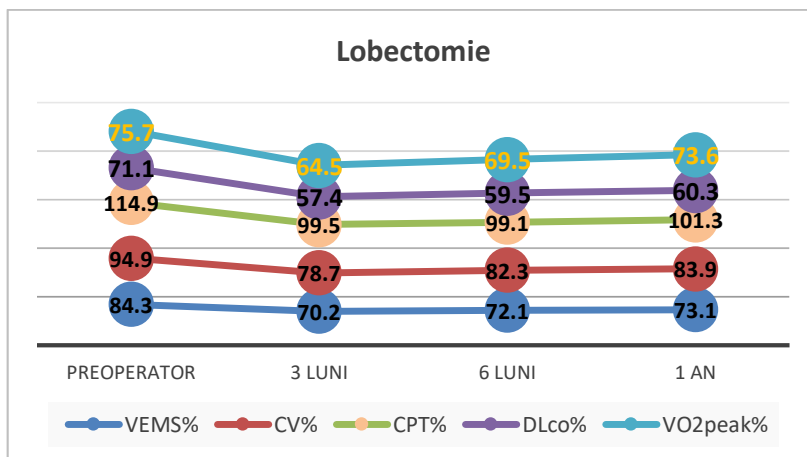
Parametrul	Lobectomie	Bilobectomie	Pneumonectomie
VEMS%	73.1±16.6	74.9±20.3	52.3±11.3
CV%	83.9±14.1	84.1±14.8	58.4±9.7
VEMS/CV%	69.1±12.1	70.1±10.9	72.6±12.8
CPT%	101.3±16.8	95.5±9.3	78.4±13.9
DLco%	60.3±14.6	55.4±16.9	40.6±15.4
VO2peak%	73.6±20.1	67.3±11.4	55.7±12.8

**Tabel 3.31.** Diferența între valorile parametrilor PFR, TECP între 6L și 1 an postoperator

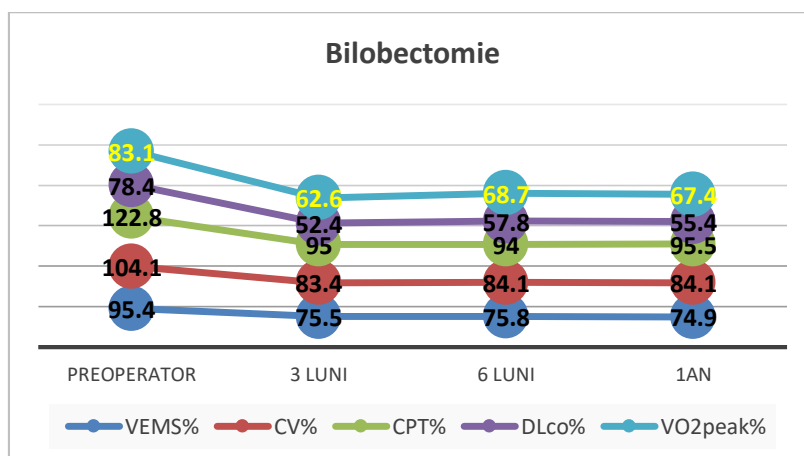
$\Delta$	lobectomie	p	bilobectomie	p	pneumonectomie	p
VEMS%	-0.5±3.8%	0.374	0.8±2.1%	0.335	0.9±3.2%	0.364
CV%	-1.3±4.1%	0.062	0.1±2.6%	0.933	0.8±3.1%	0.371
VEMS/CV%	0.7±2.7%	0.093	0.6±1.5%	0.323	-0.5±2.3%	0.420
CPT%	-1.9±7.3%	0.090	-1.5±1.5%	0.064	-1.9±6.7%	0.372
DLco%	-0.3±4.1%	0.593	2.4±8.2%	0.463	-0.1±4.3%	0.889
VO2peak%	-3.8±16.2	0.126	1.3±9.1	0.706	-0.1±4.0	0.949

$\Delta$  dif 6L-1an

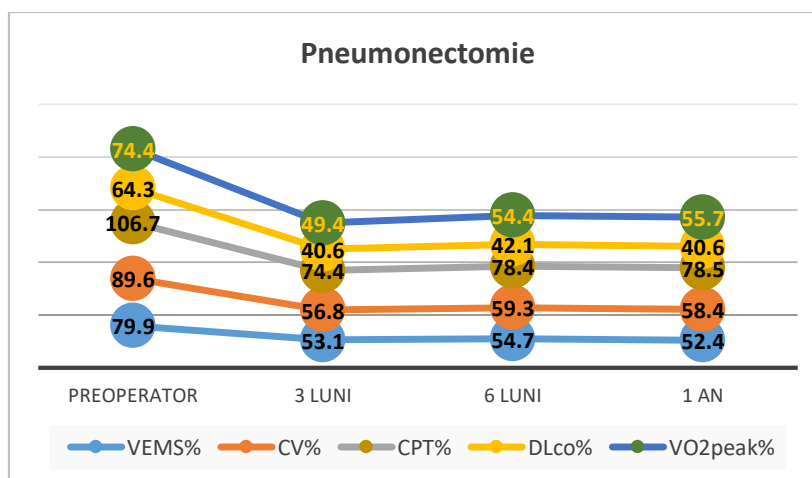
Un model de evoluție asemănător cu cele obținute anterior se întâlnește și în cazul diferitelor extensii ale rezecției pulmonare. Recuperarea a fost mai evidentă la pacienții cu lobectomie (**Figura 3.17.**) comparativ cu pacienții cu bilobectomie (**Figura 3.18.**) și pneumonectomie (**Figura 3.19.**), unde valorile au avut o tendință de scădere în special pe VEMS% și DLco%.



**Figura 3.17.** Evoluția funcției pulmonare și a toleranței la efort la pacienții cu lobectomie



**Figura 3.18.** Evoluția funcției pulmonare și a toleranței la efort la pacienții cu bilobectomie



**Figura 3.19.** Evoluția funcției pulmonare și a toleranței la efort la pacienții cu pneumonectomie

### **3.5. Concluzii finale**

1) Rata globala de complicații postoperatorii a fost de 31% iar de decese de 5%. Incidența lor nu a fost mai mare comparativ cu datele din literatură pentru tipurile de intervenții analizate.

2) Principalele complicații postoperatorii ale rezecțiilor pulmonare pe lotul studiat au fost: atelectazia, ventilația mecanică > de 48 h, pierderea prelungită de aer > 5 zile și fibrilația atrială.

3) Disfuncția ventilatorie obstructivă (în speță BPOC-ul asociat) este un factor favorizant al majorității complicațiilor pulmonare postoperatorii. O recomandare ar putea fi legată de pregătirea terapeutică cu monoterapie sau terapie biduală bronhodilatatoare (în funcție de caz) înainte de intervenția chirurgicală de rezecție pulmonară pentru toți pacienții obstructivi în vederea stabilizării funcției pulmonare și evitării unor posibile complicații respiratorii postoperatorii.

4) Singurul parametru funcțional respirator care pare a fi un factor predictiv pentru pierderea prelungită de aer a fost indicele de permeabilitate bronșică la o valoare de 68%.

5) A fost identificat un model de evoluție a funcției cardio-pulmonare în primul an post intervenție chirurgicală de rezecție pulmonară. După pierderea inițială de funcție pulmonară și toleranță la efort se constată o recuperare lentă, progresivă a acestora care este prezentă și la 1 an postoperator. O intervenție medicală precum reabilitarea cardio-respiratorie, schimbarea stilului de viață (inclusiv sevrajul tabagic) efectuate în această perioadă ar putea aduce beneficii suplimentare în ce privește calitatea vieții și creșterea toleranței la efort.

6) Acest model general de evoluție în timp a funcției pulmonare se menține și pe diferitele tipuri de disfuncții ventilatorii (obstructive-nonobstructive) și extensii ale rezecțiilor, cu unele particularități la pacienții obstructivi și la cei cu bilobectomie/pneumonectomie unde există un platou/tendință de reducere a parametrilor la 1 an, raportat la valorile de la 6 luni postoperator.

#### **Limitele cercetării**

- ✓ Eșantionul mic de pacienți în urmărirea în dinamică care este posibil să nu fie reprezentativ. Numărul mai mic al pacienților evaluați este explicabil prin următoarele motive: dificultatea de a ajunge la vizitele propuse, majoritatea pacienților fiind din provincie; efectele tratamentului oncologic asociat care a împiedicat deplasarea către investigațiile funcției pulmonare; insuficienta motivație de participare în studiu.
- ✓ Diagnosticul heterogen al pacienților cu includerea atât a pacienților cu neoplazii cât și a celor cu alte patologii pulmonare

- ✓ Numărul diferit de pacienți în funcție de gradul de amploare al rezecțiilor pulmonare sau al tipurilor de disfuncții ventilatorii
- ✓ Echipele chirurgicale diferite implicate, cu moduri diferite de abordare a unor situații intraoperatorii
- ✓ Lipsa analizei altor factori de risc ai morbidității și mortalității la pacienții investigați

### **Proiecte viitoare**

Din cunoștințele personale, la nivelul țării noastre acest studiu reprezintă o premieră prin investigațiile complexe ale funcției pulmonare realizate prin intermediul pletismografiei, a tehnicii difuziunii prin membrana alveolo-capilară și mai ales prin urmărirea toleranței la efort mediată de testarea cardio-pulmonară la efort la această categorie de pacienți chirurgicali toracici. Cercetarea de față deschide interesul pentru urmărirea mai departe de un an a funcției pulmonare și a toleranței la efort (cu detalii legate de plafonarea sau scăderea în timp a parametrilor funcționali respiratori și ai toleranței la efort). De asemenea, rezultatele obținute ar putea reprezenta motivația pentru un viitor studiu prospectiv, intervențional, cu evaluarea efectelor reabilitării pulmonare asupra funcției cardio-pulmonare post intervenție de rezecție pulmonară.

### **Bibliografie**

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accesat pe 15 nov 2020.
2. World Health Organization. Lung cancer. Disponibil pe: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Accesat pe 15 nov 2020.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Suppl 4): iv192–iv237.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69–90.
5. Mihăescu T. Cancerul pulmonar. În: *Pneumologia*. Sub redacția Bogdan MA. Editura Universitară “Carol Davila” București 2008, 205-217.
6. Latimer KM, Mott TF. Lung Cancer: diagnosis, treatment, principles, and screening. *Am Fam Physician* 2015; 91(4):250-256.
7. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. 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 Suppl): e278S–313S.
8. Sudan K, Sato K, Mizuuchi H, Kobayashi Y, Shimoji M, Tomizawa K, et al. Recent evidence, advances, and current practices in surgical treatment of lung cancer. *Respiratory Investigation* 2014; 52:322–329.
9. Yang SM, Hsu HH, Chen JS. Recent advances in surgical management of early lung cancer. *Journal of the Formosan Medical Association* 2017; 12(116):917-923.
10. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung cancer. *Med Clin N Am* 2019; 103:463-473.
11. Stokes WA, Rusthoven CG. Surgery vs. SBRT in retrospective analyses: confounding by operability is the elephant in the room. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 17): S2007–10.
12. Casal RF, Walsh G, McArthur M, Hill LR, Landaeta MF, Villalba AJA, et al. Bronchoscopic laser interstitial thermal therapy: an experimental study in normal porcine lung parenchyma. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018; 25(4):322–329.

13. Ye X, Fan W, Wang H, Wang J, Wang Z, Guet S, et al. Expert consensus workshop report: guidelines for thermal ablation of primary and metastatic lung tumors (2018 edition). *J Cancer Res Ther* 2018; 14(4):730–744.
14. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III 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 Suppl): e314S–340S.
15. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LVD, Ireland B, Stinchcombe TE. Treatment of stage IV 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 Suppl): e341S–368S.
16. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 suppl): e142-165S.
17. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(11):1628-1638.
18. Reulinga EMBP, Dickhoffa C, Plaisierd PW, Bonjera HJ, Daniels JMA. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: A systematic literature review. *Lung Cancer* 2019; 134:85-95.
19. Hann CL, Forde PM. Lung and thymic carcinoids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47:699–709.
20. Wolin EM. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated and intermediate-differentiated neuroendocrine tumors of the lung. *Chest* 2017; 151(5): 1141-1146.
21. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(8):934–944.
22. Merritt RE, Shrager JB. Indications for surgery in patients with localized pulmonary infection. *Thorac Surg Clin* 2012; 22:325-332.
23. Wiedemann HP, Rice TW. Lung abscess and empyema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7:119-128.
24. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, Tsavlis D, Kioumis I, Kosmidis C, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. *Ann Transl Med* 2015; 3(13): 183.
25. Zhang J.H, Yang SM, How CH, Ciou YF. Surgical management of lung abscess: from open drainage to pulmonary resection. *J Vis Surg* 2018; 4:224.
26. Yazbeck MF, Dahdel M, Kalra A, Browne AS, Pratter MR. Lung abscess: update on microbiology and management. *Am J Ther* 2014; 2:217-221.
27. Puligandla PS, Laberge JM. Respiratory infections: pneumonia, lung abscess, and empyema. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17:42-52.
28. Raymond D. Surgical Intervention for Thoracic Infections. *Surg Clin N Am* 2014; 94: 1283–1303.
29. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergilliosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:327–360.
30. Passera E, Rizzi A, Robustellini M, et al. Pulmonary Aspergilloma: Clinical Aspects and Surgical Treatment Outcome. *Thorac Surg Clin* 2012; 22(3):345-361.
31. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, Spagiari L, Magdeleinat P, Jauffret B, Levasseur P. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:898–903.
32. Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron KM. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. *Thorax* 1983; 38:572–578.
33. Ghid Metodologic de Implementare a Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei. Sub coordonarea științifică a Prof. Dr. Miron Alexandru Bogdan. Disponibil pe <http://old.ms.ro>. Accesat pe 2 februarie 2021.
34. Popa CG, Popa CM. Pregătirea preoperatorie a pacientului cu tuberculoză. În: Macri A, Stoica R, Toma CL, Strâmbu I. Pregătirea medicală preoperatorie a pacienților cu afecțiuni respiratorii. Editura Universtară “Carol Davila”, București 2017, pg 139-152.
35. Cordoș I, Paleru C. Tratamentul chirurgical al tuberculozei pulmonare. În: Didilescu C, Marica C. Tuberculoza – trecut, prezent, viitor. Editura Universitară “Carol Davila”, București 2004, pag 477-508.
36. Managementul cazurilor de tuberculoză chimiorezistentă. Ghidul național din 5 octombrie 2020. Material elaborat sub egida Societății Române de Pneumologie; Disponibil pe [www.legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/230955](http://www.legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/230955). Accesat la data de 2 februarie 2021.
37. Yablonskii PK, Kudriashov GG, Avetisyan AO. Surgical Resection in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin* 2019; 29:37–46.

38. Agasthian T. Results of Surgery for Bronchiectasis and Pulmonary Abscesses. *Thorac Surg Clin* 2012; 22:333–344.
39. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45:1446–1462.
40. Mauchley DC and Mitchell JD. Surgery for bronchiectasis. *Eur Respir Mon* 2011; 52: 248–257.
41. Brunelli A, Gooseman MR, Pompili C. Evaluation of risk for thoracic surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 2020; 29:497-508.
42. Bapoje SR, Whitaker JF, Schulz T, Chu ES, Albert RK. Preoperative valuation of patient with pulmonary disease. *Chest* 2007; 132:1637-1645.
43. Batra V, Kane GC, Weibel S. Preoperative evaluation of patients with lung cancer undergoing thoracic surgery. *Clin Pulm Med* 2002; 9(1):46-52.
44. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. 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–190.
45. Brunelli A, Charloux A, Bollinger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34:17–41.
46. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100:1043-1049.
47. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, Halgren LA, Wigle DA, Allen MS, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011; 92:445–448.
48. Ioniță D. Explorarea funcțională pre-operatorie. În: Macri A. Pregătirea medicală preoperatorie a pacienților cu afecțiuni respiratorii. Editura Universitară “Carol Davila”, București 2017, pag 29-47.
49. Ferguson MK, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. *Eur J cardiothorac Surg* 2008; 34:1085-1099.
50. Berry MF, Hanna J, Tong BC, Burfeind WR, Harpole DH, D’Amico TA, Onaitis MW. Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:1093-1099.
51. van Tilburg PMB, Stam H, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. *Eur Respir J* 2009 33: 1206-1215
52. Ioniță D, Stroescu C. Evaluarea funcțională a pacienților înaintea rezecției pulmonare pentru neoplasm – recomandări internaționale. *Pneumologia* 2011; 60(3):160-163.
53. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey JG, Spiliopoulos A, Ellenberger C, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1830-1837.
54. Brunelli A, Al Refi M, Monteverde M, Sabbatini A, Xiumè F, Fianchini A. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:999-1003.
55. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:894-900.
56. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH et al. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. *J Surg Oncol* 2009;100(8):703-707.
57. Bade BC, Thomas DD, Scott JB, Silvestri GA. Increasing physical activity and exercise in lung cancer. Reviewing safety, benefits, and application. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 10:861–871.
58. Jin K, Hu Q, Xu J, Wu C, Hsin MK, Zirafa CC, et al. The 100 most cited articles on thoracic surgery management of lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2019; 11(11):4886–4903.
59. Ioniță D, Lovin S. Evaluarea capacității la efort. Testele de mers. În: Tudorache V, Lovin S, Friesen M. *Tratat de reabilitare pulmonară*. Editura Mirton, Timișoara 2009; 107-113.
60. Pichurko BM. Exercising your patient: which test(s) and when? *Respir care* 2012; 57(1):100-110.
61. Keeratichananont W, Thanadetsuntorn C, Keeratichananont S. Value of preoperative 6-minute walk tests for predicting postoperative pulmonary complications. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10(1):18-25.
62. Marjanski T, Wnuk D, Bosakowski D, Szmuda T, Sawicka W, Rzyman W. Patients who do not reach a distance of 500 m during the 6-min walk test have an increased risk of postoperative complications and prolonged hospital stay after lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47:213–219.



63. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167:211–277.
64. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
65. **Pele I, Mihălțan FD. Cardiopulmonary exercise testing in thoracic surgery. *Pneumologia* 2020; 69(2):3-10.**
66. Becharad D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1987; 44:344–349.
67. Winzer EB, Woitek F, Linke A. Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association* 2018; 7(4): e0072.
68. Older PO, Levett DZH. Cardiopulmonary exercise testing and surgery. *Annals of the American Thoracic Society* 2017; 14(1): S74–S83.
69. Older P, Hall A. Clinical review: how to identify high-risk surgical patients. *Critical Care* 2004; 8:369–372.
70. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO<sub>2</sub>) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1802–1806.
71. Shafiek H, Valera JL, Togores B, Torrecilla JA, Sauleda J, Cosío BG. Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung disease patients considered fit for lung surgery: beyond oxygen consumption. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50:772–779.
72. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest* 2001; 120(3):705-710.
73. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW, Blackstone EH. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons general Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(2):362-370.
74. Weinstein H, Bates AT, Spaltro BE, Thaler HT, Steingart RM. Influence of preoperative exercise capacity on length of stay after thoracic cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:197–202.
75. Cerfolio RJ, Talati A, Bryant AS. Changes in pulmonary function tests after neoadjuvant therapy predict postoperative complications. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(3):930–935.
76. Dziedzic D, Orlowski T. The role of VATS in lung cancer surgery: current status and prospects for development. *Minim Invasive Surg* 2015; 2015:938430.
77. Congregado M, Merchan R J, Gallardo G, Ayarra J, Loscertales J. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: 13 Years' experience. *Surgical Endoscopy* 2008, 22(8):1852–1857.
78. **Pele I, Bolca C, Dumitrache-Rujnski Ș, Mihălțan F. Lung function tests, exercise capacity and postoperative outcomes of patients with pulmonary resections. *Pneumologia* 2021; 69(3):159-165.**
79. Ziarnik E, Grogan EL. Postlobectomy early complications. *Thoracic Surgery Clinics* 2015; 25(3):355–364.
80. Thorpe A, Rodrigues J, Kavanagh J, Batchelor T, Lyen S. Postoperative complications of pulmonary resection. *Clinical Radiology*. 2020; 75(11): 876.e1–876.e15.
81. Simón AC, Amor AS, Cladellas GE, Pastor ME. Surgical complications of pulmonary resection. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 Suppl 8:26-31.
82. Gu C, Wang R, Pan X, Huang Q, Luo J, Zheng J, et al. Comprehensive study of prognostic risk factors of patients underwent pneumonectomy. *Journal of Cancer* 2017, 8(11):2097-2103.