

# Rezumatul Tezei de Doctorat

## Titlu

*Elaborarea unui model predictiv al morbidității și mortalității în rezecțiile pulmonare majore. Strategii de reducere a riscului perioperator*

Doctorand *Bogdan Ioan Popovici*  
 Conducator de doctorat *Prof. dr. Cornel Iancu*

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	<b>13</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>17</b>
<b>1. FACTORI DE RISC PREDICTIVI PENTRU MORTALITATE ÎN LOBECTOMIILE PULMONARE</b>	<b>19</b>
1.1. Considerații generale asupra studiului mortalității la 30 de zile	19
1.2. Rezultatele studiului bazelor de date multicentrice	20
1.3. Curente actuale în cercetare	21
1.3.1. Studiul mortalității la 90 de zile	21
1.3.2. Impactul abordului miniinvaziv asupra mortalității în lobectomiile pulmonare.	22
1.4. Concluzii	22
<b>2. FACTORI DE RISC PENTRU FISTULA DE BONT BRONȘIC POSTLOBECTOMIE. PLASTIA BONTULUI BRONȘIC – STRATEGIE DE REDUCERE A COMPLICAȚILOR POSTOPERATORII</b>	<b>25</b>
2.1 Considerații generale	25
2.2 Incidența fistulei de bont bronșic. Factorii de risc	26

2.2.1 Semnificația factorilor de risc reflectați în literatură.	26
2.2.2. Ventilația mecanică cu presiune pozitivă și infecțiile pleuro-pulmonare	28
2.2.3. Factorii care țin de tehnică de tratament a bontului bronșic	29
2.2.3.1. <i>Plastia de bont bronșic.</i>	30
2.2.3.2. <i>Tehnica chirurgicală de tratament a BB: sutura mecanică vs sutura manuală</i>	32
2.2.3.3. <i>Conduita comunității chirurgicale față de tratamentul bontului bronșic</i>	33
2.2.4. Impactul reziduului tumoral la nivelul bontului bronșic	35
2.3 <i>Concluzii</i>	37
<b>3. BLOCUL TORACIC PARAVERTEBRAL CHIRURGICAL – IMPACTUL ASUPRA REDUCERII MORBI-MORTALITĂȚII POSTOPERATORII.</b>	<b>39</b>
3.1 Considerații generale. Istoric. Dezvoltarea metodei.	39
3.2. Importanța BTPV și impactul în practica curentă	40
3.3. Descrierea spațiului paravertebral – bazele anatomo fiziologice ale BTPVC	40
3.4. Tehnica BTPV	41
3.5. Comparații BTPV C vs. AEC. Rezultate	43
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	<b>45</b>
<b>1. IPOTEZE DE LUCRU ȘI OBIECTIVE</b>	<b>47</b>
<b>2. STUDIUL 1 - FACTORI DE RISC ASOCIAȚI CU MORTALITATEA ÎN LOBECTOMII - STUDIU MONO-INSTITUȚIONAL</b>	<b>49</b>
2.1. Introducere	49
2.2. Ipoteza de lucru	49
2.3. Material și metodă	50
2.4. Rezultate	50
2.5. Discuții	61
2.6. Concluzii	67
<b>3. STUDIUL 2- FACTORI DE RISC PENTRU FISTULA DE BONT BRONȘIC POSTLOBECTOMIE.</b>	<b>69</b>
3.1. Introducere	69
3.2. Ipoteza de lucru/Obiective	69
3.3. Material și metodă	70
3.4. Rezultate	71
3.5. Discuții	80
3.6. Concluzii	86
<b>4. STUDIUL 3. - IMPACTUL BLOCULUI TORACIC PARAVERTEBRAL ASUPRA EVOLUȚIEI POSTOPERATORII ÎN LOBECTOMIA PULMONARĂ</b>	<b>87</b>
4.1. Introducere	87
4.2. Ipoteză de lucru/obiective	88
4.3. Material și metodă	88
4.4. Rezultate	90
4.5. Discuții	94
4.6. Concluzii	97
<b>5. DISCUȚII GENERALE</b>	<b>99</b>
<b>6. CONCLUZII GENERALE</b>	<b>105</b>
<b>7. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI</b>	<b>107</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>109</b>

**Cuvinte cheie:** lobectomia pulmonară, factori de risc, morbiditate, mortalitate, fistulă bronșică, analgezie postoperatorie, bloc toracic paravertebral.

## Introducere

Rezecțiile pulmonare majore sunt reprezentate de lobectomie, bilobectomie și pneumonectomie. Dintre acestea cele mai frecvent se practică lobectomia pulmonară, reprezentând extirparea pe baze anatomice a țesutului pulmonar al unui lob.

Indicația cea mai frecventă pentru care se practică lobectomia este cancerul bronho-pulmonar și secundar, patologia infecțioasă și benignă. În terapia cancerului pulmonar, în pofida dezvoltării a multiple opțiuni terapeutice, rezecția pulmonară rămâne singura terapie cu potențial curativ radical, dar este asociată cu o mortalitate și morbiditate înaltă. În pofida acumulării de experiență prin practicarea acestei intervenții de aproape un secol, și a îmbunătățirii tehnicilor anestezico-chirurgicale, lobectomia pulmonară rămâne o intervenție a cărei mortalitate excede 2% și o morbiditate peste 10%.

Scăderea morbi-mortalității perioperatorii reprezintă preocuparea fundamentală a oricărei echipe anestezico-chirurgicale. Punctele cheie sunt selecția preoperatorie adecvată a pacienților prin evaluarea corectă a profilului de risc adaptat fiecărui pacient și managementul perioperator optimal care asigură minimum de complicații posibile.

## Obiective

În ultimele patru decade au fost efectuate multiple studii care analizează caracteristicile pacienților care presupun un risc crescut pentru mortalitate post rezecție pulmonară. În aceste condiții este legitimă întrebarea dacă este necesar un nou studiu (și anume *primul studiu* al tezei actuale) despre factorii de risc pentru mortalitate în lobectomii. Studiile existente sunt "single-institutions study", cu volume de sute de intervenții, reflectă caracteristicile pacienților și ale instituției respective, iar rezultatele sunt greu extrapolabile pentru alte instituții. Deoarece studiile definesc o serie de factori de risc specifici lotului analizat, nu pot fi comparate - în scopul evaluării performanței actului chirurgical - cu rezultatele altor instituții. Înrolarea studiilor mono-instituționale în largi baze de date naționale sau multi-naționale ar putea fi utilă în crearea unui standard, față de care să se facă raportarea performanțelor chirurgicale ale fiecărei instituții. Acest standard, cu mare valoare statistică, ar putea să nu reflecte în mod corect experiența unei singure instituții. În aceste condiții ar putea fi utilă efectuarea unor studii care să evalueze activitatea proprie, în paralel cu înrolarea datelor proprii în baze largi multi-instituționale.

Primul studiu a plecat de la premisa că factorii de risc pentru mortalitate în lobectomiile pulmonare, identificați de studiile multi-instituționale ar putea să fie insuficienți pentru evaluarea corectă a mortalității în clinica noastră. Ar putea exista factori de risc specifici, corelați cu

particularitățile pacienților și ale instituției. Un model de predicție a riscului care să înglobeze și acești factori, ar putea fi util la evaluarea mai corectă a riscului chirurgical. Scopul studiului a fost de a evalua factorii predictivi pentru mortalitate la pacienți consecutivi la care s-a practicat lobectomie. În cazul în care se vor evidenția factori de risc specifici, aceștia vor fi utili în îmbunătățirea predicției mortalității postoperatorii și a evaluării calității actului chirurgical din punct de vedere medical și legal.

**Al doilea studiu** a pornit de la constatarea ca analiza datelor actuale din literatură arată că factorii de risc pentru apariția fistulei de bont bronsic, sunt diferiți de la un studiu la altul. Aceasta variabilitate induce ipoteza că particularitățile loturilor luate în studiu și particularitățile specifice instituțiilor raportoare ar putea fi cauza diferenței dintre rezultate. Ca urmare, imposibilitatea de a lua în considerare un model de risc universal valabil, impune continuarea cercetărilor în tot mai multe instituții, atât în vederea creșterii volumului datelor raportate cât și în vederea creării unor scale de risc adaptate fiecărui serviciu.

Obiectivul primar al celui de al doilea studiu a fost identificarea factorilor de risc pentru fistula bronșică post lobectomie la pacienți proprii. Acest demers va permite selecția mai bună a pacienților pentru lobectomie. Factorii de risc pentru fistula de bont bronsic care vor fi identificați în acest studiu nu vor putea servi ca baza pentru contraindicarea pacienților dar, împreună cu ceilalți factori de risc pentru morbi-mortalitatea în lobectomii, vor contribui la conturarea unui model mai eficient de evaluare preoperatorie a riscului.

Obiectivul secundar al celui de al doilea studiu este evaluarea impactului fistulei de bont bronsic la pacienții proprii și definirea și cuantificarea variabilelor perioperatorii care definesc lotul studiat și compararea lor cu datele din literatură. Dacă se va reuși elaborarea unui model de risc propriu, adaptat la condițiile specifice și la pacienții proprii, acesta va conduce la identificarea corectă a factorilor de risc și prevenția acestora, selecția mai bună a pacienților pentru rezecțiile pulmonare și scăderea morbidității și mortalității postoperatorii.

**Al treilea studiu** a reflectat preocuparea de a diminua complicațiile postoperatorii în lobectomiile pulmonare. Studiul a plecat de la premisa că un control mai bun al durerii post-toracotomie poate reduce aceste complicații și că utilizarea blocului toracic paravertebral, în varianta practică de chirurgul toracic este opțiunea optimă.

Scopul studiului a constat în compararea evoluției postoperatorii a pacienților cu lobectomie, în funcție de analgezia utilizată. Tehnicile antialgice comparate în studiu au fost asocierea blocului toracic paravertebral chirurgical asociat cu analgezia parenterală versus analgezie parenterală ca unica opțiune terapeutică. Este previzibil că lotul de pacienți care a beneficiat de combinația bloc toracic paravertebral chirurgical și analgezie parenterală să prezinte o evoluție mai bună. Obiectivul studiului a fost să confirme această ipoteză și să cuantifice statistic diferențele dintre cele două abordări terapeutice. Studiul și-a propus să analizeze locul și rolul bloc toracic paravertebral chirurgical în diminuarea complicațiilor post-toracotomie - ca o consecință directă a controlului mai eficient al durerii post-toracotomie.

## **Pacienți și metodă**

Cercetarea actuală se bazează pe experiența personală acumulată în intervalul 2008 – 2015 în urma practicării unui număr important de rezecții pulmonare majore. Majoritatea intervențiilor, peste 80% au fost lobectomii pulmonare efectuate în principal pentru cura cancerului bronho-

pulmonar, dar și pentru patologie infecțioasă sau benignă. Studiul actual este retrospectiv, efectuat pe o bază de date acumulate prospectiv din foile de observații ale pacienților și din controalele postoperatorii. Baza de date s-a dorit exhaustivă și a cuprins toate datele disponibile în foile de observație, acoperind cât mai mulți parametri cu puțință, și anume informații de identificare și demografice, diagnosticul și indicația chirurgicală, bilanțul lezional intraoperator și intervenția efectuată. Accentul a fost pus pe statusul funcțional în special cardio-respirator și morbidități - reprezentând variabilele preoperatorii și pe complicațiile survenite după rezecție și mortalitatea la 30 de zile – pentru variabilele postoperatorii. Datele au fost colectate prospectiv și analizate retrospectiv. Colectarea datelor continuă, cel puțin cu scopul unui audit intern, având ca referință rezultatele din anii anteriori. Din baza de date, în această etapă de cercetare, au fost selectate și analizate exclusiv intervențiile de lobectomie și bilobectomie, fiind cunoscut faptul că intervențiile de pneumonectomie prezintă un status diferit față de lobectomie din punct de vedere al morbi-mortalității.

În pofida dimensiunilor și complexității ei, exista o limitare a acestei baze de date, reprezentată de lipsa unor parametri importanți care au fost inițial înregistrați doar la o parte dintre pacienți (date incomplete) și care în final au fost eliminați din studiu cum ar fi de exemplu hipoproteinemia și hipoalbuminemia, funcția ventilatorie prezisă postoperator, indexul de masă corporală sau consumul de corticosteroizi. Probabil că analiza acestor date ar fi putut furniza concluzii suplimentare utile care să completeze rezultatele obținute.

În anul 2012 am efectuat primul studiu pe baza datelor acumulate în primii 4 ani. Scopul acestui studiu a fost evaluarea globală a morbi-mortalității după rezecțiile pulmonare majore. A fost un studiu descriptiv care a oferit o imagine asupra rezultatelor postoperatorii. Cel mai important rol al acestor rezultate parțiale a fost constituirea lor într-un reper pentru încercările de îmbunătățire a rezultatelor postoperatorii. Ca urmare am decis să implementăm două modificări ale protocolului terapeutic pentru a diminua morbi-mortalitatea. Prima a fost legată de atitudinea față de tratamentul bontului bronșic, care până în 2012 presupunea practicarea plastiei bontului bronșic în mod selectiv, numai la pacienții cu factori de risc. În consecință, după anul 2012, am practicat ulterior plastia de rutina a bontului bronșic la toți pacienții, indiferent de prezența sau absența factorilor de risc. De menționat că ambele conduite sunt acceptate de comunitatea medicală, fără a se preciza un standard de practică general acceptat. A doua modificare a protocolului terapeutic a vizat ameliorarea controlului durerii post-toracotomie prin introducerea în practica de rutină a blocului toracic paravertebral chirurgical. Prezumția clinică a fost că un control mai bun al durerii va diminua frecvența complicațiilor postoperatorii. Pentru ambele modificări, rezultatele au fost spectaculoase.

În **primul studiu** au fost incluși 192 de pacienți cu lobectomie pulmonară, efectuată în special pentru cura cancerului bronho-pulmonar. La acești pacienți au fost urmărite: caracteristicile demografice ale pacienților, statusul funcțional preoperator, comorbiditățile și particularitățile patologiei chirurgicale. Alți parametri urmăriți au fost durata intervenției și caracteristicile drenajului postoperator. În total au fost analizate 49 de variabile perioperatorii, dintre care 37 categoriale și 12 continue, cu scopul de a identifica posibilele corelații cu mortalitatea postoperatorie.

Unica variabilă postoperatorie evaluată a fost mortalitatea la 30 de zile cu scopul de a determina care din factorii enumerați anterior pot reprezenta factori de risc semnificativi pentru mortalitatea în lobectomie. Folosind analiza univariată, am identificat care din variabilele

preoperatorii menționate au influențat mortalitatea postoperatorie cu semnificație statistică ( $p < 0.05$ ). Variabilele care au influențat semnificativ mortalitatea au fost introduse în analiza multivariată pentru a identifica care dintre ele au valoare de factori predictivi independenți.

Al **doilea studiu** a avut la baza un lot de 264 pacienți cu rezecții pulmonare majore. Din aceasta bază de date am extras un lot de 192 pacienți la care s-a practicat lobectomie pulmonară. Restul de 72 pacienți au beneficiat de pneumonectomie și bilobectomie și au fost excluși din studiu având în vedere impactul diferit al fistulei bronșice în cazul practicării pneumonectomiei. Pacienții înrolați au fost consecutivi, operați de o singură echipă chirurgicală, într-un centru regional de chirurgie toracică în intervalul 2008 – 2015.

Am analizat caracteristicile preoperatorii ale pacienților, statusul funcțional, comorbiditățile, indicația chirurgicală, bilanțul lezional și particularitățile intra-operatorii. Principala variabilă postoperatorie urmărită a fost apariția FBB. Am comparat care dintre variabilele pre și intraoperatorii au caracterizat lotul pacienților care au avut o frecvență crescută a FBB.

Al **treilea studiu** a inclus 217 pacienți consecutivi cu toracotomie laterală la care s-a practicat același tip de intervenție - lobectomie, de o singură echipă anestezico-chirurgicală, în intervalul ianuarie 2008 - decembrie 2015. Au fost excluși din studiu 4 pacienți la care s-a observat disfuncția cateterului paravertebral. Dintre cei 213 pacienți ramași, 72 pacienți au beneficiat de bloc toracic paravertebral chirurgical, iar restul doar de analgezie parenterală. Au fost incluși numai pacienți cu lobectomie pentru a reduce posibilele interferențe în evoluția postoperatorie generate de variabilitatea tipului de intervenție chirurgicală. Criteriile de excludere au fost: empiemul pleural, supurații paravertebrale, tumorile vertebrale, fibrotoracele și pahipleurite locale severe. Indicația chirurgicală de pleurectomie parietală regională și efracția accidentală a pleurei parietale au exclus blocul toracic paravertebral. Aceste criterii de excludere au fost impuse de potențialele complicații sau de imposibilitatea tehnică a aplicării blocului toracic paravertebral.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de tipul de analgezie postoperatorie practică: 1. pacienți cu analgezie combinată bloc toracic paravertebral chirurgical și analgezie parenterală și 2. pacienți doar cu analgezie parenterală.

Evoluția pacienților cu și fără bloc toracic paravertebral a fost analizată prin prisma complicațiilor postoperatorii, a duratei de spitalizare TI și a spitalizării totale și a mortalității la 30 de zile. Am introdus în studiu cele 25 de variabile postoperatorii și în urma analizei univariete am urmărit care dintre factorii care caracterizează evoluția postoperatorie au fost influențați în mod semnificativ statistic ( $p < 0.05$ ) de tipul de analgezie postoperatorie practică.

## Rezultate

În **primul studiu** am înrolat 264 de pacienți cu rezecții pulmonare majore, după ce anterior am exclus 34 datorită datelor medicale incomplete. Dintre aceștia, 192 pacienți au beneficiat de lobectomie (72.7%), 20 de bilobectomie (7.5%) și 52 de pneumonectomie (19.7%). Vârsta medie a pacienților a fost de  $57.4 \pm 11.1$  ani (17 - 79 ani), majoritatea fiind de sex masculin (72.4%) și fumători peste 20 pachete an (81.3%).

Indicația chirurgicală a fost stabilită pentru: patologie malignă (81.25% cazuri - din care 4.2% carcinoid), infecțioasă (12.5% cazuri - din care 6.8% pentru TB) și benignă (6.25% - incluzând

și patologii rare). Doi pacienți (1.04%) au asociat TB la patologia malignă, iar 8.5% din tumorile pulmonare au fost suprainfectate sau asociate cu infecții nontuberculoase.

Mortalitatea postoperatorie la 30 de zile pentru lobectomie a fost de 2.6%, în timp ce pentru bilobectomie a fost de 5%, iar pentru pneumonectomie de 5.9%.

Dintre cele 49 de variabile pre și intraoperatorii, multipli parametri au fost prezenți mai frecvent la pacienții care au decedat, dar semnificație statistică s-a înregistrat doar pentru prezența trombocitozei preoperatorii, asocierea BPOC și a patologiei hepato-digestive, prezența infecțiilor pleuro-pulmonare asociate neoplaziei, și mai ales a tuberculozei, chimioterapia neoadjuvantă și clasa ASA înaltă. Alte variabile perioperatorii înțlnite mai frecvent la pacienții care au decedat au fost volumul crescut al drenajului pleural, hemoragia postoperatorie, necesitatea de intubație precoce, complicațiile severe de plagă și prezența fistulei bronșice. Pacienții decedați au prezentat semnificativ mai frecvent în etapa postoperatorie o evoluție marcată de cordul pulmonar acut, insuficiența cardiacă congestivă, edem pulmonar acut, ateletazie pulmonară cu necesar de terapie, bronhopneumonie și pneumonie severă postoperatorie, insuficiența respiratorie severă, ARDS și protezare ventilatorie prelungită.

Analiza multivariată a evidențiat faptul că nici unul dintre factorii de risc pre și intraoperatorii analizați nu au avut capacitate predictivă a mortalității postoperatorii. De notat că, cu toate că nu a atins semnificație statistică, tuberculoza și trombocitoza au crescut riscul de deces de 11.39, respectiv 7.41 ori.

În a **doilea studiu** am înrolat 192 de pacienți consecutivi, la care s-a practicat lobectomie în intervalul 2008 – 2015, de o singură echipă anestezico-chirurgicală. Vârsta medie a pacienților a fost de  $57.4 \pm 11.1$  ani (17 - 79 ani), majoritatea fiind de sex masculin (72.4%).

Frecvența fistulei bronșice a fost de 3.1%, 6 cazuri din 192 lobectomii. Mortalitatea postoperatorie la 30 de zile pentru lobectomie a fost de 2.6%.

Am descoperit că multiple variabile cresc frecvența fistulei bronșice, dar semnificație statistică am obținut doar pentru unele caracteristici ale pacienților: hipertensiunea arterială pulmonară, leucocitoza, trombocitoza, anemia, patologia respiratorie asociată, în special BPOC, patologia hepato-gastro-intestinală, numărul mediu de comorbidențe, chimioterapia adjuvantă și prezența infecțiilor pleuro-pulmonare și în special a celei specifice.

**Studiul al treilea** a înrolat 217 pacienți cu toracotomie laterală la care s-a efectuat lobectomie. Inițial au fost excluși 4 pacienți cu disfuncția cateterului, și au rămas în studiu 213 pacienți. Dintre aceștia 72 pacienți (33.80%) au beneficiat de bloc toracic paravertebral plus analgezie parenterală, iar restul de 141 pacienți (66.20%) au primit doar analgezie parenterală.

Comparând evoluția pacienților prin prisma celor două opțiuni analgezice, am observat că utilizarea blocului toracic paravertebral chirurgical a fost asociată cu scăderea semnificativă statistic a incidenței următoarelor complicații postoperatorii: insuficiența cardiacă congestivă, patologia ischemică coronariană, atelectazia pulmonară, prezența spațiului pleural rezidual la externare, prezența cheagului intrapleural la externare și complicațiile de plagă.

## Discutii

Cercetarea actuală și-a propus trei obiective principale și patru obiective secundare.

Obiectivele principale au fost identificarea factorilor de risc predictivi pentru mortalitatea în lobectomii, identificarea factorilor predictivi pentru riscul de apariție a fistulei bronșice și evaluarea impactului utilizării blocului toracic paravertebral asupra morbi-mortalității postoperatorii.

Obiectivele secundare au fost evaluarea caracteristicilor pacienților operați și detalierea morbi-mortalității postoperatorie, evaluarea impactului plastiei de bont bronșic de rutina asupra frecvenței de apariție a fistulei bronșice și nu în ultimul rând susținerea utilizării blocului toracic paravertebral ca standard terapeutic în analgezia posttoracotomie.

Compararea rezultatelor proprii cu cele evidențiate de alte studii din literatură poate să nu fie relevantă din cauza posibilelor diferențe între loturile de pacienți studiate și particularitățile protocoalelor terapeutice. Ca urmare, rezultatele proprii devin foarte importante pentru configurarea propriului model de risc bazat pe factorii de risc specifici lotului analizat, adaptarea selecției pacienților la condițiile specifice și aprecierea adecvată a rezultatelor proprii, în primul rând din punct de vedere terapeutic și în al doilea rând administrativ și medico-legal. De notat, că rezultatele proprii trebuie coroborate cu datele din literatură, mai ales cu rezultatele studiilor multi-instituționale.

Aceste argumente s-au concretizat în teza actuală prin mai multe studii. În primul rând, cercetarea a evidențiat o serie de factori de risc – unii comuni cu datele din literatură, alții specifici pacienților proprii - care cresc semnificativ riscul de mortalitate în lobectomii și anume: trombocitoza, BPOC, patologia hepato-digestivă, chimioterapia neo-adjuvantă, clasa III și IV ASA, prezența supurațiilor și în special a tuberculozei, complicațiile cardio- hemodinamice apărute postoperator, pneumonia, bronhopneumonia, atelectazia postoperatorie, insuficiența respiratorie postrezecție, ARDS și ventilația mecanică prelungită.

În continuare, cercetarea noastră s-a axat pe cea mai reductibilă complicație postrezecție pulmonară - fistula bronșică și a evidențiat factori de risc proprii și a confirmat unii factori de risc prezenți în literatură care cresc semnificativ riscul de fistula bronșică, și anume: hipertensiunea pulmonară, leucocitoza, trombocitoza, anemia, prezența patologiei respiratorii asociate, patologia hepato-gastro-intestinală, numărul mediu de comorbidități, chimioterapia adjuvantă și prezența infecțiilor pleuro-pulmonare, mai ales a tuberculozei.

Cercetarea de față a evidențiat că plastia de principiu a bontului bronșic, indiferent de factorii de risc prezenți, reprezintă un factor favorabil pentru prevenția fistulei de bont bronșic, aducând argumente suplimentare în disputa comunității medicale față de conduita optimă în tratamentul bontului bronșic.

În al treilea rând, cercetarea a concluzionat că utilizarea blocului toracic paravertebral, în varianta practică de chirurg sub control vizual este o opțiune terapeutică care scade frecvența complicațiilor postoperatorii și anume: atelectazia pulmonară, evenimentele coronariene ischemice și insuficiența cardiacă congestivă, spațiul pleural rezidual, hemotoracele coagulate și complicațiile de plagă, aducând argumente pentru introducerea de rutină a blocului toracic paravertebral în practică curentă.

## **Concluzii**

Cercetarea actuală a demonstrat în primul rând importanța definirii profilului de risc propriu, adaptat la pacienții tratați, mai ales în condițiile în care acești pacienți pot prezenta



caracteristici proprii. Rezultatele specifice activității proprii trebuie corelate cu cele ale altor studii, mai ales cu cele multi-instituționale, iar extrapolarea lor ar putea fi inoportună. Factorii de risc specifici odată precizați, vor putea fi evaluați și tratați adecvat.

Cercetarea actuală a demonstrat că în condițiile în care pentru o anumită conduită medicală nu există un standard terapeutic general valabil, ci mai multe opțiuni acceptate, aderarea la una dintre aceste opțiuni în defavoarea alteia ar trebui să aibe la bază cercetarea activității și rezultatelor proprii.

## Abstract

### Title

Predictable assessment model for evaluating the morbidity and mortality in major pulmonary resection.

Strategies for decreasing perioperative risks

PhD: *Bogdan Ioan Popovici*

PhD coordinator: *Prof. dr. Cornel Iancu*

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>STATE OF THE ART REVIEW</b>	<b>17</b>
<b>1. PREDICTIVE RISK FACTORS FOR MORTALITY IN LUNG LOBECTOMIES</b>	<b>19</b>
1.1. General considerations on 30 days mortality	19
1.2. Study results from multicentric databases	20
1.3. Current research	21
1.3.1. 90 days mortality study	21
1.3.2. The impact of minimal invasive techniques on mortality in lung lobectomies	22
1.4. Conclusions	22

<b>2. RISK FACTORS FOR BRONCHIAL STUMP FISTULAE AFTER LOBECTOMY. BRONCHIAL STUMP COVERAGE – STRATEGY TO REDUCE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS</b>	<b>25</b>
2.1 General considerations	25
2.2 The incidence of bronchial stump fistulae. Risk factors.	26
2.2.1 The value of the risk factors cited in literature	26
2.2.2. Positive pressure mechanical ventilation and lung and pleural infections	28
2.2.3. Treatment factors in bronchial stump	29
2.2.3.1. <i>Bronchial stump coverage</i>	30
2.2.3.2. <i>Surgical technique in treating bronchial stump: mechanical suture versus manual suture</i>	32
2.2.3.3. <i>Current trends in surgical departments in treating bronchial stump</i>	33
2.2.4. The impact of residual tumour at the site of bronchial stump	35
2.3 <i>Conclusions</i>	37
<b>3. SURGICAL PARAVERTEBRAL THORACIC BLOCK – THE IMPACT ON REDUCING POSTOPERATIVE MORBIDITY AND MORTALITY</b>	<b>39</b>
3.1 General considerations. History. Method development.	39
3.2. The importance of thoracic paravertebral block and the impact on current practice.	40
3.3. Paravertebral space- anatomy and physiology of surgical thoracic paravertebral block	40
3.4. Thoracic paravertebral block technique	41
3.5. Comparison between thoracic paravertebral block and continuous epidural analgesia. Results.	43
<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	<b>45</b>
<b>1. HYPOTHESIS/OBJECTIVE</b>	<b>47</b>
<b>2. STUDY 1 – MONOINSTITUTIONAL STUDY OF RISK FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY IN LUNG LOBECTOMIES</b>	<b>49</b>
2.1. Introduction	49
2.2. Hypothesis/Objective	49
2.3. Materials and methods	50
2.4. Results	50
2.5. Discussions	61
2.6. Conclusions	67
<b>3. STUDY 2- RISK FACTORS FOR BRONCHIAL STUMP FISTULAE AFTER LOBECTOMIES. 69</b>	
3.1. Introduction	69
3.2. Hypothesis/Objective	69
3.3. Materials and methods	70
3.4. Results	71
3.5. Discussions	80
3.6. Conclusions	86
<b>4. STUDY 3. – THE IMPACT OF PARAVERTEBRAL THORACIC BLOCK ON POSTOPERATIVE EVOLUTION IN LUNG LOBECTOMY</b>	<b>87</b>
4.1. Introduction	87
4.2. Hypothesis/Objective	88
4.3. Materials and methods	88
4.4. Results	90
4.5. Discussions	94

4.6. Conclusions	97
<b>5. GENERAL DISCUSSIONS</b>	<b>99</b>
<b>6. GENERAL CONSLUSIONS</b>	<b>105</b>
<b>7. ORIGINALITY AND INOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS</b>	<b>107</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>109</b>

---

#### APPENDIX 1. SUMMARY OF THE RISK FACTORS FOUND IN RESEARCH LITERATURE 119

##### Introduction:

Major pulmonary resections are lobectomy, bilobectomy and pneumonectomy. The lobectomy is the most frequent used resection and consists in anatomically removing tissue of the entire pulmonary lob.

Most frequently the lobectomy is indicated in lung cancer but also in infectious and benign disease. Although there are many available therapeutic options for the treatment of lung cancer, lobectomy remains the only one with curative potential. Even though it has its efficiency, the lobectomy intervention has a high rate of morbidity and mortality.

Regardless of the advancements made in surgical techniques and the developing of new intensive care strategies, pulmonary lobectomey still remains a surgical intervention with more than 2% mortality rate and a more than 10% morbidity rate.

Decreasing the perioperative mortality and morbidity represents the main issue for all surgical and intensive care teams. The key points are the adequate preoperative selection of the patients by evaluating correctly the risk profile of each patient; optimal perioperative management which ensures minimum complication rate.

##### Objectives:

In the last 4 decades there have been multiple studies which analyse the characteristics of the patients that have a high risk of mortality post pulmonary resection. In this context it is a legit question if a new study about the risk factors is necessary (regarding the first study of this thesis) of the risk factors for the mortality in lobectomy. Current studies are “single institutions study”, with hundreds of interventions, reflect the characteristics of the patients and of those institutions, and the results are difficult to generalize for other institutions. Due to the fact that the studies define a series of risk factors specific to the analysed sample, they can’t be compared – for the performance evaluation of the surgical act -with results from other institutions. Enrolling mono-institutional studies in large national or multinational databases could be useful in creating a standard, against which the reporting for the surgical performance will be made. This said standard, with great statistical value, it could not reflect in the right way the experience a single institution. Taking into account these conditions, it could be useful to undertake some

studies to evaluate own activity, in parallel with the enrolment of own data in large multinational databases.

The first study started from the premise that the risk factors for mortality in lung lobectomy, identified in the multinational studies could be sufficient for the correct evaluation of mortality in out clinic. There could be specific risk factors, correlated with the particularities of the patients and of the institution. A predictive model of the risk which encompasses these factors could be useful in the better evaluation of surgery risk. The purpose of the study was to evaluate predictive factors for the mortality of consecutive patients where a lobectomy was undertaken. In the case in which the specific risk factors will be emphasized, these would be useful in improving the prediction of post-operative mortality and the evaluation of the quality of the surgical act from a legal and a medical standpoint.

The second study started from the observation that the data analysis of the current literature shows that risk factors for the apparition of "bronchial bridge fistula", are different from one study to another. This variability asserts the hypothesis that the particularities of the samples taken in the study and the particularities of reporting institutions could be the cause of the difference in results.

As a consequence, the impossibility of taking into account a universally valid risk model, stresses the continuation of the research in more and more institutions, for increasing the reported data volume as well as for creating new risk scales adapted to each job.

The primary objective of the second study was the identification of risk factors for the bronchial fistula post lobectomy. This undertaking will allow the better selection of patients for lobectomy. The risk factors for bronchial fistula which will be identified in this study won't be able to serve as a basis for the contraindication of the patients, however, joined with the other risk factors for mortality in lobectomy, will contribute to the design of a more efficient model for pre-operational evaluation of risk.

The secondary objective of the second study is the evaluation of the impact of bronchial fistula on own patients and the defining and quantification of the pre-operative variables which define the studied sample and comparing them with data from the literature. If the elaboration of an own risk model is successful, adapted to specific conditions and to own patients, this will lead to the correct identification of the risk factors and their prevention, the better selection of patients for the pulmonary resectins and the decrease of post-operative morbidity and mortality.

The third study reflected the preoccupation of decreasing the post-operative complications in lung lobectomy. The study started from the premise that a better control of post toractomy pain can reduce these complications and that the utilization of the paravertebral thoracic block, in the version practiced by the thoracic surgeon is the optimal option.

The purpose of the study consisted of the comparison of post-operative evolution of patients with lobectomy, according to the type of analgesia utilized. The anti-algic techniques compared in the study were the association of the surgical paravertebral thoracic block associated with parenteral analgesia versus parenteral analgesia as the only therapeutic option. It is predictable that the patient sample that benefited from the combination of surgical paravertebral thoracic block and parenteral analgesia to present themselves with a better outcome. The objective of the study was to confirm this hypothesis and to statistically quantify the differences between the two therapeutic approaches. The study analyses the

place and the role of the surgical paravertebral thoracic block in diminishing post thoracotomy complications – as a direct consequence of a more efficient control of post thoracotomy pain.

### **Patients and methodology**

The present research is based on first-hand experience in performing major pulmonary resections during 2008-2015. Most interventions, 80%, consisted of pulmonary lobectomies in order to treat bronchial lung cancer, as well as infectious and benign pathology. The study is retrospective in nature, and based on prospective data collected from patient forms and from postoperative care. The data base is exhaustive and contains all possible indicators from patient forms, including: ID and demographic information, diagnosis, prescribed surgery, operative status, performed surgery. The measured preoperative variables were the level of functioning, particularly cardio-respiratory, and morbidity; the postoperative variables of interests were complications after resection and the rate of mortality in 30 days time. Data have been collected prospectively and analysed retrospectively. The process of data collection is still undergoing for the purpose of an internal audit, the results from previous years serving as reference. Consequently, for the purpose of the present study, only the data pertaining to lobectomies and bilobectomy have been selected and analysed, considering that pneumonectomy interventions have a different status in terms of morbi-mortality than lobectomies.

Despite its extent and complexity, the main limitation of the current data base is the fact that it contains some missing data, as certain key parameters have initially been recorded only for some patients and, as a result, have been excluded from the study – such indicators refer to hypoproteinemia and hypoalbuminemia, predicted postoperative respiratory function, body mass index or corticosteroids consumption. Most likely this missing information would have been useful to complete the present findings with relevant conclusions.

The first study was conducted in 2012, based on data collected during the previous 4 years. The purpose of the research was to globally investigate the morbi-mortality rate after major pulmonary resection. As a descriptive study, it offered a preliminary picture of postoperative results. These findings served as benchmark against which to judge and improve postoperative results. Two measures were taken in order to improve the therapeutic protocol and reduce the morbi-mortality rate. The first concerned the attitude related to the treatment of bronchial bridge: until 2012, it involved selective bronchial stump plasty, as only high risk patients were treated; after 2012, all patients, with or without risk factors, have been treated of bronchial stump with bronchial stump plasty. It should be noted that both approaches are supported by the medical community, as there is no universally validated standard of practice. The second improvement resulted from the study concerned the post thoracotomy pain management by introducing the paravertebral block for thoracic surgery as standard practice. From a clinical perspective, the premise was that a better pain management would reduce the frequency of postoperative complications. Both changes produced outstanding results.

In the first study, 192 patients with pulmonary lobectomy for the purpose of treating bronchial lung cancer were included. The following indicators were measured: demographic information, the level of preoperative functioning, comorbidities and surgical pathology specifications. Other parameters of

interests were: the length of the intervention, and characteristics of postoperative drainage. In total, 47 preoperative variables – 37 categorical and 12 continuous – were correlated with postoperative mortality rate.

The only postoperative variable included was the rate of mortality in 30 days time. The purpose of the analysis was to determine which of the preoperative variables mentioned above represented significant risk factors for mortality after lobectomy. Based on an univariate analysis, the factors that influenced postoperative mortality in a statistically significant way ( $p < .05$ ) were identified. They were then introduced together in a multivariate analysis in order to identify which ones significantly and uniquely predicted postoperative mortality.

The second study was based on a sample of 264 patients with major pulmonary resections. 194 out of them suffered from pulmonary lobectomy, and the remaining 72 suffered from pneumonectomy and bilobectomy and were therefore excluded from the analysis (considering that the bronchial fistula has a different impact in the case of pneumonectomy). The patients enrolled consecutively and were operated on by a same medical team in a regional centre of thoracic surgery during 2008-2015.

The variables of interest were patient preoperative characteristics, level of functioning, comorbidities, prescribed surgery, pathological status and perioperative particularities. The main postoperative variable of interest was bronchial stump fistulae occurrence. A comparison was made between the pre- and postoperative variables that resulted in a high frequency of bronchial stump fistulae in the sample of patients.

The third study included 217 consecutive patients who underwent lateral thoracostomy for the purpose of performing a lobectomy. The patients were operated on by the same medical team during January 2008-December 2015. Four subjects were excluded from the analysis after a disfunction in the paravertebral block was identified. Out of the remaining 213 patients, 72 benefited from the paravertebral block for thoracic surgery, while the rest had only parenteral analgesia. Only patients with lobectomy were retained in the analysis in order to reduce interference in postoperative evolution generated by the variability of surgical interventions. The following exclusion criteria were used: pleural empyema, para vertebral suppuration, vertebral tumors, fibrothorax and sever local pachypleuritis. The surgical indication for regional parietal pleurectomy and parietal pleura accidental incision excluded the paravertebral block for thoracic surgery. The criteria was used taking into account possible complications or the technical difficulty in applying the paravertebral block.

Patients were divided into two groups based on the type of postoperative analgesia: 1) patients with combined thoracic paravertebral block and parenteral analgesia; 2) patients with parenteral analgesia only.

The evolution of patients with or without paravertebral thoracic block was analysed in relation to postoperative complications, hospitalization time, intensive care unit, total hospitalization time and rate of mortality in 30 days time. 25 postoperative variables were introduced in the univariate analysis. The factors related to postoperative evolution that were influenced by the type of postoperative analgesia in a statistically significant way ( $p < .05$ ) were identified.

**Results:**

In our first study we have enrolled 264 patients with major pulmonary resections, after we previously excluded 34 due to incomplete medical data. Of these, 192 patients benefitted from lobectomy (72.7%), 20 benefitted from bilobectomy (7.5%) and 52 benefitted from pneumonectomy (19.7%). The average age of the patients was of  $57.4 \pm 11.1$  years (17 - 79 years), most being male (72.4%) and smokers of over 20 packs per year (81.3%).

The surgical indication was established for: malignant pathology (81.25% cases—of which 4.2% carcinoid) infectious (12.5% cases—of which 6.8% for TB) and benign (6.25% - including rare pathologies). Two patients (1.04%) have associated TB to malign pathology and 8.5% of the pulmonary tumors were over infected or associated with nontuberculous infections.

Post-operative mortality of 30 days for lobectomy was of 2.6%, while for bilobectomy was of 5% and for pneumonectomy the mortality was at 5.9%.

Of the 49 pre and intraoperative variables, multiple parameters were present more frequently in patients that deceased, but the statistical significance manifested only for the preoperative thrombocytosis, COPD association and liver-digestive pathology, the presence of pleuro-pulmonary infections associated with neoplasia, and especially to tuberculosis, neoadjuvant chemotherapy and ASA class. Other perioperative variables, most commonly found in patients who died, were increased pleural drainage volume, postoperative hemorrhage, need for early intubation, severe wound complications and presence of bronchial fistula. In the post-operative stage, deceased patients presented significantly more frequently with an evolution marked by acute pulmonary heart, congestive heart failure, acute pulmonary edema, pulmonary atelectasis with therapy, bronchopneumonia and severe postoperative pneumonia, severe respiratory failure, ARDS and prolonged ventilatory prosthesis.

The in-depth analysis revealed that none of the pre- and intraoperative risk factors studied had predictive capacity for postoperative mortality. It should be noted that, although it did not reach statistical significance, tuberculosis and thrombocytosis increased the risk of death by 11.39, respectively 7.41 times.

In the second study we enrolled 192 consecutive patients, who underwent lobectomy between 2008 and 2015, performed by a single anesthetic-surgical team. The average age of the patients considered was of  $57.4 \pm 11.1$  years (17 - 79 years), the majority being male (72.4%).

The frequency of bronchial fistula was of 3.1%, 6 cases out of 192 lobectomies. Postoperative mortality at 30 days for lobectomy was of 2.6%.

We found that multiple variables increase the frequency of bronchial fistula. However, statistical significance was obtained only for some characteristics of the patients: pulmonary arterial hypertension, leukocytosis, thrombocytosis, anemia, associated respiratory pathology, especially COPD, hepato-gastrointestinal pathology, average number of comorbidities, adjuvant chemotherapy and the presence of pleuro-pulmonary infections and especially the specific one.



The third study enrolled 217 patients with lateral thoracotomy who underwent lobectomy. From the start, 4 patients with catheter dysfunction were excluded, and 213 patients were left in the study. Of these, 72 patients (33.80%) received paravertebral thoracic block plus parenteral analgesia, and the remaining 141 patients (66.20%) received only parenteral analgesia.

By comparing the evolution of patients from the perspective of the two analgesic options, we observed that the use of the surgical paravertebral thoracic block resulted in the statistically significant decrease of the incidence of the following postoperative complications: congestive heart failure, coronary ischemic pathology, pulmonary atelectasis, presence of residual pleural space at discharge, presence of intrapleural clot at discharge and wound complications.

### **Discussions:**

The research has three main objectives and four secondary objectives.

The main objectives were identifying the predictable risk factors of mortality in lobectomy, identifying predictable factors for bronchial fistula occurring and the evaluation of the impact that paravertebral thoracic block use on postoperative morbidity and mortality.

Secondary objectives were the evaluation of surgically treated patients characteristics and detailing postoperative morbidity and mortality, evaluating the impact of routine plasty of bronchial bridge on the bronchial fistula occurring frequency and last but not least supporting the utilisation of surgical paravertebral thoracic block as a standard therapeutic post-thoracotomy analgesia.

Comparing our results with those from other studies may seem irrelevant because of the possible differences between the studied patients lots and the particularities of therapeutical protocols. As a result, our findings become very important for configuring a particular risk model based on the risk factors of the analyzed patients lot. Adapting the selection of patients to the specific conditions and adequate appreciation of results, firstly from a therapeutic point of view and secondly administrative and medical and legal aspects. It is to be kept in mind that own results must be corroborated with the data found in the literature, especially with the results of multi-institutional studies.

All this arguments have been objectified in this thesis through more than one study. First of all, the research highlighted a series of risk factors – some common to the literature data, others specific to our own patients – that significantly increase the mortality risk of lobectomy, specifically: trombocytosis, COPD, hepato digestive pathology, neoadjuvant chemotherapy, ASA III and IV, the presence of suppuration and especially tuberculosis, postoperative cardio hemodynamic complications, pneumonia, bronchopneumonia, postoperative atelectasis, respiratory insufficiency post resection, ARDS and prolonged mechanical ventilation.

Furthermore our research focused on the most important post resection pulmonary complication - bronchial fistula and it has been highlighted our own risk factors and confirmed that some of them, present in the literature, significantly increase the risk of bronchial fistula, specifically: pulmonary hypertension, leukocytosis, thrombocytosis, anemia, the presence of other respiratory pathology, hepato gastro intestinal pathology, the average number of comorbidities, neoadjuvant chemotherapy and the present of pulmonary infections, most important tuberculosis.

The research underlines that the plasty of bronchial bridge, regardless of the risk factors involved, represents a favourable factor for bronchial bridge fistula prevention. Also it brings additional arguments to the medical community dispute regarding the optimal approach for the treatment of bronchial bridge.

Last but not least, our research concluded that the utilisation of the paravertebral thoracic block, as the version practiced by the surgeon under visual control is a therapeutic option that lowers the frequency of the postoperative complications, specifically: pulmonary atelectasis, ischemic cardiac events and congestive heart failure, residual pleural space, coagulated hemothorax and wound complication, bringing arguments for routine practice of paravertebral thoracic block surgery.

### **Conclusions:**

This research has demonstrated the importance of defining the risk profile, adapted to treated patients, especially that this patients can present their own characteristics. Specific results of own activities must be correlated with those of other studies, mostly multi-institutional studies, extrapolating them might be suitable. When indicated specific risk factors can be evaluated and treated accordingly.

The research that has been done, has demonstrated that the conditions for a specific medical approach do not have a therapeutic standard. There are more accepted options. Adhering to one of those options in the detriment of another should be based on the research of own activity and own results.