

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Evaluarea perioperatorie a statusului metabolic și efectele sale pe termen scurt, mediu și lung la pacientul oncologic

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CORNELIA NIȚPIR

Student-doctorand:

Ivașcu Robert - Iulian

2024

Cuprins

Introducere	1
1.Epidemiologie	3
2. Evaluarea perioperatorie a pacientului oncologic	4
2.1 Evaluarea neurologică.....	4
2.2 Evaluarea funcției cardiace	4
2.3 Evaluarea pulmonară	4
2.4 Evaluarea renală	4
2.5 Evaluarea metabolic nutrițională	4
3.Răspunsul la stresul chirurgical.....	5
3.1 Fiziologia și fiziopatologia stresului chirurgical.....	5
3.2 Efectele stresului chirurgical asupra prognosticului oncologic	5
3.3 Modalități de cuantificare a stresului chirurgical	5
3.4 Calorimetria indirectă și consumul de energie	6
II . Contribuții personale.....	7
4. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	7
5 Metodologia generală a cercetării	9
6. Studiul 1: Energy Expenditure, un noul tool pentru monitorizarea stresului chirurgical la pacienții cu cancer colo-rectal: un studiu, monocentric, prospectiv.....	10
6.1 Introducere	10
6.2 Materiale și Metode	10
6.3 Rezultate.....	10
6.4 Concluzii	11
7. Studiul 2: Consumul intraoperator de oxigen și răspunsul imun postoperator în chirurgia oncologică colorectală: un studiu pilot, prospectiv, monocentric	12
7.1 Introducere	12
7.2 Materiale și Metode	12
7.3 Rezultate.....	12
7.4 Concluzii	13
8. Studiul 3: Durerea în chirurgia colorectală: cum apare și ce opțiuni avem pentru a o combate	14

8.1	Introducere	14
8.2	Materiale și Metode	14
8.3	Rezultate și discuții	14
8.4	Concluzii	14
9.	Studiul 4: Răspunsul organismului la stresul chirurgical și anestezia: review de literatură	15
9.4.3	Rezultate	15
9.4.4	Concluzii	15
10.	Concluzii și contribuții personale	16
10.1	Concluzii generale	16
10.2	Contribuții personale	16
	Bibliografie	18

Introducere

Cancerul colo-rectal este al treilea cel mai diagnosticat cancer și a doua cauză principală a deceselor produse de patologia oncologică la nivel global, afectând indivizi de diferite vârste, genuri sau etnii.

Intervenția chirurgicală pentru cancer colorectal reprezintă un pilon al tratamentului pentru pacienții diagnosticați cu cancer colorectal.

Anestezia la pacientul oncologic necesită o abordare personalizată pentru a manageria provocările unice asociate îngrijirii pacientului oncologic. Înainte de administrarea anesteziei, o evaluare preoperatorie amănunțită este crucială pentru a înțelege istoricul medical al pacientului, stadiul cancerului, modalitățile de tratament și potențialele efecte secundare care pot afecta planul de anestezie.

Stresul chirurgical este un răspuns fiziologic complex care implică diverse sisteme din organism. În timpul intervenției chirurgicale, lezarea țesuturilor, pierderile sanguine și modificările hormonilor circulanți pot contribui la o cascadă de evenimente care influențează funcția imunitară a organismului și răspunsul inflamator.

Amploarea stresului chirurgical poate avea o influență semnificativă asupra dezvoltării și progresiei metastazelor oncologice. Traumele chirurgicale extinse și procedurile prelungite pot duce la un răspuns la stres mai pronunțat în organism, ducând la niveluri mai mari de hormoni de stres și mediatori inflamatori. Acest stres sistemic crescut poate crea un mediu care favorizează diseminarea celulelor tumorale și formarea de metastaze.

Evaluarea stresului chirurgical este o componentă foarte importantă în managementul perioperator al pacientului oncologic. Biomarkerii joacă un rol critic în evaluarea stresului chirurgical și a impactului acestuia asupra răspunsului fiziologic al organismului.

Dar biomarkerii utilizați nu sunt încă implementați în mod curent în practica clinică de zi cu zi, ceea ce a condus la lipsa unei cuantificări obiective a stresului chirurgical în cadrul intervențiilor chirurgicale. În prezent, evaluarea exactă a stresului chirurgical rămâne rezervată în principal studiilor experimentale.

Având în vedere aceste aspecte, în cadrul acestei teze, mi-am propus identificarea unui instrument care să permită o măsurare obiectivă, în timp real, accesibilă și non-invazivă a stresului

chirurgical. De asemenea, am urmărit expunerea detaliată a modificărilor fiziologice și fiziopatologice induse de stresul chirurgical, abordând în mod specific actualizarea tehnicilor anestezice disponibile pentru a modula și minimiza efectele acestuia.

Pentru a atinge aceste obiective, am desfășurat două studii prospective, monocentrice, și am elaborat două articole de tip review.

1.Epidemiologie

Conform Global Cancer Observatory, la nivel mondial, în anul 2022, s-au înregistrat 19976499 de cazuri noi de cancer și 9743832 de decese. Țesutul pulmonar, cu 2480675 (12.4%) de noi cazuri este cea mai frecventă localizare, urmată de sân (11.6%) și teritoriul colorectal (9.6%). În ceea ce privește mortalitatea, principala cauză este cancerul pulmonar(18.1%), urmat de cel colorectal (9,3%) și cel de sân (6.9%)[1].Regiune geografica are o influență asupra tipului de cancer și asupra prognosticului. În țările cu venituri mici si medii, patologia oncologică reprezintă o adevărată provocare pentru că, deși numărul de cazuri nou diagnosticate este mult mai mic decat în țările dezvoltate, cu venituri mari, mortalitatea este mult mai mare. Se preconizează că până în anul 2040 incidența patologiei oncologice va crește cu 63,4%, iar mortalitatea cu 71.5%[2].

În România, în anul 2022, s-au descoperit 106661 noi cazuri de cancer, și s-au înregistrat 56216 de decese. La bărbați, cancerul de prostată a fost cel mai des diagnosticat(18.2%), urmat de cancerul de plămân (14.8%) și colorectal (14.1%). Cancerul de sân (26,8%) urmat de cancerul colorectal (11,6%) si cel cervicouterin (7,1%) au fost cele mai frecvente patologii oncologice la femei. Principalele cauze a mortalității în sfera oncologica a fost reprezentată de către patologia pulmonară,(18,7%), colorectală (13,1%) și a sânului.(7%)[3]. De asemenea, alarmant este că 33,6% dintre bărbații și 23,6% dintre femeile din Romania dezvoltă cancer până la vârsta de 75 de ani, cu o rată a incidenței mai mare față de media generală.

2. Evaluarea perioperatorie a pacientului oncologic

2.1 Evaluarea neurologică

La pacientul oncologic, în urma unei anamneze detaliate medicul anestezist trebuie să aprecieze riscul de accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic(AVC). Probabilitatea de apariție a unui avc ischemic este mai crescută la pacientul care a urmat ședințe de radioterapie la nivelul capului și gâtului în special prin dezvoltarea sau agravarea bolii arteriale carotidiene.

2.2 Evaluarea funcției cardiace

Estimarea rezervei cardiace la pacientul oncologic este cu adevărat dificilă pentru că trebuie să se diferențieze dacă simptomatologia cardiacă descrisă de pacient se datorează unor boli cardiovasculare preexistente sau este urmarea tratamentului oncologic. La momentul actual instrumentul recomandat pentru evaluarea, optimizarea, și managementul disfuncțiilor cardiace este Ghidul de evaluare și management cardiovascular la pacienții propuși pentru intervenții chirurgicale non cardiace, elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie în anul 2022[4].

2.3 Evaluarea pulmonară

Investigarea statusului pulmonar trebuie să fie amplă, orientată către mai multe direcții astfel că evaluarea insuficienței respiratorii la pacientul oncologic poate să fie destul de dificilă. Într-o primă etapă, dacă este, cazul trebuie stabilit efectul de masă al tumorii asupra căii aeriene, anticipând astfel o intubație dificilă. Apoi este necesar un istoric medical complet pentru a decide dacă există o afectare parenchimatooasă pulmonară preexistentă începerii tratamentului chimioterapic sau radioterapic. În ultima etapă trebuie investigate efectele chimioterapiei și radioterapiei.

2.4 Evaluarea renală

Afectarea renală poate să apară fie în mod direct printr-o tumoră renală sau vezicală fie în mod indirect prin efectele chimioterapiei. Cele mai frecvente manifestări ale toxicității renale sunt reprezentate de injurie renală acută, sindromul nefrotic, litiază renală, sindrom Fanconi, microangiopatie trombotică, sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic[5].

2.5 Evaluarea metabolic nutrițională

Evaluarea preoperatorie a statusului metabolic și nutrițional este esențială, complicațiile asociate tratamentului chirurgical fiind mai reduse dacă pacientul este echilibrat metabolic[6].

3. Răspunsul la stresul chirurgical

3.1 Fiziologia și fiziopatologia stresului chirurgical

În momentul când asupra organismului acționează un factor stresor, se activează multiple mecanisme care au rolul de a restaura homeostazia, de a prezerva viața și de a asigura perpetuarea speciei[7]. Modificările fiziologice și fiziopatologice apărute ca răspuns la stresul chirurgical se pot împărți în 2 mari categorii: răspunsul neurohormonal și răspunsul imunologic. Perturbările apărute în timpul operațiilor activează ca răspuns neurohormonal două mari mecanisme :axa hipotalamo-hipofizară și sistemul nervos simpatic adrenergic. Din punct de vedere imunologic se produce o reacție bimodală inițial, o fază cu o reacție inflamatorie exagerată – răspuns imun inflamator sistemic (SIRS) - urmată câteva zile mai târziu de de un răspuns antiinflamator compensatoriu (CARS).

3.2 Efectele stresului chirurgical asupra prognosticului oncologic

După realizarea chirurgiei colo-rectale oncologice curative, până la 30% din pacienți, care nu aveau metastaze la momentul actului chirurgical, prezintă metastaze în primii 5 ani[8]. De asemenea, au fost raportate numeroase studii care demonstrează că, indiferent de tipul și de localizarea tumorii primare (stomac, ficat, sân, pulmonar, ovarian), metastaze sau recidive locale pot să apară la distanță de excizia tumorii inițiale[9–14]. În timpul intervenției chirurgicale, eliberarea hormonilor de stres și a citokinelor poate promova schimbări în micromediul tumoral care sprijină supraviețuirea și răspândirea celulelor canceroase. De exemplu, inflamația indusă de stres chirurgical poate contribui la remodelarea matricei extracelulare, făcând mai ușor ca celulele canceroase să invadeze țesuturile din jur și să intre în fluxul sanguin sau în sistemul limfatic[15]. În plus, hormonii de stres pot modula activitatea celulelor imune, compromițând potențial capacitatea organismului de a detecta și distruge celulele tumorale circulante.

3.3 Modalități de cuantificare a stresului chirurgical

O primă metodă de evaluare a stresului chirurgical este determinarea anumitor biomakeri; cea de a doua metodă constă în efectuarea unor scoruri sau monitorizarea intraoperatorie a unor parametri folosiți ca surogat pentru răspunsul la stresul chirurgical aplicat. Biomarkerii utilizați se împart în două mari categorii: markeri inflamatori serici și markeri care reflectă modificările

neurohormonale induse de catre stresul chirurgical. Markerii inflamatori serici pot fi grupați în markeri de fază acută (PCR și procalcitonina); mediatori ai activității sistemului imun (factorul de necroză tumorală, interleukina 1, interleukina 6, interleukina 8, interleukina 10); markeri ce reflectă activitatea celulară.

A doua mare categorie de biomarkeri care sunt folosiți în evaluarea amplitudinii stresului chirurgical sunt biomarkerii neuroendocrini precum cortizolul, catecolaminele, insulina, hormonul de crestere , copeptina.

O altă metodă de cuantificare a răspunsului organismului la stresul este cu ajutorul scorurilor și a calculelor matematice. Scorul E-PASS(Estimarea abilității fiziologice și a stresului chirurgical) este un instrument creat pentru a evalua stresul chirurgical și riscul de apariție a complicațiilor postoperatorii.

3.4 Calorimetria indirectă și consumul de energie

Calorimetria indirectă, este cea mai utilizată metodă de a determina consumul de energie, atât în studiile clinice, cât și în practica de zi cu zi, fiind un instrument non-invaziv, cu un cost acceptabil și acuratețe crescută. Este bine cunoscut că energia umană provine din energie chimică care la rândul ei este obținută din prin oxidarea diverselor substraturi alimentare.

La momentul actual, calorimetria indirectă este folosită cu precădere la pacienții internați în secțiile de terapie intensivă, dar consider că un astfel de instrument atât de folositor poate să-și găsească utilitatea și în blocul operator, monitorizând răspunsul organismului la stresul indus de actul chirurgical.

II . Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiective generale

Studiul 1: Energy Expenditure, un noul tool pentru monitorizarea stresului chirurgical la pacienții cu cancer colo-rectal: un studiu, monocentric, prospectiv

Ipoteza de lucru: Intensitatea traumei chirurgicale influențează mortalitate, morbiditatea și apariția metastazelor la distanță la pacientul cu cancer colo-rectal. Răspunsul organismului la stresul chirurgical în cadrul chirurgiei oncologice colorectale implică un răspun neurohromonal și inflamator care are impact asupra prognosticului oncologic. Energy expenditure reprezintă energia cosnumată de organism pentru a reuși să-și mențină homeostazia.

Obiective specifice: Acest studiu încearcă să evalueze stresul chirurgical prin intermediul energy expenditure, comparând valorile EE înregistrate în perioada intraoperatorie cu dinamica cortizolului seric în perioada perioperatorie.

Studiul 2: Consumul intraoperator de oxigen și răspunsul imun postoperator în chirurgia oncologică colorectală: un studiu pilot, prospectiv, monocentric

Ipoteza de lucru: Rezeția chirurgicală reprezintă unul din pilonii tratamentului pentru cancerul colorectal, iar magnitudinea traumei tisulare este unul din factorii cheie ce pot influența prognosticul oncologic. Răspunsul organismului la stresul chirurgical implică un răspuns imun care generează o cascadă de evenimente imunologice, printre care generarea complexelor NET, scăderea celuleor N killer și activarea trombocitelor ce pot influența atât prognosticul imediat postoperator cât și prognosticul oncologic.

Obiective: În cadrul acestui studiu, ne-am propus să investigăm gradul de corelație dintre consumul intraoperator de oxigen și variația dinamică a neutrofilelor, limfocitelor și trombocitelor în perioada perioperatorie pentru a identifica un instrument intraoperator care ar putea să prezică modificările imunologice din perioada postoperatorie.

Studiul 3: Durerea în chirurgia colorectală: cum apare și ce opțiuni avem pentru a o combate?

Ipoteza de lucru: Durerea este o entitate complexă, cu efecte nocive asupra întregului organism. Gestionarea inadecvată a durerii în perioada intra și postoperatorie afectează evoluția pacientului fiind asociată cu creșterea morbidității, cu o scădere a calității vieții, și a recuperării funcționale.

Obiective: Prima secțiune a acestei analize de literatură își propune să extindă cunoștințele despre fiziologia durerii, concentrându-se pe mecanismele de apariție și pe căile de transmitere a senzației de durere. Partea a doua își propune să evidențieze opțiunile disponibile pentru medicul anestezist în prevenirea și blocarea durerii la diferite etape ale transmiterii acesteia.

Studiul 4: Răspunsul organismului la stresul chirurgical și anestezia: review de literatură

Ipoteză de lucru: Răspunsul fiziologic uman la stres include toate modificările metabolice și hormonale produse de un eveniment traumatic la nivel micro sau macrocelular. Scopul principal al organismului este de a își menține homeostazia, dar adaptarea nespecifică perioperatorie poate fi adeseori dăunătoare și poate provoca un răspuns imun inflamator sistemic caracterizat de o stare hipercatabolică și hipermetabolică.

Obiective: Prima parte a acestui review narativ își propune o descriere amănunțită a modificărilor (neurohormonale și imonologice) care apar ca răspuns la trauma tisulară. Ultima parte a acestei lucrări are drept scop revizuirea metodelor descrise în literatura de specialitate pentru a modula răspunsul la stresul chirurgical.

5 Metodologia generală a cercetării

Pentru a îmbunătăți prognosticul oncologic la pacienții diagnosticați cu cancer colo rectal în această lucrare au fost abordate două direcții de cercetare. Prima direcție de cercetare a avut drept scop înțelegerea fiziologiei și fiziopatologie apariției stresului chirurgical precum și evidențierea diverselor tehnici anestezice prin care magnitudinea sa să fie minimizată.

A doua direcție de cercetare s-a focusat pe găsirea unui instrument , non-invaziv, ușor de folosit, care să ne ofere informații precoce despre intensitatea stresului chirurgical. În acest scop s-au derulat două studii prospective care au reușit să identifice instrumente capabile să cuantifice răspunsul organismului la trauma tisulară și să prezică anumite disfuncții imunologice.

6. Studiul 1: Energy Expenditure, un noul tool pentru monitorizarea stresului chirurgical la pacienții cu cancer colo-rectal: un studiu, monocentric, prospectiv

Ipoteza de lucru: Intensitatea traumei chirurgicale influențează mortalitatea, morbiditatea și apariția metastazelor la distanță la pacientul cu cancer colo-rectal. Răspunsul organismului la stresul chirurgical în cadrul chirurgiei oncologice colorectale implică un răspuns neurohormonal și inflamator care are impact asupra prognosticului oncologic.

Obiective specifice: Acest studiu încearcă să evalueze stresul chirurgical prin intermediul energy expenditure, comparând valorile EE înregistrate în perioada intraoperatorie cu dinamica cortizolului seric în perioada perioperatorie [16].

6.1 Introducere: Răspunsul la stresul chirurgical în chirurgia colorectală constă într-un răspuns neurohormonal și imunologic și influențează rezultatele oncologice. Intensitatea traumei chirurgicale influențează mortalitatea, morbiditatea și apariția metastazelor în neoplasia colorectală. Consumul de energie (EE) reprezintă energia consumată de corp pentru a-și menține homeostazia și poate fi calculată sau măsurată prin calorimetrie directă sau indirectă. Scopul studiului de față a încercat să evalueze răspunsul la stresul chirurgical folosind măsurarea EE și să o compare cu dinamica cortizolului postoperator.

6.2 Materiale și Metode: Un studiu prospectiv, monocentric a fost realizat pe o perioadă de un an în departamentul de Anestezie, incluzând 21 de pacienți de la care au fost colectate valori ale cortizolului seric în perioada preoperatorie și în prima zi postoperatorie, iar EE a fost măsurată și înregistrată la fiecare 15 minute pe parcursul intervenției chirurgicale folosind metoda calorimetriei indirecte. Studiul a comparat dinamica valorilor EE înregistrate la 30 de minute după intubare și la 30 de minute înainte de extubare (după închiderea abdominală) cu dinamica perioperatorie a cortizolului.

6.3 Rezultate: Am inclus 21 de pacienți și au fost înregistrate 84 de măsurători, 42 de probe de cortizol seric și 42 de măsurători ale EE. Valoarea medie a primei măsurători de cortizol seric a fost de $13,60 \pm 3,6$ μg , iar a doua a fost de $16,21 \pm 6,52$ μg . Valoarea medie a primei înregistrări EE a fost de $1273,9 \pm 278$ kcal și de $1463,4 \pm 398,2$ kcal pentru cea de-a doua înregistrare. Analiza bivariată efectuată a arătat o corelație bună între variația cortizolului și variația EE (coeficientul Spearman=0,666, $p < 0.001$, CI=0.285, 0.865). În nouă cazuri (42,85%), valoarea cortizolului la 24

de ore a ajuns la valoarea de bază sau sub valoarea de bază preoperatorie. În opt cazuri (38,09%), EE la sfârșitul intervenției a fost mai mică decât cea înregistrată la începutul intervenției.

6.4 Concluzii: Variația intraoperatorie a EE a corelat bine cu dinamica perioperatorie a cortizolului și s-a evidențiat în acest studiu ca un predictor valoros și accesibil al stresului chirurgical în chirurgia colorectală.

7. Studiul 2: Consumul intraoperator de oxigen și răspunsul imun postoperator în chirurgia oncologică colorectală: un studiu pilot, prospectiv, monocentric

Ipoteza de lucru: Rezeția chirurgicală reprezintă unul din pilonii tratamentului pentru cancerul colorectal, iar magnitudinea traumei tisulare este unul din factorii cheie ce pot influența prognosticul oncologic.

Obiective: În cadrul acestui studiu, ne-am propus să investigăm gradul de corelație dintre consumul intraoperator de oxigen și variația dinamică a neutrofilelor, limfocitelor și trombocitelor în perioada perioperatorie pentru a identifica un instrument intraoperator care ar putea să prezică modificările imunologice din perioada postoperatorie [17].

7.1 Introducere: Rezeția chirurgicală este tratamentul cheie pentru cancerul colorectal, dar extinderea traumei chirurgicale a fost implicată ca un factor cheie pentru rezultatul oncologic. Studiul de față și-a propus să investigheze corelația dintre consumul de oxigen intraoperator (VO₂) și variația dinamică a neutrofilelor, limfocitelor și trombocitelor în perioada perioperatorie pentru a identifica un instrument intraoperatoriu care ar putea prezice răspunsul imun postoperator.

7.2 Materiale și Metode: Douăzeci și șase de pacienți oncologici supuși chirurgiei colorectale au fost incluși într-un studiu observațional, prospectiv, monocentric, pe o perioadă de 18 luni. Valorile serice ale neutrofilelor, limfocitelor și trombocitelor au fost colectate în perioada preoperatorie și în a treia zi postoperatorie, consumul de oxigen a fost măsurat și înregistrat la fiecare 15 minute în timpul intervenției chirurgicale folosind calorimetria indirectă. Am comparat măsurătorile consumului de oxigen înregistrate la 30 de minute după inducția anesteziei (VO_{2a}) și prima valoare înregistrată după închiderea peretelui abdominal (VO_{2b}) cu variațiile perioperatorii ale numărului absolut de neutrofile (VNC), limfocite (VLC) și trombocite (VPC).

7.3 Rezultate: Rezultatele noastre au arătat o corelație semnificativă între variația VO₂ și dinamica perioperatorie a neutrofilelor evaluată prin VNC (coeficientul de corelație = 0.547, $p < 0.01$, interval de încredere (CI) = 0.175, 0.783). Am observat, de asemenea, o corelație între VPC și VO₂ (coeficientul de corelație = -0.603, $p < 0.01$, CI = -0.815, -0.248). Nu s-a putut demonstra nicio corelație între VO₂ și variația VLC ($p = 0.39$).

7.4 Concluzii: Variația intraoperatorie a VO₂ măsurată prin calorimetrie indirectă corelează bine cu variațiile dinamice perioperatorii ale numărului de neutrofile și trombocite și poate fi utilizată ca un marker de prognostic precoce al răspunsului imun postoperator și al rezultatului chirurgical în chirurgia oncologică colorectală.

8. Studiul 3: Durerea în chirurgia colorectală: cum apare și ce opțiuni avem pentru a o combate?

Ipoteza de lucru: Durerea este o entitate complexă, cu efecte nocive asupra întregului organism. Gestionarea inadecvată a durerii în perioada intra și postoperatorie afectează evoluția pacientului fiind asociată cu creșterea morbidității, cu o scădere a calității vieții, și a recuperării funcționale.

Obiective: Prima secțiune a acestei analize de literatură își propune să extindă cunoștințele despre fiziologia durerii, concentrându-se pe mecanismele de apariție și pe căile de transmitere a senzației de durere. Partea a doua își propune să evidențieze opțiunile disponibile pentru medicul anestezist în prevenirea și blocarea durerii în diferite etape ale transmiterii acesteia [18].

8.1 Introducere: Durerea este o entitate complexă cu efecte dăunătoare asupra întregului organism. Durerea postoperatorie slab controlată afectează rezultatul pacientului, fiind asociată cu o morbiditate crescută, o calitate a vieții inadecvate și o recuperare funcțională deficientă. În mediul chirurgical actual, cu proceduri chirurgicale tot mai puțin invazive și o tendință către externarea rapidă a pacientului după operație, este necesar să reevaluăm continuu strategiile analgezice.

8.2 Materiale și Metode: Am realizat o analiză narativă constând într-o descriere a căilor anatomice ale durerii acute chirurgicale și conexiunea dintre durere și răspunsul la stresul chirurgical, urmată de o revizuire a metodelor de analgezie multimodală în chirurgia colorectală prezentate în literatura recentă.

8.3 Rezultate și discuții: Am descris diverse tehnici de analgezie regională și medicamente eficiente în tratamentul durerii, subliniind avantajele și preocupările legate de acestea. De asemenea, am încercat să identificăm lacunele actuale de cunoștințe care necesită cercetări viitoare.

8.4 Concluzii: Concluzia noastră este că durerea chirurgicală are particularități care fac gestionarea sa complexă, implicând o abordare consistentă și multimodală care vizează blocarea atât a căilor de durere periferice, cât și a celor centrale.

9. Studiul 4: Răspunsul organismului la stresul chirurgical și anestezia: review de literatură

Ipoteză de lucru: Răspunsul fiziologic uman la stres include toate modificările metabolice și hormonale produse de un eveniment traumatic la nivel micro sau macrocelular.

Obiective: Prima parte a acestui review narativ își propune o descriere amănunțită a modificărilor (neurohormonale și imunologice) care apar ca răspuns la trauma tisulară. Ultima parte a acestei lucrări are drept scop revizuirea metodelor descrise în literatura de specialitate pentru a modula răspunsul al stresul chirurgical [19].

9.4.1 Introducere: Răspunsul fiziologic uman la "stres" include toate schimbările metabolice și hormonale produse de un eveniment traumatic la nivel micro sau macro celular. Scopul principal al primului răspuns al organismului la traumă este menținerea homeostaziei fiziologice

9.4.2 Materiale și Metode: Am realizat o analiză narativă constând într-o descriere a modificărilor ce apar ca urmare a răspunsului la stresul chirurgical (răspuns neurohormonal și imunologic), urmată de o revizuire a metodelor găsite în studiile publicate pentru a modula răspunsul la stresul chirurgical perioperator. Am descris diverse măsuri perioperatorii citate în literatură ca reducând povara traumei chirurgicale.

9.4.3 Rezultate: Acest articol revizuieste medicamentele anestezice și tehnicile care au un impact asupra răspunsului la stresul chirurgical și efecte imunomodulatoare demonstrate. De asemenea, am încercat să identificăm lacunele actuale de cunoștințe care necesită cercetări viitoare.

9.4.4 Concluzii: Analiza noastră concluzionează că măsurile preoperatorii adecvate, anestezice generale adecvate, analgezia multimodală, mobilizarea precoce postoperatorie și nutriția enterală timpurie pot diminua răspunsul la stresul chirurgical și facilita recuperarea pacientului. Anestezicele și analgezicele utilizate în perioada perioperatorie pot modula sistemul imunitar înăscut și adaptativ, precum și sistemul inflamator, având un impact consecutiv asupra recurenței cancerului și a rezultatelor pe termen lung.

10. Concluzii și contribuții personale

10.1 Concluzii generale

În prezenta teză sunt explorate două domenii majore de cercetare. Pornind de la ipoteza conform căreia intervenția chirurgicală reprezintă un element esențial al tratamentului oncologic la pacienții diagnosticați cu neoplasm colorectal, prima direcție de cercetare a avut ca obiectiv înțelegerea conceptului de stres chirurgical. Aceasta a implicat analiza impactului exercitat de intervenția chirurgicală asupra organismului, identificarea diverselor tehnici de anestezie care pot modula stresul chirurgical și evaluarea influenței acestuia asupra prognosticului oncologic. În urma conștientizării efectelor semnificative pe care stresul chirurgical le poate genera asupra prognosticului oncologic, s-a conturat a doua direcție de cercetare a tezei. Aceasta a vizat identificarea unui instrument capabil să cuantifice precoce și într-un mod obiectiv magnitudinea impactului pe care o intervenție chirurgicală o poate avea asupra organismului.

10.2 Contribuții personale

Primul studiu din această teză a fost realizat în cadrul secției de Anestezie și Terapie Intensivă a Spitalului Militar Central "Carol Davila", pe un lot de 21 de pacienți. Am reușit să identific, conform obiectivelor propuse, un dispozitiv capabil să cuantifice în timp real magnitudinea stresului chirurgical. În urma unei explorări aprofundate a literaturii de specialitate, am ajuns la concluzia că acest studiu marchează prima utilizare a energy expenditure, determinată prin calorimetrie indirectă, în timpul unei intervenții chirurgicale, cu acest scop specific. Putem afirma că prin această lucrare se deschid noi orizonturi în ceea ce privește evaluarea stresului operator. Desigur, sunt necesare numeroase alte studii pentru a confirma observațiile noastre.

În cadrul celui de-al doilea studiu prospectiv, desfășurat pe o perioadă de aproximativ un an și jumătate, am demonstrat că urmărind evoluția consumului de oxigen în perioada intraoperatorie putem deduce și prezice modul în care sistemul imunitar va reacționa în perioada postoperatorie. Demonstrarea faptului că prin utilizarea unui simplu instrument putem preconiza evoluția imunologică a pacientului în perioada de recuperare funcțională, oferă clinicianului avantajul de a putea lua măsuri precoce pentru a modula răspunsul sistemului imunitar astfel încât prognosticul pacientului să fie îmbunătățit.

Următoarele două articole, de tip review, contribuie semnificativ la lista contribuțiilor personale. Consider că principala contribuție în cadrul review-ului centrat pe durere și percepția acesteia constă în actualizarea tehnicilor de analgezie care pot fi utilizate pentru a combate nocicepția indusă de intervenția chirurgicală. Printr-o cercetare atentă și minuțioasă a literaturii de specialitate, apreciez că am reușit să creez o lucrare ce poate asista medicul anestezist, dar nu numai, în formularea unor scheme de tratament adecvate, astfel încât senzația de durere să aibă un impact minim asupra pacientului în perioada imediat postoperatorie.

Implementarea unei analgezii adecvate nu doar că îmbunătățește calitatea vieții pe termen scurt și lung după intervenția chirurgicală (durerea cronică fiind una dintre problemele majore ale secolului XXI), dar, poate chiar mai important, influențează prognosticul oncologic.

Prin intermediul celui de-al doilea review, am reușit să structurez și să expun mecanismele prin care organismul încearcă să își mențină homeostazia în perioada perioperatorie. Consider că aceste detalii fiziopatologice sunt esențiale pentru tot personalul medical implicat în tratarea unui pacient oncologic, deoarece aceste modificări apar inevitabil în urma aplicării unui tratament chirurgical, care este adesea necesar pentru vindecarea bolii oncologice. Înțelegerea modului în care apare stresul chirurgical și a efectelor sale asupra întregului organism constituie un prim pas în modularea acestuia. În a doua parte a articolului, am realizat o descriere amplă a posibilităților de minimizare a stresului chirurgical, ceea ce cred că face din această lucrare un instrument valoros pentru clinicieni și, implicit, pentru pacienții oncologici.

Toate cele patru articole publicate, deși au analizat și prezentat diverse variabile, au avut același scop: identificarea de mijloace care să sprijine medicul în tratarea pacientului, astfel încât complicațiile apărute după intervențiile chirurgicale sau după aplicarea tratamentului oncologic să fie mult diminuate, iar prognosticul oncologic pe termen lung să fie îmbunătățit.

Bibliografie

- [1] <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> n.d.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D m., Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer* 2019;144:1941–53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- [3] <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>. n.d.
- [4] ESC Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management n.d. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Guidelines-on-non-cardiac-surgery-cardiovascular-assessment-and-managem>, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Guidelines-on-non-cardiac-surgery-cardiovascular-assessment-and-managem> (accessed February 29, 2024).
- [5] Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho AC dos S, de Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol* 2020;11:190–204. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i4.190>.
- [6] Sandrucci S, Beets G, Braga M, Dejong K, Demartines N. Perioperative nutrition and enhanced recovery after surgery in gastrointestinal cancer patients. A position paper by the ESSO task force in collaboration with the ERAS society (ERAS coalition). *Eur J Surg Oncol* 2018;44:509–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.12.010>.
- [7] Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology* 2019;15:525–34. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
- [8] Gj van der B, Sj O, Rh B, S M, Jc C, M van E. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. *Annals of Surgery* 2009;249. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a3ddbd>.
- [9] Kelsey CR, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Metastasis dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of patient and tumor-related factors. *Clin Lung Cancer* 2013;14:425–32. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2013.01.002>.
- [10] Lee J-W, Shahzad MMK, Lin YG, Armaiz-Pena G, Han H-D, Kim H-S, et al. Surgical Stress Promotes Tumor Growth in Ovarian Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:2695–702. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2966>.
- [11] Retsky M, Demicheli R, Hrushesky WJM, Forget P, De Kock M, Gukas I, et al. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. *Curr Med Chem* 2013;20:4163–76. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990250>.
- [12] Zhang Q, Shan F, Li Z, Gao J, Li Y, Shen L, et al. A prospective study on the changes and clinical significance of pre-operative and post-operative circulating tumor cells in resectable gastric cancer. *Journal of Translational Medicine* 2018;16:171. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1544-1>.

- [13] Ou H, Huang Y, Xiang L, Chen Z, Fang Y, Lin Y, et al. Circulating Tumor Cell Phenotype Indicates Poor Survival and Recurrence After Surgery for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* 2018;63:2373–80. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5124-2>.
- [14] Duan X, Zhu Y, Cui Y, Yang Z, Zhou S, Han Y, et al. Circulating tumor cells in the pulmonary vein increase significantly after lobectomy: A prospective observational study. *Thorac Cancer* 2019;10:163–9. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12925>.
- [15] Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:205–18. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.194>.
- [16] Ivascu R, Dutu M, Corneci D, Nitipir C. Energy Expenditure, a New Tool for Monitoring Surgical Stress in Colorectal Oncological Patients: A Prospective, Monocentric Study. *Cureus* n.d.;16:e56822. <https://doi.org/10.7759/cureus.56822>.
- [17] Ivascu R, Dutu M, Bucurica S, Corneci D, Nitipir C. Intraoperative Oxygen Consumption and Postoperative Immune Response in Colorectal Oncological Surgery: A Prospective, Monocentric Pilot Study. *Journal of Personalized Medicine* 2024;14:594. <https://doi.org/10.3390/jpm14060594>.
- [18] Ivascu R, Dutu M, Stanca A, Negutu M, Morlova D, Dutu C, et al. Pain in Colorectal Surgery: How Does It Occur and What Tools Do We Have for Treatment? *Journal of Clinical Medicine* 2023;12:6771. <https://doi.org/10.3390/jcm12216771>.
- [19] Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. *J Clin Med* 2024;13:3017. <https://doi.org/10.3390/jcm13103017>.

Listă de lucrări publicate

1. **Ivascu, R.;** Dutu, M.; Bucurica, S.; Corneci, D.; Nitipir, C. Intraoperative Oxygen Consumption and Postoperative Immune Response in Colorectal Oncological Surgery: A Prospective, Monocentric Pilot Study. *J. Pers. Med.* 2024, 14, 594. <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/6/594>
2. **Ivascu R,** Dutu M, Corneci D, Nitipir C. Energy Expenditure, a New Tool for Monitoring Surgical Stress in Colorectal Oncological Patients: A Prospective, Monocentric Study. *Cureus.* 2024 Mar 24;16(3):e56822. doi: 10.7759/cureus.56822. PMID: 38654802; PMCID: PMC11037290 .20240423-4624-19blqb9.pdf
3. **Ivascu, R.;** Torsin, L.I.; Hostiuc, L.; Nitipir, C.; Corneci, D.; Dutu, M. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 3017. <https://doi.org/10.3390/jcm13103017>.
4. **Ivascu, R.;** Dutu, M.; Stanca, A.; Negutu, M.; Morlova, D.; Dutu, C.; Corneci, D. Pain in Colorectal Surgery: How Does It Occur and What Tools Do We Have for Treatment? *J. Clin. Med.* 2023, 12, 6771. <https://doi.org/10.3390/jcm12216771>.