

# Προοπτική μελέτη επιπλοκών μετά από μείζονες επεμβάσεις για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Στέφανος Νικολούζος <sup>1</sup>

Γεωργία Ζαχαρία <sup>2</sup>

Ανδριανή Χαρπίδου <sup>3</sup>

Μαρία Κουρή <sup>4</sup>

Ιωάννης Δρίτσας <sup>5</sup>

Γεώργιος Παπαγιαννάκης <sup>5</sup>

Άννα Μουζακίτη <sup>6</sup>

Κωνσταντίνος Παγκράτης <sup>7</sup>

Ηλίας Παπανικολάου <sup>7</sup>

Αχιλλέας Λιούλιας <sup>5</sup>

Κωνσταντίνος Συρίγος <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Χειρουργός Θώρακος καρδιάς , Χειρουργικός Τομέας , Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας

<sup>2</sup> Αναισθησιολόγος , Εξειδίκευση στη θεραπεία πόνου & παρηγορητική ιατρική , Γενική Κλινική Κερκύρας

<sup>3</sup> Ογκολογική Μονάδα Γ΄ΠΠ , Ιατρική Σχολή Αθηνών , Νοσοκομείο « Η Σωτηρία»

<sup>4</sup> Αλλεργιολόγος , Msc Βιοστατιστική

<sup>5</sup> Θωρακοχειρουργικό Τμήμα , Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο

<sup>6</sup> Ογκολόγος , Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας

<sup>7</sup> Πνευμονολογικό Τμήμα , Γενικό Νοσοκομείο Κερκύρας

Εισήγηση από το 18ο Τακτικό Συνέδριο της Ιατροχειρουργικής Εταιρείας Κέρκυρας, 2-4 Μαΐου 2014, Δημόσια Βιβλιοθήκη Κερκύρας

## Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Στέφανος Νικολούζος

Σπύρου Βουτσινά 12Α, 491 00, Κέρκυρα

Τηλ: 2661093369 - 6972699333

E mail: stefanos.nikolouzos@gmail.com

## Λέξεις κλειδιά:

θωρακοτομή , λοβεκτομή , πνευμονεκτομή , επιπλοκές , μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

## Περίληψη

**Σκοπός:** Κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των επιπλοκών μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο του πνεύμονα και η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου που συσχετίζονται με την εμφάνιση επιπλοκών. Μελετήθηκαν τόσο παράγοντες κινδύνου που αφορούν κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών όσο και παράγοντες που έχουν σχέση με τον τύπο της νεοπλασίας και το είδους του χειρουργείου στο οποίο υποβλήθηκαν.

**Μέθοδος:** Κατά την περίοδο 1/1/2011 – 30/6/2012 89 ασθενείς ηλικίας 37 - 82 ετών υποβλήθηκαν σε μείζονα πνευμονική εκτομή στο Θωρακοχειρουργικό τμήμα του Σισμανογλείου Γενικού Νοσοκομείου Αττικής για αντιμετώπιση καρκίνου πνεύμονα. Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή όλων των επιπλοκών καθώς και συστηματική βιβλιογραφική έρευνα σχετικών αναφορών για επιπλοκές μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο πνεύμονα. Έγινε διαδικτυακή αναζήτηση στα αρχεία της εθνικής ιατρικής βιβλιοθήκης των ΗΠΑ μέσω της διαδικτυακής πύλης Pub med . Για τη διερεύνηση της συσχέτισης της εμφάνισης ή μη επιπλοκών πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση κατάλληλων στατιστικών δοκιμασιών ανάλογα με τον τύπο των μεταβλητών. Στη συνέχεια προσαρμόστηκαν με ανάδρομη διαδικασία μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης .

**Αποτελέσματα:** 64% των ασθενών εμφάνισε κάποιου είδους επιπλοκή. 79% των επιπλοκών αυτών δεν ήταν δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή. 12.4% εμφάνισαν κάποια επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή και 4.5% πέθαναν. Ως δυνητικά επικίνδυνες θεωρήθηκαν οι εξής επιπλοκές: διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ,πνευμονική εμβολή, βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, μετεγχειρητική πνευμονία και η ανάγκη επανεπέμβασης. Ως μη επικίνδυνες για τη ζωή θεωρήθηκαν οι εξής επιπλοκές: μετεγχειρητική κοιλιακή μαρμαρυγή, διαφυγή αέρα, υπολειπόμενο κενό, διαπήυση τραύματος, ατελεκτασία, πυρετός, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ουρολοίμωξη, τραυματισμός φρενικού και λαρυγγικού νεύρου, θρομβοφλεβίτιδα.

**Συμπεράσματα:** Με την μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης και η χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατεψυγμένου πλάσματος σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών γενικότερα. Η σχέση κυρίως της χορήγησης ερυθρών επιβεβαιώθηκε και κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση με την οποία βέβαια λαμβάνουμε υπόψη και τους άλλους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να επηρεάζουν τη σχέση. 75% των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφάνισαν κάποια επιπλοκή παρόλο που γενικά οι επιπλοκές αυτές εντάσσονταν στις μη επικίνδυνες για τη ζωή. Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετιζόταν με επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Η παράταση νοσηλείας παρατηρήθηκε κατά κύριο λόγο για εμμένουσα διαφυγή αέρα, ατελεκτασία, πυρετό και, ειδικά στην περίπτωση νοσηλείας άνω των 14 ημερών ήταν συχνό φαινόμενο μετά από δεξιές θωρακοτομές. Πόνος και είδος αναλγησίας δεν είχαν σχέση με την εμφάνιση επιπλοκών ή με την παράταση νοσηλείας. Από το μοντέλο μας η σχέση με τη χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ξεκάθαρη ενώ οριακά στατιστικά σημαντική είναι η παρουσία χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και η πλευρά της θωρακοτομής ( δεξιά ).

## Εισαγωγή

Κύριος σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των επιπλοκών μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο του πνεύμονα και η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου που συσχετίζονται με την εμφάνιση επιπλοκών.

Μελετήθηκαν τόσο παράγοντες κινδύνου που αφορούν κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών όσο και παράγοντες που έχουν σχέση με τον τύπο της νεοπλασίας και το είδους του χειρουργείου στο οποίο υποβλήθηκαν.

Επιμέρους στόχοι της μελέτης ήταν η αναζήτηση των αιτιών και των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν σε παράταση της νοσηλείας των χειρουργημένων και συνεπώς σε σημαντική αύξηση του κόστους νοσηλείας τους καθώς και περιγραφή των χαρακτηριστικών των ασθενών που παρουσίασαν σοβαρές επιπλοκές όπως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο ή απεβίωσαν.

Σε ότι αφορά τις επιπλοκές μπορούμε να τις διακρίνουμε σε διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές<sup>1-10</sup>. Οι τελευταίες διακρίνονται σε πρώιμες και όψιμες (Πίνακας 1).

## Υλικό και μέθοδος

Κατά την περίοδο 1/1/2011 – 30/6/2012 89 ασθενείς

(19 γυναίκες ) ηλικίας 37 - 82 ετών υποβλήθηκαν σε μείζονα πνευμονική εκτομή ( λοβεκτομή, διλοβεκτομή ή πνευμονεκτομή ) στο Θωρακοχειρουργικό τμήμα του Σισμανογλείου Γενικού Νοσοκομείου Αττικής για αντιμετώπιση καρκίνου πνεύμονα. Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή όλων των επιπλοκών.

72 ασθενείς (80.9%) διέθεταν προεγχειρητική διάγνωση. 5 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία για υποσταδιοποίηση. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ενδεδειγμένη προεγχειρητική σταδιοποίηση<sup>11-14</sup>.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική έρευνα σχετικών αναφορών για επιπλοκές μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο πνεύμονα .

Έγινε διαδικτυακή αναζήτηση στα αρχεία της εθνικής ιατρικής βιβλιοθήκης των ΗΠΑ μέσω της διαδικτυ-

<b>1. Διεγχειρητικές επιπλοκές</b>
1.1. Τραυματισμός πνευμονικής φλέβας ή κλάδου πνευμονικής αρτηρίας
1.2. Καρδιακές επιπλοκές ( αρρυθμίες , ισχαιμία μυοκαρδίου)
1.3. Ετερόπλευρος πνευμοθώρακας
<b>2. Πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές</b>
2.1. Μετεγχειρητική αιμορραγία
2.2. Βρογχοαγγειακό συρίγγιο
2.3. Καρδιακή κήλη
2.4. Καρδιακός επιποματισμός
2.5. Καρδιακές αρρυθμίες
2.6. Καρδιακή ανεπάρκεια
2.7. Ισχαιμία του μυοκαρδίου - Εμφραγμα
2.8. Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση – Πνευμονική εμβολή
2.9. Οξεία επικοινωνία εκ δεξιών προς τα αριστερά ( Shunt )
2.10. Πνευμονία
2.11. Πνευμονικό οίδημα μετά από πνευμονεκτομή
2.12. Αναπνευστική ανεπάρκεια
2.13. Ατελεκτασία
2.14. Συστροφή λοβού και γάγγραινα
2.15. Πνευμονικό έμφρακτο μετά από αγγειοπλαστική
2.16. Εμμένουσα διαφυγή αέρα
2.17. Υποδόριο εμφύσημα
2.18. Υπολειπόμενος κενός χώρος
2.19. Υπεζωκοτική σύλλογή
2.20. Χυλοθώρακας
2.21. Βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο
2.22. Εμπύημα θώρακος ( Πυοθώρακας )
2.23. Τραυματισμός οισοφάγου – Οισοφαγοϋπεζωκοτικό συρίγγιο
2.24. Διαπίσηση χειρουργικού τραύματος
2.25. Διάσπαση χειρουργικού τραύματος
2.26. Περιφερική εμβολή από καρκινικά έμβολα
2.27. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
2.28. Μαζική αιμορραγία πεπτικού
2.29. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
2.30. Τραυματισμός φρενικού νεύρου
2.31. Τραυματισμός παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου
2.32. Τραυματισμός νωτιαίου μυελού
2.33. Τραυματισμός σκληρής μήνιγγος
2.34. Πυρετός
<b>3. Όψιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές</b>
3.1. Πόνος μετά από θωρακοτομή
3.2. Σύνδρομο μετά από πνευμονεκτομή
3.3. Όψιμο εμπύημα
3.4. Αιμάτωμα
3.5. Μυκητίαση
<b>4. Θάνατος</b>

### Πίνακας 1.

Επιπλοκές μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο πνεύμονα . Βιβλιογραφική ανασκόπηση.

ακής πύλης Pub med . Μεταξύ Δεκεμβρίου 2012 και Φεβρουαρίου 2013 διεξήχθησαν διάφορες αναζητήσεις για σχετικά άρθρα. Οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν για να εντοπιστούν σχετικές σειρές, κατευθυντήριες οδηγίες και ανασκοπήσεις: θωρακοτομή, λοβεκτομή , πνευμονεκτομή, επιπλοκές , NSCLC.

Για την καταγραφή και ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Microsoft Excel 2010 . Πέρα από τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καταγράφηκαν: στάδιο κατά Karnofsky ,προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές τιμές αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, προεγχειρητικές τιμές εξέτασης αερίων αίματος ( pH, PO2, PCO2, Sat O2 ), προεγχειρητικές και προβλεπόμενες τιμές FEV1 και FVC, είδος επέμβασης, ιστολογικός τύπος όγκου, στάδιο νόσου, μεταγγίσεις συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, τιμές ζωτικών σημείων περιεγχειρητικά ( θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση, σφύξεις, κορεσμός οξυγόνου), ημέρες νοσηλείας , ημέρες παραμονής στη ΜΕΘ, συνυπάρχουσες παθήσεις (με ιδιαίτερη προσοχή στην παρουσία στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης , κοιλιακής μαρμαρυγής, περιφερικής αγγειοπάθειας , χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας , χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ,σακχαρώδη διαβήτη και ιστορικού άλλου είδους νεοπλασίας), προηγηθείσα χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία , επιπλοκές, μετεγχειρητικός πόνος βάση αξιολόγησης με χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας . Σε ότι αφορά τη στατιστική ανάλυση . Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD)

και οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητα (%).

Για τη διερεύνηση της συσχέτισης της εμφάνισης ή μη επιπλοκών με τις υπόλοιπες μεταβλητές (παράγοντες κινδύνου) πραγματοποιήθηκε αρχικώς μονοπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση κατάλληλων στατιστικών δοκιμασιών (t test, χ2) ανάλογα με τον τύπο των μεταβλητών (συνεχείς ή κατηγορικές).

Στη συνέχεια προσαρμόστηκαν με ανάδρομη διαδικασία (backwards) μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ εμφάνισης επιπλοκών και παράτασης νοσηλείας με πιθανά αίτια και παράγοντες κινδύνου.

Για όλους τους στατιστικούς ελέγχους χρησιμοποιήθηκε επίπεδο γωγή. 5.6% είχαν λάβει προεγχειρητικά χημειοθεραπεία στα πλαίσια υποσταδιοποίησης.28.1% μεταγγίστηκαν περιεγχειρητικά με συμπτωκωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Συνολικά 5.6% έλαβαν πάνω από 4 μονάδες συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων περιεγχειρητικά. Κάποιου είδους επιπλοκή εμφάνισε το 64% των ασθενών( Πίνακας 2) . 79% των επιπλοκών αυτών δεν ήταν δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή. Από τα 89 άτομα 11 (12.4%) εμφάνισαν κάποια επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή και 4 άτομα από τα 89 (4.5% επί του συνόλου) πέθαναν. Ως δυνητικά επικίνδυνες θεωρήθηκαν οι εξής επιπλοκές: διεγχειρητική αιμορραγία, μετεγχειρητική αιμορραγία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ,πνευμονική εμβολή, βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο, ARDS, μετεγχειρητική πνευμονία και η ανάγκη επανεπέμβασης.

Είδος επιπλοκής	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%) *
Πυρετός ( θ > 38 °C )	36	40.5(25-50)
Παράταση νοσηλείας ( > 14 ημέρες)	22	24.7
Ατελεκτασία	12	13.5(3.6-8.9)
Εμμένουσα διαφυγή αέρα (> 7 ημέρες)	8	8.9(6.8-15.6)
Νοσηλεία σε ΜΕΘ	6	6.7(5-15)
Μετάγγιση > 4 μονάδων συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων	5	5.6
Πόνος μετά από θωρακοτομή	5	5.6 (5)
Μετεγχειρητική αιμορραγία	4	4.5 (2.5-3.9)
Βρογχοϋπεζωκοτικό συρίγγιο	3	15(0.5-5.1)
Διεγχειρητική αιμορραγία	3	3.4
Κοιλιακή μαρμαρυγή	3	3.4(18-34)
Ερευνητική θωρακοτομή	3	3.4 (1.5)
Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια	3	3.4(2.8-7.9)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	2	2.5(0.6-1.2)
Μετεγχειρητική πνευμονία	2	2.5 (2-11.7)
Διαπύση χειρουργικού τραύματος	2	2.5
Ουρολοίμωξη	2	2.5
Πνευμονική εμβολή	1	1.1(0.4-5.4)
Υπολειπόμενος κενός χώρος	1	1.1
Τραυματισμός φρενικού νεύρου	1	1.1
Τραυματισμός παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου	1	1.1
Χυλοθώρακας		
Θρομβοφλεβίτιδα	1	1.1(0.3-0.74)
Θνητότητα μετά από λοβεκτομή	1	1.1
Θνητότητα μετά από πνευμονεκτομή	1	1.4 (0-3.9)
	3	15(0-9.2)

**Πίνακας 2.**

*Επιπλοκές μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις για καρκίνο πνεύμονα στο Σισμανόγλειο Γ.Ν. κατά την χρονική περίοδο 1/1/2011-30/6/2012.*

*\* Σε παρένθεση αναγράφονται τα ποσοστά επιπλοκών που παρουσιάζονται στην διεθνή βιβλιογραφία για τα οποία υπάρχουν επαρκή δεδομένα.*

Ως μη επικίνδυνες για τη ζωή θεωρήθηκαν οι εξής επιπλοκές: μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή, διαφυγή αέρα, υπολειπόμενο κενό, διαπύση τραύματος, ατελεκτασία, πυρετός, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ουρολοίμωξη, τραυματισμός φρενικού και λαρυγγικού νεύρου, θρομβοφλεβίτιδα<sup>15-25</sup>.

Κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση της εμφάνισης οποιασδήποτε επιπλοκής, με τις τιμές του προεγχειρητικού και μετεγχειρητικού αιματοκρίτη, τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης προ και μετά το χειρουργείο, τον αριθμό μονάδων ερυθρών που χορηγήθηκαν και τον αριθμό των χορηγούμενων μονάδων φρέσκου καταψυγμένου πλάσματος<sup>15,16</sup>. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της εμφάνισης οποιασδήποτε επιπλοκής (επικίνδυνης ή μη για τη ζωή) με παράγοντες κινδύνου όπως το φύλο, την ηλικιακή ομάδα, το κάπνισμα, τη στεφανιαία νόσο, την ΧΑΠ, την κολπική μαρμαρυγή, την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τη νεοεπιχειρητική χημειοθεραπεία<sup>17-19</sup>. Επίσης δεν παρατηρήθηκε κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση συσχέτιση της εμφάνισης οποιασδήποτε επιπλοκής (επικίνδυνης ή μη για τη ζωή) με το είδος της επέμβασης (πνευμονεκτομή, διλοβεκτομή ή λοβεκτομή), τη θέση της επέμβασης (δεξιός ή αριστερός πνεύμονας), ή τον ιστολογικό τύπο της νεοπλασίας<sup>20,21</sup>.

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών του FEV1 και FVC, προβλεπόμενου μετεγχειρητικού FEV1 και FVC, καθώς και των προεγχειρητικών τιμών pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> και SatO<sub>2</sub> με την εμφάνιση οποιασδήποτε επιπλοκής. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του είδους της αναλγησίας που χορηγήθηκε με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών<sup>22</sup>.

Από την άλλη όταν μελετήθηκαν χωριστά τα άτομα που εμφάνισαν επιπλοκές εμφανίστηκε συσχέτιση της εμφάνισης δυνητικά επικίνδυνων για τη ζωή επιπλοκών με την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη. Συγκεκριμένα όσοι εμφάνισαν επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές ήταν 4.7 φορές πιο πιθανό να έχουν σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με όσους εμφάνισαν κάποια μη επικίνδυνη επιπλοκή. Όσοι ασθενείς είχαν ΧΑΠ το 75% εμφάνισε κά-

ποιου είδους επιπλοκή, παρόλο που κατά κύριο λόγο εντάσσονταν στις μη επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές.

Εγινε προσπάθεια να μελετηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την παράταση νοσηλείας και συνεπώς με αύξηση του κόστους νοσηλείας.

Μελετήθηκαν χωριστά τα άτομα που χρειάστηκε να νοσηλευτούν πάνω από 10 μέρες (39 άτομα). Ήταν ασθενείς με μεγαλύτερη μέση ηλικία σε σχέση με όσους είχαν ≤ με 10 μέρες νοσηλείας (67 ± 7 Vs. 62 ± 9), κυρίως άνδρες (35 άνδρες). Η παράταση νοσηλείας πάνω από 10 μέρες δεν συσχετιζόταν με άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών ή του τύπου του χειρουργείου στο οποίο υποβλήθηκαν.

Παρόμοια συμπεράσματα είχαμε και όταν ορίσαμε την «παράταση νοσηλείας» ως νοσηλεία άνω των 14 ημερών. Σε 22 άτομα που παρατάθηκε η νοσηλεία άνω των 14 ημερών αυτό σχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία, τη δεξιά πλευρά της θωρακοτομής, την εμφάνιση επιπλοκών όπως εμμένουσας διαφυγής αέρα, πυρετού και ατελεκτασίας. Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε με ανάδρομη διαδικασία μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Η εμφάνιση ή μη οποιασδήποτε επιπλοκής ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές επιλέχθηκαν με βάση τα εξής κριτήρια:

α) Είχαν ικανό αριθμό συμβάντων

β) Συσχετιζόταν με τρόπο στατιστικά σημαντικό με την εξαρτημένη μεταβλητή κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση ή τουλάχιστον το  $p$  ήταν  $\leq 0.3$ .

γ) Θεωρούνταν από τη βιβλιογραφία ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ο αριθμός τους κρίθηκε αναγκαίο να περιοριστεί λόγω του μεγέθους του δείγματος και του αριθμού των συμβάντων της εξαρτημένης μεταβλητής ώστε να εξασφαλιστεί κατά το δυνατόν η δημιουργία αξιόπιστου μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης. Έτσι η ανάδρομη διαδικασία ξεκίνησε με τις μεταβλητές: ηλικία, φύλο, προεγχειρητική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, στεφανιαία νόσος, ΧΑΠ, σακχαρώδους διαβήτη, είδος θωρακοτομής (δεξιά ή αριστερή), τύπος εκτομής (πνευμονεκτομή, διλοβεκτομή ή λοβεκτομή), στάδιο νόσου και αριθμό μονάδων ερυθρών που χορηγήθηκαν.

Το μοντέλο εμφάνιζε ικανοποιητική προσαρμογή στα

	OR	z	P> z	95% CI	
Ηλικία	1.03	1.05	0.294	0.97	1.09
Προεγχειρητική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης Μονάδες	0.69	-1.67	0.094	0.45	1.06
Μετάγγιση συμπτωωμένων ερυθρών	3.51	2.20	0.028	1.14	10.74
ΧΑΠ	3.29	1.98	0.048	1.01	10.66
Δεξιά θωρακοτομή	2.94	1.99	0.046	1.02	8.49

Πίνακας 3.

Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για την εμφάνιση οποιασδήποτε επιπλοκής μετά από μείζονα θωρακοχειρουργική επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα.

δεδομένα σύμφωνα με το κριτήριο ελέγχου Hosmer-Lemeshow ( HL=1.12, p=0.29) και κατέταξε σωστά το 70.8 % των συμβάντων. Η ROC καμπύλη του μοντέλου είναι επίσης ικανοποιητική καθώς το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ήταν 0.79.

Σύμφωνα με αυτό η μετάγγιση συγκεντρωμένων ερυθρών εξακολουθούσε να σχετίζεται με τρόπο στατιστικά σημαντικό με την εμφάνιση επιπλοκών. Μάλιστα κάθε επιπλέον χορήγηση μίας μονάδας ερυθρών φαίνεται να αυξάνει κατά 3.5 φορές την πιθανότητα μιας οποιαδήποτε επιπλοκής( Πίνακας 3) . Οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν 3.3 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών σε σχέση με όσους δεν είχαν ΧΑΠ. Τέλος οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δεξιά θωρακοτομή είχαν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών αφού λήφθηκαν υπ' όψιν οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου που μετέχουν στο μοντέλο<sup>23-25</sup>.

## Συμπεράσματα

Μελετώντας τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου με multinomial λογιστική παλινδρόμηση οι ασθενείς που εμφάνιζαν πλακώδες καρκίνωμα ήταν 7.5 φορές πιο πιθανό να είναι καπνιστές σε σχέση με αυτούς που είχαν αδenoκαρκίνωμα αφού ληφθεί υπόψη το φύλο. Αυτή η παρατήρηση η οποία δεν ανήκει στους σκοπούς της παρούσας μελέτης συμβαδίζει απόλυτα με ότι έχει παρουσιαστεί κατά καιρούς από άλλες μελέτες.

Με την μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης και η χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών και πλάσματος σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών γενικότερα. Η σχέση κυρίως της χορήγησης ερυθρών επιβεβαιώθηκε και κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση με την οποία βέβαια λαμβάνουμε υπόψη και τους άλλους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να επηρεάζουν τη σχέση.

Όσοι είχαν ΧΑΠ σε μεγάλο ποσοστό ( 75%) εμφάνισαν κάποια επιπλοκή παρόλο που γενικά οι επιπλοκές αυτές εντάσσονταν στις μη επικίνδυνες για τη ζωή. Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετιζόταν με επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές στην μονοπαραγοντική ανάλυση.

Η παράταση νοσηλείας παρατηρούνταν κατά κύριο λόγο για εμμένουσα διαφυγή αέρα, ατελεκτασία, πυρετό και, ειδικά στην περίπτωση νοσηλείας άνω των 14 ημερών ήταν συχνό φαινόμενο μετά από δεξιές θωρακοτομές.

Πόνος και είδος αναλγησίας δεν είχαν σχέση με εμφάνιση επιπλοκών, με το score επιπλοκών ή με την παράταση νοσηλείας.

Το μοντέλο της μελέτης μας φτιάχτηκε μόνο για την εμφάνιση ή μη εμφάνιση επιπλοκών και όχι και για επικίνδυνες ή μη επικίνδυνες λόγω μεγέθους δείγματος.

Από το μοντέλο μας η σχέση με τη χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ξεκάθαρη ενώ οριακά στατιστικά σημαντική είναι η παρουσία ΧΑΠ και η πλευρά της θωρακοτομής (δεξιά).

## Summary

### A Prospective study of complications after major pulmonary resections for lung cancer.

Stefanos Nikolouzos<sup>1</sup>, Georgia Zacharia<sup>2</sup>, Andriani Charpidou<sup>3</sup>, Maria Kouri<sup>4</sup>, Ioannis Dritsas<sup>5</sup>, Georgios Papagiannakis<sup>5</sup>, Anna Mouzakiti<sup>6</sup>, Konstantinos Pagratis<sup>7</sup>, Ilias Papanikolaou<sup>7</sup>, Achilleas Lioulias<sup>5</sup>, Konstantinos Syrigos<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Cardiothoracic Surgeon, Division of Surgery, Corfu General Hospital
- <sup>2</sup> Anesthesiologist, Msc in Pain treatment and Palliative medicine, Corfu General Clinic
- <sup>3</sup> Oncology Unit, 3rd Department of Medicine, Athens Medical School, Sotiria Chest Diseases Hospital
- <sup>4</sup> Allergist, Msc in Biostatistics
- <sup>5</sup> Department of Thoracic Surgery, Sismanogleio General Hospital
- <sup>6</sup> Oncologist, Corfu General Hospital
- <sup>7</sup> Department of Pulmonary Medicine, Corfu General Hospital

**Background- Aim:** The aim of this study was to evaluate the complications after major pulmonary resections for lung cancer and identify the risk factors associated with the occurrence of complications. We studied both risk factors related to clinical and laboratory characteristics of patients and factors related to tumor's stage, histology and type of surgery. Method: Between January 2011 and June 2012, 89 patients (mean age 64.4; range 37 to 82) underwent major pulmonary resection for treatment of lung cancer in our institution. Univariate analysis was performed to determine whether there are statistically significant group differences in the variables. Logistic regression analysis was performed to assess the impact of variables to the presentation of complications after the operation including categorical and continuous variables.

**Results:** Complications occurred in 64% of patients. 79% of these were not potentially life-threatening. 12.4 % experienced a life-threatening complication and 4.5 % died. As potentially dangerous complications were considered: intraoperative and postoperative bleeding, myocardial infarction, pulmonary embolism, bronchopleural fistula, adult respiratory distress syndrome, postoperative pneumonia and need for re operation.

**Conclusions:** The preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion are strongly associated with the occurrence of complications. Complications occurred

in 75 % of patients with chronic obstructive pulmonary disease, although these complications were among the non-life-threatening. Diabetes mellitus is associated with life-threatening complications. Prolonged hospitalization was observed primarily for persistent air leak, atelectasis, fever, and especially after right-sided procedure.

**Keywords:** thoracotomy, lobectomy, pneumonectomy, complications, non-small cell lung cancer

## Βιβλιογραφία

- Freeman RK, Dilts JR, Ascoti AJ . A Comparison of Length of Stay, Readmission Rate, and Facility Reimbursement after Lobectomy of the Lung. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(5): 1740-46.
- Boffa DJ, Allen MS, Grab JD . Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 247-54.
- Wood DE. What is most important in improving outcomes after pulmonary lobectomy: the surgeon or the approach?(editorial comment ). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2013; 43(4): 817-19.
- Carnochan M, Walker WS. Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2009; 35: 781 - 85.
- Schimmer C, Neukam K, Elert O. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *ICVTS* 2006;5:418.
- Shrager JB. Mediastinoscopy: Still the Gold Standard. 2nd International Bi-Annual Minimally Invasive Thoracic Surgery Summit *Ann Thorac Surg* 2010;89:S2084-89.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M . Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer. *ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)* *Chest* 2007 ; 132: S202-20.
- Ghosh S, Nanjiah P, Dunning J. Should all patients with NSCLC who are surgical candidates have cervical mediastinoscopy preoperatively? *ICVTS* 2006;5:20.
- Nikolouzos S, Lioulas A, Baltayiannis N . Minimally invasive surgical techniques in diagnosis and treatment of lung cancer. *Hell J Surg* 2012; 84: 113-19.
- Yasufucu K, Fujisawa T . Staging and diagnosis of non-small cell lung cancer: Invasive modalities . *Respirology* 2007 : 12, 173-83.
- Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. *ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. *Chest* 2007 ; 132 : S1-19.
- Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *ERJ* 2005; 26(1), 1-2.
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P E . ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for NSCLC. *Eur J Cardiothorac Surg*,2007; 32: 1-8 .
- Rostad H, Strand TE, Naalsund A. Lung cancer surgery: the first 60 days. A population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 824-28.
- Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG . Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 2002; 121: 1890-97.
- Roselli EE, Murthy SC, Rice TW . Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 438-44.
- Dulu A, Pastores SM, Park B . Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest* 2006; 130: 73-78.
- Roberts J, Roberts T, Sriharan A .Prospective Comparison of Perioperative Risk in Nonsmokers and Smokers Undergoing Lung Resections. *Chest* 2012; 142(4): 72A-72A.
- Alam N, Park BJ, Wilton A. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1085-91.
- Daly BD, Fernando HC, Ketchedjian A . Pneumonectomy after high-dose radiation and concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:227-31.
- Jungraithmayr W, Hasse J, Olschewski M . Indications and results of completion pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 189-96.
- Brunelli A, Xiume F, Al Refai M . Air leaks after lobectomy increase the risk of empyema but not of cardiopulmonary complications: a case matched analysis. *Chest* 2006; 130: 1150-56.
- Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB . Surgical treatment of lung cancer: Predicting postoperative morbidity in the elderly population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(6):1314-23.
- Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128:3955-65.
- Perrot E, Guibert B, Mulsant P. Preoperative chemotherapy does not increase complications after NSCLC resection. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 423- 27.