

POLITECNICO DI MILANO

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE



POLITECNICO
MILANO 1863

POLITECNICO DI MILANO

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

—

DIPARTIMENTO DI ELETTRONICA, INFORMAZIONE E BIOINGEGNERIA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

LOBECTOMIA PER TUMORE DEL POLMONE:
CONFRONTO TRA TORACOTOMIA
E TORACOSCOPIA (VATS) SULLA
FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Relatore: Prof. Ing. ANDREA ALIVERTI

Correlatori: Ing. ANTONELLA LO MAURO
Prof. LUIGI SANTAMBROGIO
Dott. ALESSANDRO PALLESCHI

Tesi di Laurea di:
MELANIA CHIESA
Matricola 799047

Anno Accademico 2014-2015

Indice

Sommario	3
Abstract	10
Capitolo 1	17
1.1 Fisiologia respiratoria.....	17
1.1.1 I Muscoli Respiratori	18
1.1.2 La parete toracica	22
1.1.3 Trachea, bronchi, lobi e scissure	24
1.1.4 Modello della gabbia toracica a due compartimenti.....	26
1.1.5 Respiro a riposo.....	28
1.1.6 Respiro durante esercizio	29
1.2 Tumore del polmone.....	32
1.2.1 Lobectomia polmonare	35
1.2.1.1 Lobectomia polmonare toracotomica (tecnica Open).....	36
1.2.1.2 Lobectomia polmonare con tecnica video-assistita VATS	39
1.2.2 Letteratura scientifica.....	42
1.3 Scopo della tesi.....	47
Capitolo 2 Materiali e metodi.....	50
2.1 Misure di meccanica respiratoria – Volume e flussi.....	50
2.2 Pletismografia	53
2.2.1 Pletismografia optoelettronica.....	54
2.2.2 Sistema optoelettronico SMART (BTS, Italia).....	55
2.2.3 I marcatori e il modello 89 marker	60
2.2.4 Calibrazione del sistema	63
2.3 Protocollo VOLO.....	66
2.3.1 Criteri d’inclusione	66
2.3.2.Criteri d’esclusione	66
2.3.3 Aspetti etici e consenso informato	66
2.3.4 Procedure di misurazione.....	67
2.3.4.1 Prove di funzionalità respiratoria.....	67
2.3.4.2 Test del cammino.....	68
2.3.4.3 Valutazione del dolore.....	69
2.3.4.4 Studio della muscolatura toracica.....	69
2.3.4.5 Acquisizione pletismografica.....	70

2.3.4.6 Massimo carico di lavoro	71
2.3.5 Interventi chirurgici.....	73
2.4 Elaborazione dati	76
2.5 Linear Mixed Effects Model.....	83
2.5.1 Sviluppo di un General Linear Mixed Model.....	86
2.5.2 Applicazione del modello.....	90
2.5.2.1 Significatività statistica.....	96
2.5.3 Criticità del modello.....	97
Capitolo 3 Risultati	99
3.1 Caratteristiche dei pazienti.....	99
3.2 Metodologia di analisi.....	103
3.3 Valutazione della funzionalità respiratoria	104
3.4 Manovra FVC proveniente dalle acquisizioni OEP.....	106
3.4.1 Forced Vital Capacity.....	106
3.4.2 Inspiratory capacity	110
3.4.3 Expiratory Reserve Volume.....	114
3.4.3 Inspiratory Reserve Volume	116
3.4 Ventilazione, Frequenza respiratoria e Volume corrente.....	119
3.5 Scale di Borg	122
3.6 Cinematica respiratoria.....	123
3.6.1 Volumi correnti nel tempo.....	123
3.6.2 Confronto dei volumi correnti tra emitoraci.....	125
3.6.3 Confronto dei volumi correnti degli emitoraci tra i time point.....	129
3.7 Volumi operazionali.....	134
3.8 Studio della muscolatura	136
3.9 Valutazione del dolore.....	137
Capitolo 4 Conclusioni.....	138
Appendice	147
Bibliografia.....	151

Sommario

Il tumore del polmone può essere considerato una delle più importanti patologie dell'era moderna. Attualmente rappresenta la maggior causa di morte cancro-correlata in Europa e Nord America e rappresenta circa il 13% di tutte le diagnosi di tumore nella popolazione ed il 29% dei decessi per tumore.

La distinzione più significativa in termini di trattamento e prognosi è quella che suddivide i tumori polmonari in “tumori a piccole cellule” (Small Cells Lung Cancer, SCLC) e “tumori non a piccole cellule” (Non Small Cells Lung Cancer, NSCLC). Gli SCLC hanno cellule di dimensioni ridotte, con scarso citoplasma, ed sono i meno diffusi; i NSCLC hanno invece cellule di dimensioni maggiori e con citoplasma abbondante, che tendono a disporsi secondo un'architettura ghiandolare, cresce e si diffonde più lentamente rispetto a quello a piccole cellule ed è trattato diversamente.

Gli stadi di avanzamento del cancro vengono descritti usando i numeri romani: I, II, III, and IV. Lo stadio I corrisponde ad un tumore in fase iniziale e il IV ad uno stadio avanzato.

Le opzioni di trattamento dipendono dall'avanzamento del tumore e dal tipo, e comprendono chirurgia, radioterapia e chemioterapia anche in modo combinato. Il tipo di chirurgia dipende dalla dimensione del tumore e dalla sua posizione nel polmone. Negli stadi precoci di neoplasia polmonare non a piccole cellule la chirurgia rappresenta l'opzione terapeutica scelta consentendo il raggiungimento di un tasso di sopravvivenza a 5 anni variabile dal 40% al 70%.

La lobectomia polmonare è, probabilmente, l'intervento di chirurgia toracica di maggior rilievo, poiché consiste nella resezione anatomica di un intero lobo polmonare, permettendo l'asportazione completa della neoplasia. Questo tipo d'intervento è una procedura ben tollerata dai pazienti, in quanto garantisce un volume polmonare residuo tale da permetterne la riespansione all'interno del cavo pleurico già durante il primo periodo post-operatorio.

Le prime descrizioni in letteratura riguardo l'intervento di lobectomia polmonare risalgono agli anni quaranta del secolo scorso. Nel tempo si è andata sempre più consolidando e perfezionando la tecnica chirurgica tradizionale di toracotomia "Open", che viene tuttora adottata in molte situazioni. L'accesso chirurgico è costituito da una toracotomia posterolaterale in cui viene effettuata un'incisione cutanea di circa 10-15 cm in quarto o quinto spazio intercostale, a partenza dalla linea ascellare anteriore e prolungata posteriormente, con sezione del muscolo gran dorsale e divaricazione costale.

A partire dagli anni ottanta, però, in seguito alla diffusione delle tecnologie nate e sviluppatesi in ambito laparoscopico, si è progressivamente affermata la video-toracosopia. La chirurgia toracica video-assistita (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS), con l'ausilio di suturatrici meccaniche endoscopiche specifiche, ha consentito l'esecuzione d'interventi chirurgici sempre più complessi, fino a rendere possibile l'esecuzione mediante questa tecnica della completa lobectomia nel 1992. Gli accessi all'emitorace sono costituiti da una mini-toracotomia di servizio di 4-5 cm in quarto o quinto spazio intercostale e due accessi toracoscopici, centimetrici, basali.

Le attuali indicazioni per la scelta dell'approccio chirurgico sono rappresentate dalla dimensione e dalla localizzazione della neoplasia. Per cui, in caso di neoformazioni di diametro inferiore ai 4 cm e a localizzazione periferica, a più di 1 cm dalla scissura o a più di 3 cm dall'ilo lobare, è stata posta indicazione all'esecuzione di una lobectomia polmonare per via toracoscopica (VATS), per via toracotomica negli altri casi.

La possibilità di effettuare resezioni con tecnica VATS riveste un grande interesse nell'ipotesi che questa possa avere un minore impatto sulla meccanica respiratoria della gabbia toracica e del decorso post-operatorio del paziente rispetto alla tecnica Open. Tuttavia, un'evidente superiorità di quest'approccio mini-invasivo non è ancora stata dimostrata e negli studi finora condotti è emerso che la lobectomia effettuata con questa tecnica produce meno dolore e preserva migliori funzionalità polmonari solo nell'immediato post-operatorio.

La pletismografia optoelettronica (OptoElectronic Plethysmography, OEP) offre la possibilità di studiare la cinematica della parete toraco-addominale. Essa si basa su un sistema di rilevamento automatico del movimento che tramite 8 telecamere contornate da illuminatori a raggi infrarossi (corone di LED), è in grado di misurare con elevata accuratezza la posizione nello spazio di marcatori applicati sulla superficie toraco-addominale. Tali marcatori sono sfere o emisfere di plastica ricoperte da carta retro-riflettente che il sistema estrae dalla scena mediante riconoscimento

di forma e dimensione. A partire dalle coordinate 3D dei marcatori, da modelli geometrici dedicati e da algoritmi basati sul Teorema di Gauss, è possibile calcolare le variazioni di volume della parete toraco-addominale. Per studi in posizione seduta si usa un modello a 89 markers precedentemente validato. I modelli geometrici consentono inoltre di calcolare in maniera accurata le variazioni di volume dei seguenti tre compartimenti anatomico-funzionali: gabbia toracica polmonare (RC,p), ovvero la porzione di gabbia toracica che avvolge i polmoni ed è formata dalle prime sei costole, la gabbia toracica addominale (RC,a), ovvero quella apposta al diaframma, e addome (Abd). Il sistema permette anche di distinguere, per ognuno di questi compartimenti, il contributo dell'emitorace operato e di quello sano. Tale misura di cinematica toraco-addominale può essere effettuata in varie posture (seduta, supina, eretta), durante diverse manovre respiratorie (respiro spontaneo, manovre statiche massimali e durante esercizio) sia su soggetto sano che patologico.

Lo scopo del seguente lavoro di tesi è quello di valutare il differente effetto che le due tecniche di accesso all'emitorace hanno sulla funzionalità respiratoria e sulla cinematica della parete toraco-addominale, nell'immediato post-operatorio e a due mesi dall'intervento effettuando acquisizioni a riposo e durante esercizio con la strumentazione OEP.

È stato quindi stabilito in collaborazione tra lo staff del reparto di chirurgia toracica del Policlinico di Milano e il dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria del Politecnico un protocollo ad hoc, approvato dal Comitato Etico presso il Ministero della Salute e conforme alle linee guida della Dichiarazione di Helsinki. È stato condotto uno studio osservazionale prospettico analitico, non randomizzato, monocentrico, con singola cecità dell'operatore che esegue le acquisizioni di pletismografia optoelettronica. Tra i criteri di inclusione vi era: non aver già subito interventi di chirurgia toracica sia omolaterale che controlaterale, maggiore età, Body Mass Index < 35.

I pazienti inseriti nello studio sono stati acquisiti pre-operatoriamente (acquisizione T0), dopo la rimozione del drenaggio toracico tra la quarta e la decima giornata postoperatoria (T1) e a due mesi dall'intervento (T2), periodo entro il quale dovrebbero essersi risolte le toracoalgie causate dalla traumatizzazione dei nervi intercostali che possono avvenire in sede operatoria. Il personale di fisioterapia si è occupato di fare eseguire ai pazienti la spirometria e il test del cammino di sei minuti, ed io ho svolto le acquisizioni opto-elettroniche.

Nell'acquisizione optoelettronica il protocollo prevedeva una prima parte di respiro spontaneo e di manovre statiche seguita da un test da sforzo su cicloergometro meccanico a pesi, in cui ogni 90

secondi il carico viene incrementato del 20% del carico massimo. Il massimo carico di lavoro per ogni paziente è stato calcolato con un'equazione che tiene conto del peso corporeo e dei metri percorsi nel test del cammino effettuato prima di effettuare l'intervento ed è stato utilizzato il risultato di questo calcolo in tutte e tre le prove.

Tra i 56 pazienti arruolati, in sede operatoria 20 non sono stati sottoposti a lobectomia in seguito a decisione clinica del medico operatore per modificazioni intra-operatorie della diagnosi di malattia, e sono pertanto stati esclusi dallo studio; inoltre altri 5 soggetti hanno mostrato scarsa compliance ai termini dello studio non volendo sottoporsi ad un test da sforzo dopo soli pochi giorni da un intervento di chirurgia, decidendo quindi liberamente d'interrompere la loro partecipazione al protocollo. Quindi 31 pazienti sono arrivati al primo tempo d'acquisizione post-operatorio (T1), tra i quali 20 hanno subito un intervento di lobectomia polmonare con tecnica mini-invasiva, mentre 11 sono stati sottoposti a toracotomia. Infine, tra i 31 soggetti valutati a T1, 21 hanno ultimato il protocollo di studio partecipando anche alla valutazione post-operatoria a due mesi (T2). Di questi, 13 sono stati operati con tecnica VATS e 8 con tecnica Open. Dei restanti 9, 8 hanno deciso di abbandonare lo studio senza eseguire le valutazioni a T2, in più di un caso anche a causa dello schema di chemioterapia seguito che rendeva difficoltosa l'esecuzione di un concomitante test da sforzo, e per un paziente non sono ancora trascorsi 2 mesi dall'intervento chirurgico.

I parametri valutati sono: volumi spirometri (FVC, FEV1), i metri percorsi nel test del cammino di sei minuti, i volumi toraco-addominali durante capacità vitale forzata (capacità inspiratoria, volumi di riserva inspiratoria ed espiratoria) la ventilazione, la frequenza respiratoria ed il volume corrente durante esercizio incrementale e le variazioni di volume compartimentali espresse in litri, distinguendo anche lato sottoposto ad intervento e lato sano, scale di Borg, scala NRS del dolore e valutazione della forza muscolare.

Per l'analisi statistica dei parametri spirometrici, del test del cammino, delle manovre statiche e dell'andamento della scala del dolore è stata utilizzata l'analisi statistica One-Way ANOVA.

Per l'analisi statistica del test da sforzo è stato implementato un modello lineare misto (Linear Mixed Effect, LME) con il vantaggio di poter effettuare analisi a due vie con dati correlati tra loro e con distribuzione non normalizzata, e che non esclude i soggetti per i quali non si dispone di tutte le osservazioni, ad esempio coloro che non sono riusciti a completare il test di esercizio.

Dai risultati ottenuti si evince che: a T1 nel gruppo Open la ventilazione a T1 rimane invariata per un aumento della frequenza respiratoria e una diminuzione di volume corrente della parete toraco-addominale in toto; nel gruppo VATS la ventilazione aumenta per l'aumento molto rilevante della frequenza respiratoria, mentre il volume corrente rimane invariato.

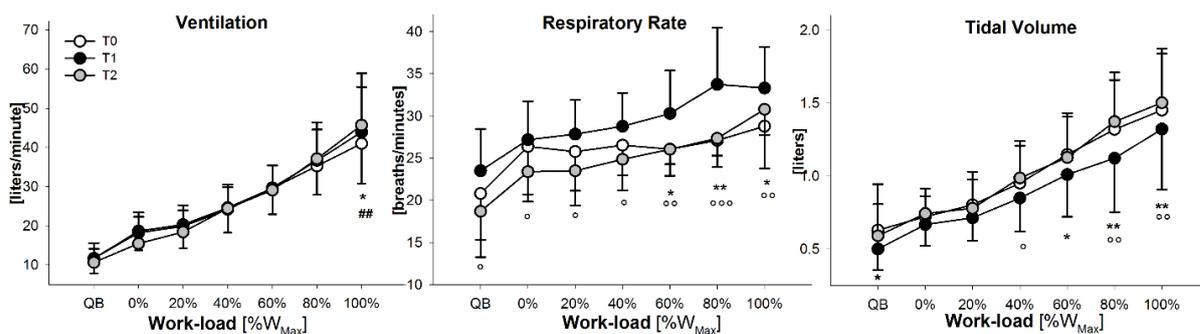


Figura 0.1 Ventilazione, Frequenza respiratoria e Volume corrente del gruppo Open in funzione del carico di lavoro durante le 3 acquisizioni. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #).

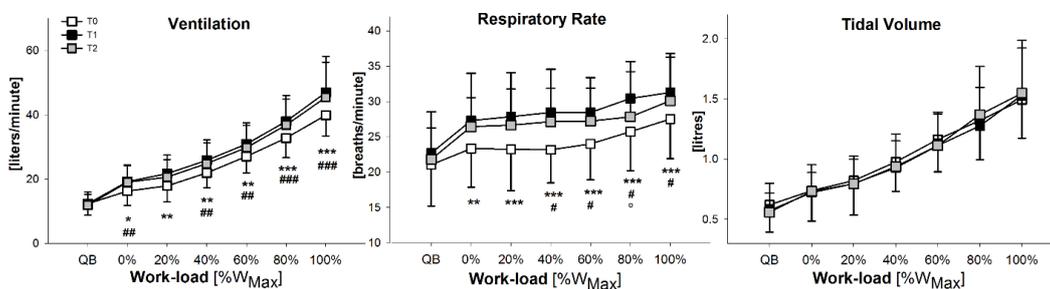


Figura 0.2 Ventilazione, Frequenza respiratoria e Volume corrente del gruppo VATS in funzione del carico di lavoro durante le 3 acquisizioni. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #).

In entrambi i gruppi il lato trattato e non trattato, a livello della gabbia toracica a T0 sono coincidenti, mentre a T1 il lato trattato presenta un'espansione ridotta rispetto al non trattato, differenza che si riduce ma permane anche a T2 in modo significativo dal 40-60% del carico.

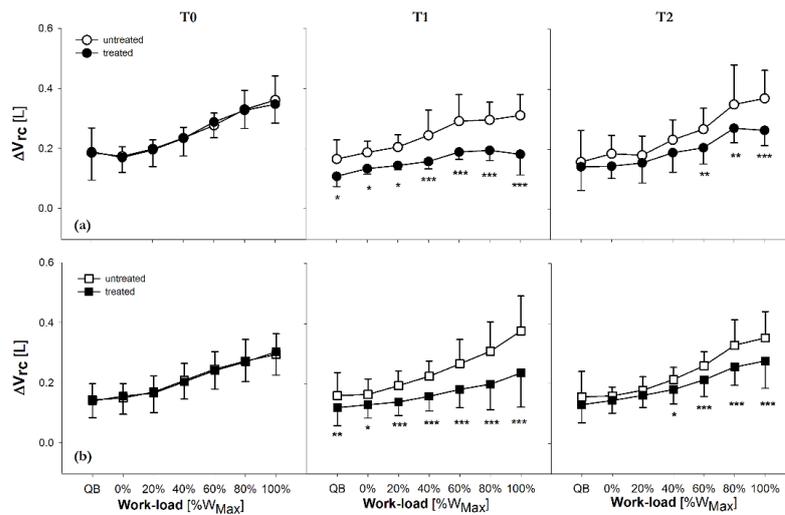


Figura 0.3 Confronto tra l'espansione del lato non trattato e trattato nella gabbia toracica (ΔV_{RC}) per il gruppo Open (a) e per il gruppo VATS (b) nei tre tempi di acquisizione T0, T1 e T2.

Nel gruppo Open la diminuzione del volume corrente è dovuta ad una diminuzione del volume della gabbia toracica; nel gruppo VATS, specialmente ai carichi elevati, il lato non trattato si espande di più rispetto all'acquisizione pre-operatoria, garantendone lo stesso volume corrente.

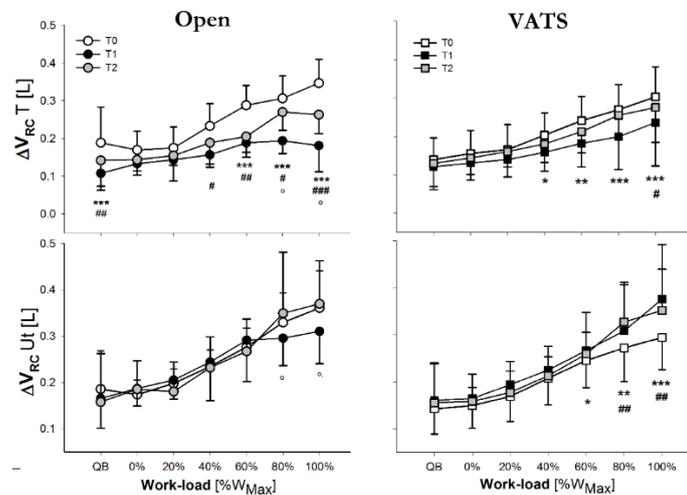


Figura 0.4 Andamento dell'espansione della gabbia toracica (ΔV_{RC}) suddivisa in lato trattato (T) e non trattato (UT) nel gruppo Open e nel gruppo VATS (T0 vs T1: *, T0 vs T2: #, T1 vs T2: °)

Nella seconda acquisizione il gruppo Open ripristina la frequenza respiratoria iniziale ed il volume corrente aumentando il volume addominale, ma la gabbia toracica registra un volume ancora inferiore alla prima acquisizione. Nel gruppo VATS sono confermati i valori elevati di frequenza

respiratoria. Nella manovra statica i due gruppi non presentano differenze rilevanti tra di loro: quasi tutti i parametri si riducono nella prima acquisizione post-operatoria per una minor espansione del lato trattato rispetto al non trattato e rispetto a se stesso nella prima acquisizione; a T2 in entrambi si conferma la riduzione della capacità inspiratoria della gabbia toracica addominale, e soltanto nel gruppo VATS vengono ripristinati i valori iniziali per la gabbia toracica polmonare.

Si è potuto concludere che durante esercizio, il gruppo sottoposto alla lobectomia con tecnica mini-invasiva riesca a garantire nelle acquisizioni successive lo stesso volume corrente registrato in fase pre-operatoria attuando un meccanismo di compensazione da parte dell'emitorace non sottoposto ad intervento, pagando però con un aumento della frequenza respiratoria. Nel gruppo Open l'intero compartimento risulta compromesso. A conferma di ciò emergono anche i valori della scala del dolore NRS, che a T1 sono significativamente più elevati rispetto al gruppo VATS.

Il lavoro di tesi è organizzato in quattro capitoli. Nel primo capitolo sono considerati gli aspetti fisiologici del sistema respiratorio, il tumore del polmone e le tecniche di accesso per l'intervento di lobectomia. Nel secondo capitolo di materiali e metodi vengono descritti i parametri respiratori considerati, il protocollo d'acquisizione attuato e gli strumenti utilizzati in fase di acquisizione e di elaborazione dei dati tra i quali il modello statistico lineare misto (LME) con cui ho effettuato le analisi statistiche riguardanti il test da sforzo. Nel terzo capitolo di risultati vengono riportati i dati antropometrici dei soggetti, i dati spirometrici e del test del cammino, i volumi raggiunti durante le manovre statiche considerati sia in toto che compartimentali, gli andamenti della ventilazione e delle sue componenti, i valori registrati di scala di Borg, gli andamenti dei volumi durante il test da sforzo, i valori di scala del dolore e la forza muscolare. Il quarto ed ultimo capitolo raccoglie discussioni riferite ai risultati ottenuti e le conclusioni legate al progetto di tesi trattato.

Abstract

Lung cancer can be considered one of the most important diseases of the new age. Currently it is the main reason of death cancer-correlated in Europe and North America, and represents about the 13% of all the diagnosis of tumor in the population and the 29% of death for tumor.

The main distinction in terms of treatment and prognosis is the one that classifies the lung cancers in “small cells lung cancer” (SCLC) and “non-small cells lung cancers” (NSCLC). The SCLC have cells of small size, with few cytoplasm, and they are less widespread; the NSCLC have, on the contrary, larger dimensions cells with abundant cytoplasm, which tend to arrange themselves according to a glandular structure; they grow and spread more slowly than small cell and they are treated differently.

The progress of cancer is described using roman numerals: I, II , III , and IV. Stage I stays for a tumor at an early stage; stage IV stays for an advanced stage.

Treatment options depend on type and advancement of cancer, and they include surgery, radiation and chemotherapy (also in combination). The type of surgery depends on the size of the tumor and on its location in the lung. In the early stages of non-small cell lung cancer surgery is the chosen treatment option, by allowing the achievement of a 5-year survival rate varies from 40% to 70%.

The pulmonary lobectomy is, probably, the most relevant thoracic surgery, as an ideal resection of lung tumors in early stage cancer. This intervention consists of the anatomical resection of an entire lobe of the lung, allowing the removal of the tumor. This type of intervention is a procedure well tolerated by patients, as it ensures a lung volume residual enough to allow the re-expansion within the pleural cavity already during the first post-operative period. The first descriptions in literature regarding the intervention of pulmonary lobectomy date back to the forties of the last century. In time, the traditional surgical technique, which is still adopted in many situations, has become strengthened and it has been perfected. The surgical access consists of a postero-lateral

thoracotomy with a skin incision of about 10-15 cm in the fourth or fifth intercostal space, which starts from the anterior axillary line and extends posteriorly, with the section of the latissimus dorsi muscle and splaying costal.

Since the eighties, however, following the spread of technologies created and developed in the laparoscopy field, videothoracoscopy progressively made. The video-assisted thoracic surgery (VATS), with the aid of endoscopic stapler specifications, has allowed the implementation of more and more complex surgical interventions, up to make possible the execution by means of this technique of the complete lobectomy in 1992. The accesses to the hemithorax are constituted by a service minithoracotomy of 4-5 cm in the fourth or fifth intercostal space, and two thoracoscopic accesses, of some centimetre long, basal.

Current indications to the choice of surgical approach is represented by the size and location of the tumor: VATS in case of tumors of less than 4 cm diameter and peripheral position, located at more than 1 cm from the fissure or more than 3 cm from the lobar hilum; “Open” thoracotomy in other cases.

The possibility of performing resections VATS represents a great interest in the hypothesis that this may have less impact on the respiratory mechanics of the rib cage and on the postoperative course of patient than the “Open” technique. However, a clear superiority of this mini-invasive approach has not yet been demonstrated. Studies have shown that lobectomy performed with this technique produces less pain and better preserves pulmonary function only in the immediate post-operative period.

Optoelectronic plethysmography (OEP) provides the opportunity to study the kinematics of the chest-wall. It is based on a system of automatic detection of movement which via 8 cameras surrounded by infra-red illuminators (LED), is capable of measuring with high accuracy the position in space of markers applied on the chest-wall. Such markers are plastic spheres or hemispheres covered by retro-reflective paper extracted from the scene by recognition of shape and size. Starting from the 3D coordinates of the markers, from geometric-model dedicated and algorithms based on Gauss' theorem, it is possible to calculate the volume changes of the chest-wall. A model constituted by 89 markers previously validated is used for studies in sitting position. Geometric models also allow to calculate accurately the volume variations of the following three anatomic-functional compartments: pulmonary rib cage (RC,p), the portion of rib cage that surrounds the lungs and is formed by the first six ribs, the abdominal rib cage (RC,a), the one

affixed to the diaphragm, and abdomen (Abd). The system also allows to distinguish, for each of these compartments, the contribution treated hemithorax and the healthy one. This measures can be done in various postures (sitting, supine, standing), during different respiratory maneuvers (spontaneous breathing, static maximum maneuvers and during exercise) in healthy or pathological subjects.

The aim of the following thesis is to evaluate the effect that the two different techniques have on pulmonary function and on the chest-wall kinematics, in the immediate post-operative period and after two months, making acquisitions at rest and during exercise with the equipment OEP.

“Ad hoc” protocol was established by Thoracic Surgery Division of Policlinico di Milano and the Electronics, Information and Bioengineering Department of Politecnico. The observational, prospective, non randomized, single-center and single-blind study has been approved by Ethics Committee and complies with the guidelines of Helsinki Declaration. Among the inclusion criteria there were: patients have not already undergone ipsilateral or controlateral chest surgery, legal age, body mass index <35.

Patients included in the study were evaluated preoperatively (acquisition T0), after removal of the chest tube between the fourth and the tenth day after surgery (T1) and after two months after surgery (T2), the period within the toracoalgia caused by trauma to the intercostal nerves, that may occur during the operation, should have resolved. Physiotherapists perform spirometry and the six-minute walking test, and the OEP acquisitions were collected by me.

In the optoelectronic acquisitions the protocol consists of a first part of spontaneous breathing and respiratory maneuvers followed by stress test on a mechanical weights cycle-ergometer, in which the load is increased by 20% of maximum value every 90 seconds. The maximum workload for each patient is calculated by an equation that takes account of the body weight and meters pathways in the walking test carried out before surgery. The result of this calculation has been used the in all three tests.

56 patients were enrolled, but 20 did not undergo lobectomy by a decision of the medical clinic operator for intra-operative diagnosis changes of disease, and therefore they were excluded from the study; other 5 subjects showed poor compliance with the terms of the study and they didn't want to do a stress test after only few days from surgery, then decided to discontinue their protocol participation. Then 31 patients arrived at the first post-operative acquisition time (T1), 11 Open and 20 VATS.

Among the 31 subjects evaluated in T1, 21 completed the study protocol in the post-operative time after two months: 8 Open and 13 VATS. Eight patients decided to leave the study without performing the T2 measurement, in more than one case because of the pattern of chemotherapy followed which made it difficult to perform a concomitant stress test. For 1 patient two months haven't passed yet since surgery.

The evaluated parameters are: volume spirometry (FVC, FEV1), meters in the six-minute walking test, chest-wall volumes during forced vital capacity (inspiratory capacity, inspiratory and expiratory reserve volume), ventilation, respiratory rate and tidal volume during incremental exercise and changes in compartmental volume in liters, distinguishing treated side and healthy side, Borg scales, NRS pain assessment and strenght muscles.

Statistical analysis One-way ANOVA was used for spirometric parameters, walking test, static maneuvers and pain scale trend.

A linear mixed model (LME) was implemented for the analysis of the stress test with the advantage of being able to carry out two-way analysis with correlated data and with non-normalized distribution. This model doesn't exclude the subjects for which some observation are not present, such as those who failed to complete the exercise test.

The obtained results show that: at T1 the Open group ventilation doesn't change because of an respiratory rate increased and tidal volume decreased; VATS ventilation increases for a very significant increase in respiratory rate, while the tidal volume remains unchanged.

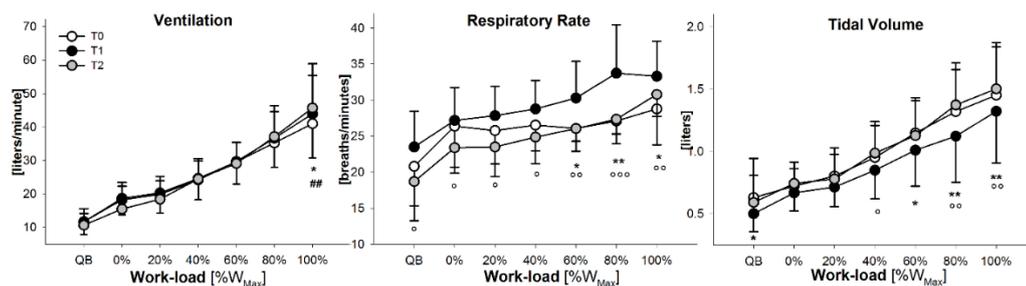


Figure 0.1 Ventilation, Respiratory Rate and Tidal Volume in Open group as a function of work-load during T0, T1 and T2. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #).

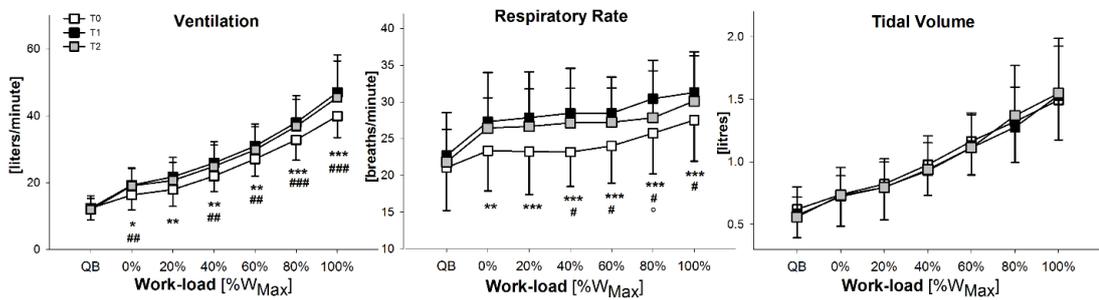


Figure 0.2 Ventilation, Respiratory Rate and Tidal Volume in VATS group as a function of work-load during T0, T1 and T2. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #).

Treated and untreated side at level of rib cage are coincident at T0 in both groups, while at T1 treated side presents a reduced expansion compared to untreated one. That difference decreases at T2 but remains significant from 40-60% of the workload.

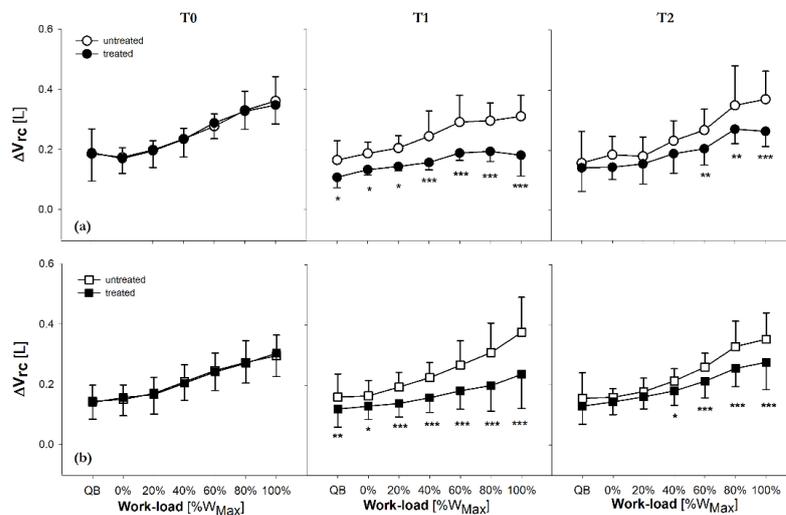


Figure 0.3 Comparison between treated and untreated side expansion in the ribcage (ΔV_{RC}) for the Open group (a) and for VATS group (b) at T0, T1 e T2.

Open group tidal volume decreases in volume due to a decrease in volume of the ribcage; in the VATS group, especially to high work-loads, the untreated side expands more than in T0 (pre-operative acquisition), ensuring the same tidal volume.

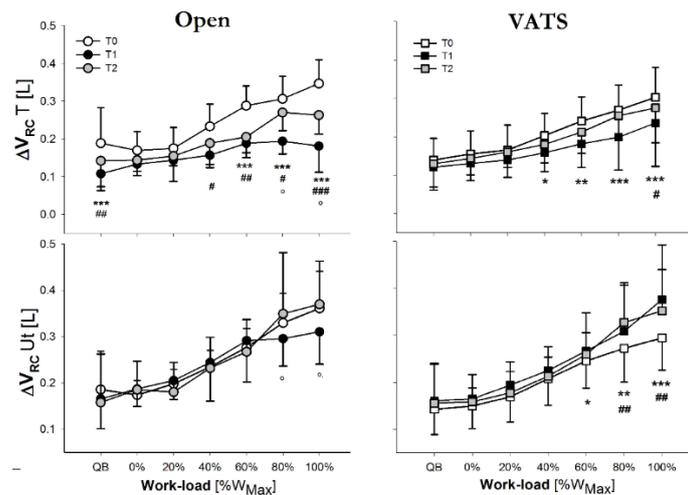


Figure 0.4 Expansion trend of treated (T) and untreated (UT) side at rib-cage in Open and VATS group (T0 vs T1: *, T0 vs T2: #, T1 vs T2: °).

In the second time of acquisition (T2) Opens restores the initial respiratory rate and tidal volume because of an increased abdominal size, but the rib cage keeps a volume still below the first acquisition. VATS group confirms the high values of respiratory rate.

The two groups do not show significant differences in the static maneuver: almost all parameters reduced at T1 due to smaller expansion of treated side compared to untreated and compared to itself in the first acquisition; at T2 both groups confirm the inspiratory capacity reduction of total chest wall, and only in VATS group the initial values of pulmonary ribcage are restored.

From this we may conclude that during exercise the group submitted to lobectomy with minimally invasive technique is able to guarantee the same tidal volume recorded preoperatively also after surgery, carrying out a compensation mechanism by healthy hemithorax, with an increase in respiratory rate. In the Open group the whole compartment is blocked, maybe due to higher pain which emerge from values of NRS pain scale, which in T1 are significantly higher than in the VATS group.

The thesis is made up of four chapters. In the first chapter we considered the physiological aspects of the respiratory system, lung cancer and access techniques for lobectomy surgery. In the second chapter - materials and methods - I described respiratory parameters considered, the acquisition protocol implemented, the tools used during the acquisition and data processing, and the linear mixed model (LME) for the statistical analysis of stress test. Third chapter - results - shows the

anthropometric data of the subjects, the spirometry and walking test, the achieved volumes during the maneuvers considered either in whole or compartmental, trends for ventilation and its components, the recorded values of Borg scale, volume trends during the stress test, pain scale and muscle strength. The fourth and final chapter contains discussions related to the results and the conclusions related to the thesis project.

Capitolo 1

1.1 Fisiologia respiratoria

La principale funzione dell'apparato respiratorio è quella di mantenere le condizioni necessarie a garantire gli scambi di gas tra compartimento alveolare e sangue per assicurare un'ottimale assunzione di ossigeno attraverso la respirazione e distribuirlo (tramite l'apparato cardiovascolare) in quantità adeguata ai tessuti, ed eliminare anidride carbonica prodotta dal metabolismo cellulare. Mantenendo costanti le pressioni parziali alveolari di O_2 e CO_2 , si garantisce l'esistenza di un gradiente di pressione tra parete che separa il compartimento alveolare (sede degli scambi gassosi) e i vasi sanguigni, che secondo la legge di Fick, favorisce gli scambi diffusivi [J. Guenette et al, 2008].

L'apparato respiratorio è costituito dalle strutture coinvolte nella ventilazione, definita come la quantità di aria che raggiunge i polmoni in un minuto, e nello scambio dei gas, che comprendono:

- il sistema di conduzione, o vie aeree, che va dall'ambiente esterno fino alla superficie di scambio dei polmoni;

- gli alveoli, che sono una serie di sacchi interconnessi che formano la superficie di scambio attraverso cui l'ossigeno diffonde dall'aria inspirata al sangue, e l'anidride carbonica dal sangue all'aria che sta per essere espirata: l'ossigeno diffonde dagli alveoli verso il sangue, essendo la sua pressione parziale nel compartimento alveolare superiore alla pressione parziale di ossigeno nel sangue venoso in arrivo ai polmoni; per il medesimo concetto invece l'anidride carbonica diffonde dal sangue venoso verso gli alveoli;

- le ossa e i muscoli del torace e dell'addome che permettono movimenti utili alla ventilazione.

Il flusso di gas avviene per azione della pompa ventilatoria, costituita in primo luogo i muscoli respiratori che sviluppano la forza opportuna per far variare il volume polmonare dal suo valore di equilibrio che è chiamato "Capacità Funzionale Residua" (FRC) e rappresenta il volume in cui le forze applicate al polmone e alla gabbia toracica sono uguali ed opposte [West JB, 2008].

La pompa ventilatoria è costituita da:

- i Muscoli respiratori che espandono e contraggono la cavità toracica;
- i compartimenti in cui i muscoli si trovano (chest wall);
- i centri corticali e del tronco encefalico che controllano i muscoli respiratori;
- le connessioni neurali.

1.1.1 I Muscoli Respiratori

I muscoli respiratori sono di tipo scheletrico e il loro compito è di far muovere ritmicamente la gabbia toracica per pompare gas dentro e fuori i polmoni.

Possono essere classificati in base alla loro funzione, inspiratoria o espiratoria. I muscoli inspiratori fanno aumentare il volume della cavità toracica, diminuendo la pressione a cavallo tra i polmoni e la chest wall (pressione pleurica), i muscoli espiratori viceversa.

Il *diaframma* è il principale muscolo inspiratorio ed è costituito dalla porzione crurale e porzione costale, che svolgono azioni diverse ed hanno origini anatomiche e innervazioni nervose differenti.

Le fibre che compongono la porzione costale, per come sono disposte, hanno un'azione diretta sulla zona più interna della parte più bassa della gabbia toracica, a differenza delle fibre crurali.

Funzionalmente il diaframma può essere considerato come un cilindroide di forma ellittica, che corrisponde ai muscoli direttamente apposti alla gabbia toracica nella cosiddetta “zona di apposizione”, sormontato da una cupola costituita da tessuto connettivo (Figura 1.1).

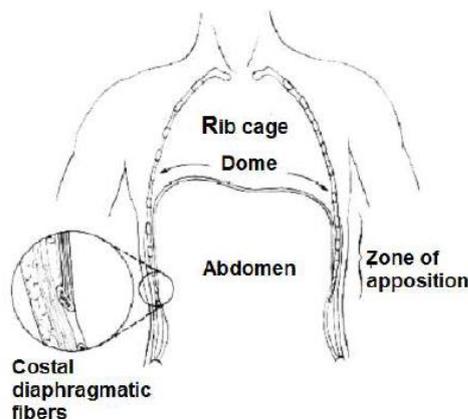


Figura 1.1 Sezione frontale della parete toracica con in evidenza l'orientazione delle fibre crurali diaframmatiche e la loro inserzione nella zona di apposizione.

Quando il diaframma si contrae durante la fase inspiratoria, le sue fibre si accorciano e diminuisce la lunghezza della zona apposta alla gabbia toracica (di circa 1.5 cm durante respirazione spontanea in soggetti sani) e la cupola si abbassa rimanendo però costante in forma e dimensione, aumentando la dimensione della cavità toracica nella direzione cranio-caudale. [De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Macklem PT, 1981].

I *muscoli intercostali* sono due strati sottili di fibre muscolari che occupano gli spazi tra le costole. In base a dove sono posizionati sulla superficie della gabbia toracica sono detti “esterni” ed “interni” a cui corrispondono rispettivamente una funzione inspiratoria ed espiratoria, a cui si aggiungono i *parasternali* tra lo sterno e le giunzioni condrocostali, e l'*elevator costae*, dorsalmente, tra le costole e le vertebre.

Quando un muscolo intercostale si contrae nel suo interspazio, trascina la costola che si trova sopra di sé e alza la costola sottostante. Sono stati condotti molti studi per capire l'azione differente di questi muscoli. Loring e Woodbridge in uno studio del 1991 hanno confermato l'azione inspiratoria degli intercostali esterni, parasternali e dell'*elevator costae*, e quella espiratoria degli intercostali interni, sottolineando però i diversi pattern di espansione della gabbia toracica che i diversi muscoli inspiratori producono. Nel loro modello, le forze generate dai parasternali causano una rotazione “pump-handle” chiamata così in quanto assomiglia al movimento di una leva di pompa che si alza ed abbassa aumentando il diametro antero-posteriore del torace, e una rotazione “bucket-handle” che ricorda il movimento del manico di un secchio, attaccato ad esso tramite entrambe le sue estremità aumentando l'escursione laterale del movimento della gabbia toracica; i muscoli intercostali esterni producono, invece, soltanto una rotazione “pump-handle” [Loring SH, Woodbridge JA. 1991].

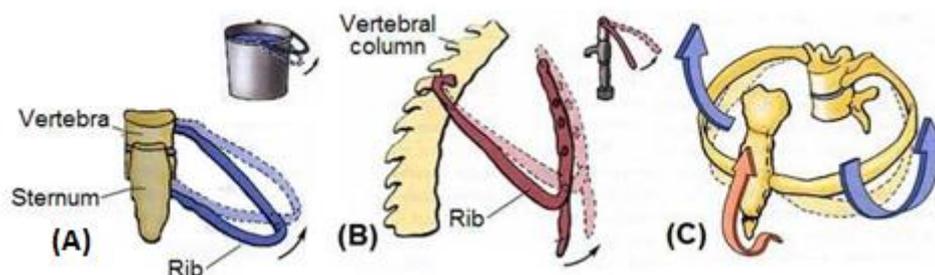


Figura 1.2 Bucket-handle rotation (A);
Pump-handle rotation (B);
combinazione dei due movimenti (C).

I muscoli del collo includono lo *sternocleidomastoideo* e gli *scaleni*.

Lo sternocleidomastoideo scende dal processo mastoideo fino alla superficie ventrale del manubrio dello sterno; fa parte dei muscoli inspiratori della gabbia toracica e ha la funzione di contrastare l'azione del diaframma nella parte alta della gabbia toracica. Nei soggetti sani e a riposo, normalmente, è inattivo ed è reclutato soltanto quanto la ventilazione aumenta.

Gli scaleni lavora insieme allo sternocleidomastoideo per opporsi al diaframma in fase espiratoria; comprendono tre fasci che vanno dalle ultime cinque vertebre cervicali alla superficie superiore delle prime due costole.

Tradizionalmente questi due muscoli sono sempre stati considerati muscoli accessori della respirazione ma recenti studi hanno dimostrato che hanno un ruolo primario e la loro contrazione determina un'espansione notevole della parte alta della gabbia toracica durante il respiro [Troyer A, Loring SH. 1995].

La parete ventro-laterale dell'addome è costituita dai quattro muscoli addominali: il *retto dell'addome*, l'*obliquo esterno* ed *interno* e il *trasverso dell'addome*. La principale funzione di questi muscoli è che durante la loro contrazione, trascinano verso l'interno la parete addominale e producono un aumento di pressione nell'addome causando un movimento craniale del diaframma nella cavità toracica e questo movimento risulta in un aumento della pressione pleurica e diminuzione del volume polmonare. Sono quindi principalmente dei muscoli espiratori e giocano un ruolo importante in attività come il parlare e il tossire [De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Kelly S. 1983].

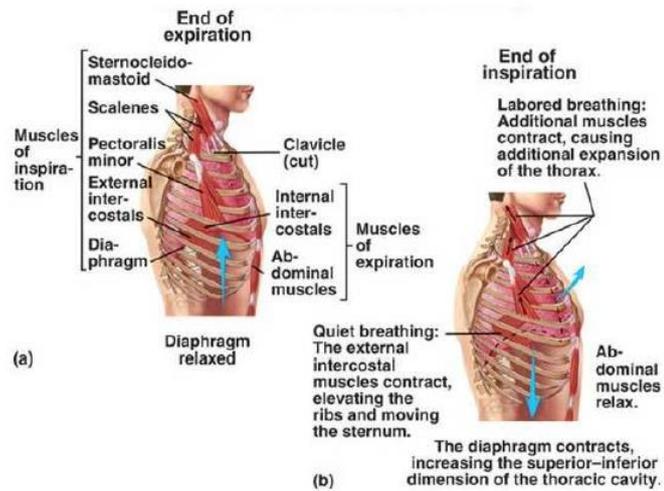


Figura 1.3 Muscoli coinvolti nella respirazione.

Nella respirazione spontanea a riposo, il meccanismo avviene quasi interamente ad opera del complesso diaframmatico dove in fase di inspirazione il diaframma si contrae, abbassandosi, e causa una trazione verso il basso della superficie inferiore dei polmoni mentre in fase di espirazione il diaframma si rilassa, ed i polmoni si ritraggono in virtù del ritorno elastico dei polmoni stessi, delle pareti toraciche e delle strutture addominali.

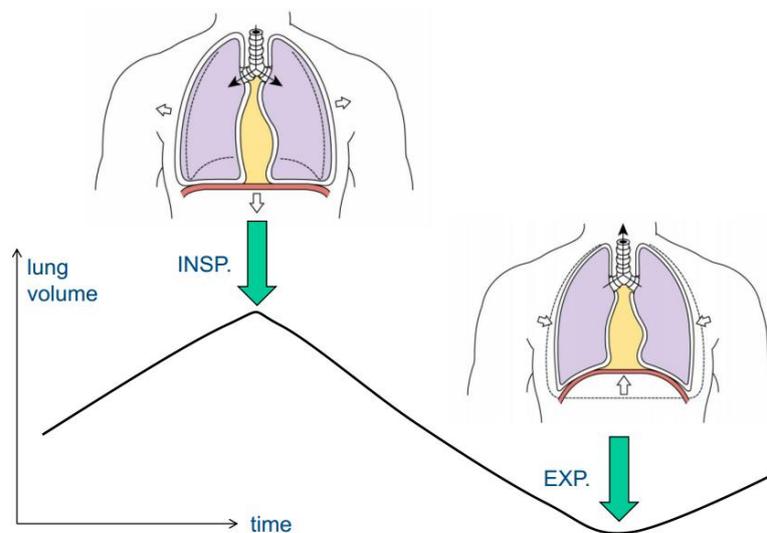


Figura 1.4 Azione del diaframma durante respiro a riposo.

Nella respirazione forzata, invece, le forze elastiche non sono sufficienti a stabilire con la necessaria rapidità la fuoriuscita dell'aria, per cui è richiesta una forza addizionale, fornita principalmente dalla contrazione dei muscoli addominali che comprimono i visceri addominali verso l'alto, contro la superficie inferiore del diaframma. Per elevati livelli di ventilazione intervengono, come detto, anche i muscoli accessori tra i quali: i muscoli scaleni e i muscoli sternocleidomastoidei con il compito di innalzare le costole.

1.1.2 La parete toracica

La parete toracica è definita da tutte le strutture anatomiche che circondano i polmoni e si muovono con essi e si divide in gabbia toracica e addome, separati dal diaframma. L'espansione dei polmoni può essere dovuta all'espansione della gabbia toracica, del compartimento addominale o di entrambi, simultaneamente. All'interno dell'addome vi è il contenuto addominale e la parete addominale (formata dai muscoli addominali). Se si considerano trascurabili i 100-300 millilitri di volume di gas addominale, l'addome è da ritenersi idealmente incomprimibile.

La gabbia toracica è una struttura complessa, costituita dalle vertebre toraciche, dalle costole e dallo sterno. Queste strutture sono connesse tra di loro da articolazioni e legamenti. Una parte significativa della superficie interna della gabbia toracica è direttamente apposta al diaframma e quindi la si può modellizzare come composta da due sotto-compartimenti, la parte che avvolge i polmoni formata dalle prime 6 costole (pulmonary ribcage) e la parte apposta al diaframma (abdominal ribcage). Il confine tra queste due parti si trova a livello del processo xifoideo a capacità funzionale residua (FRC), ovvero al termine di un'espirazione a riposo.

Le costole sono costituite da ossa piatte, disposte a forma di arcate oblique e sovrapposte tra il rachide e lo sterno. Osservate dall'articolazione costo-vertebrale fino alla linea ascellare, le coste sono oblique inferiormente e anteriormente, ed esternamente divergenti, mentre divengono convergenti da questa linea fino allo sterno. Sono dodici paia e sono disposte in modo simmetrico. Attraverso l'estremità posteriore ciascuna di esse poggia su due vertebre, ad eccezione della prima e delle ultime due coste, che sono in rapporto con un solo elemento vertebrale. Attraverso la loro estremità anteriore, le prime sette coste si articolano con lo sterno mediante cartilagine propria (queste costituiscono le vere coste). L'ottavo, il nono ed il decimo paio si articolano mediante cartilagine comune; le ultime due si perdono con la cartilagine nella muscolatura della parete addominale e sono dette, per questo, coste fluttuanti o libere [Aliverti A, Dellacà R, 2013].

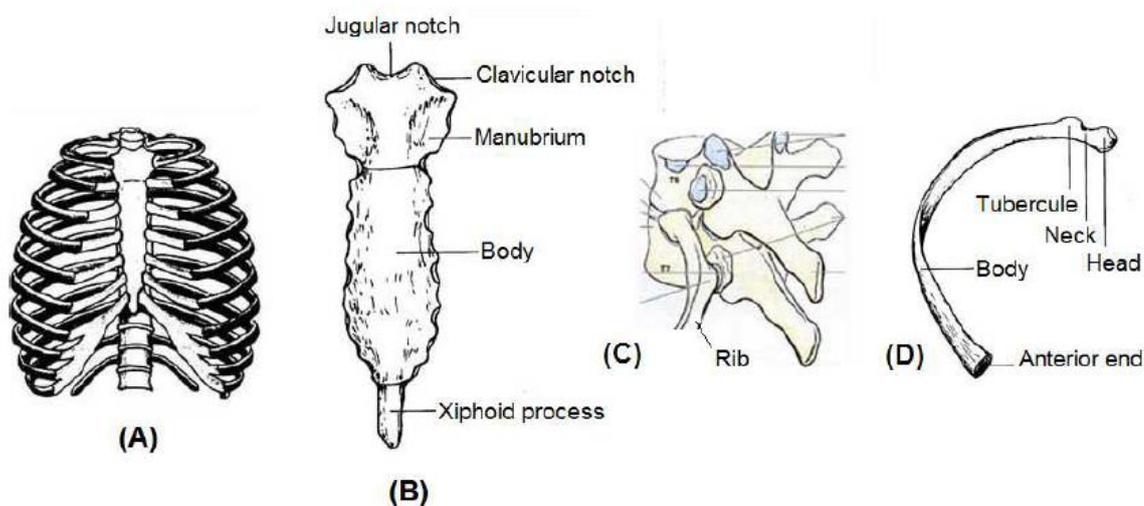


Figura 1.5 (A) Gabbia toracica; (B) sterno; (C) vertebre toraciche; (D) costola (3-10).

Il rilievo delle arcate costali è facilmente palpabile nel paziente disteso in posizione operatoria e quindi tale localizzazione può essere utilizzata durante interventi chirurgici in toracotomia nella scelta dello spazio intercostale di accesso.

L'insieme osteo-cartilagineo è mobile con gli atti respiratori e presenta una certa flessibilità (che si riduce con l'età); perciò, con una semplice divaricazione di due coste adiacenti può essere ottenuta un'ampia esposizione degli elementi intratoracici. Gli spazi intercostali sono colmati da muscoli, gli intercostali, appunto.

Il torace costituisce perciò una gabbia osteo-cartilaginea, dalla forma cilindrico-conica appiattita davanti e dietro. Questa gabbia è provvista due orifizi: quello superiore situato tra collo e cavità toracica, è aperto e consente il passaggio verso il torace agli organi del collo e viceversa; l'altro, inferiore, è più ampio ed esteso e sulla sua circonferenza è fissato il diaframma, che separa la cavità toracica da quella addominale.

Le dimensioni del torace sono molto variabili ma suo il diametro trasversale è sempre maggiore di quello antero-posteriore e i due diametri aumentano dall'alto verso il basso a causa della divaricazione progressiva dello sterno e della colonna vertebrale e anche dell'aumento di lunghezza delle coste dalla prima alla settima.

Il torace è rivestito da piani di rivestimento muscolari, disposti su due strati, uno posteriore e uno anteriore.

Posteriormente, dalla superficie fino in profondità si trovano l'insieme costituito dal *trapezio* e dal *gran dorsale* che rappresentano un punto di riferimento, in quanto la sezione del gran dorsale aumenta il movimento di rotazione della scapola attorno al suo angolo superiore, esponendo così completamente la quinta costola (possibile via di accesso toracotomica), e l'insieme costituito dal *romboide* e dal *gran dentato*. Questi muscoli sono separati dalla griglia costale da un piano celluloadiposo non vascolarizzato che consente alla mano del chirurgo di scivolare sotto la spalla e contare le coste esponendo gli spazi intercostali.

Anteriormente i piani di copertura sono costituiti da un solo strato muscolare costituito dal *gran pettorale*, che non ha inserzioni costali e viene spesso spostato e non sezionato, il *gran dentato*, le cui fibre medie sono parallele agli spazi intercostali ed è separato dalle costole attraverso una fascia cellulare scollabile, quindi spesso utilizzato in toracotomia laterale o antero-laterale in quanto consente di esporre perfettamente lo spazio intercostale scelto, ed il *grande obliquo*, le cui sole inserzioni superiori sono interessate dalla toracotomia [Noirclerc M, Chauvin G, Fuentes P, Giudicelli R, Le Treut P, Perelman M, 1992].

1.1.3 Trachea, bronchi, lobi e scissure

La trachea, dal punto di vista fisiologico, ha lo scopo di veicolare l'aria dall'esterno verso i polmoni durante l'inspirazione e in senso opposto durante l'espiazione e si divide nei due bronchi principali, destro e sinistro, che si orientano in modo diverso. A destra, il bronco principale è molto breve e quasi verticale; dà origine rapidamente a un bronco lobare superiore la cui lunghezza non supera mai i 15 mm. Dopo l'origine del bronco lobare superiore, il bronco destro prende il nome di bronco intermedio, che ha un decorso molto lungo prima di dividersi in bronco lobare medio anteriormente e, posteriormente poco più in basso, in bronco apicale del lobo inferiore. A sinistra, il bronco principale è più lungo (3-5cm) ed origina a 45° rispetto all'asse verticale. Decorre sotto l'arco aortico e si divide in un bronco lobare superiore, che si dirige superiormente e lateralmente, ed un bronco lobare inferiore, che prosegue nella stessa direzione. A sinistra, quindi, non è presente un bronco intermedio ed esiste perciò un incrocio bronchiale da cui originano a stella i due bronchi lobari superiore ed inferiore.

I lobi, a destra come a sinistra, corrispondono alle divisioni lobari, essendo perciò in un numero di tre a destra (superiore, medio, inferiore) e di due a sinistra (superiore ed inferiore).

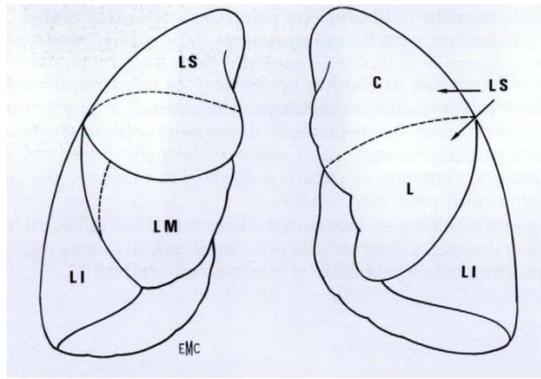


Figura 1.6 Divisione in lobi del polmone destro e sinistro.

Ogni polmone è diviso in lobi da fessure più o meno complete denominate scissure interlobari, che sono di spessore relativamente costante [Levasseur Ph, 1992].

La grande scissura o scissura obliqua, separa a destra i lobi superiore e medio dal lobo inferiore ed a sinistra il lobo superiore da quello inferiore. La piccola scissura, o scissura orizzontale, situata sotto la grande scissura, separa a destra il lobo superiore da quello medio. L'estremità posteriore della piccola scissura a destra ed il punto a metà della grande scissura a sinistra, corrispondono alla proiezione dell'ilo polmonare. Le grandi scissure destra e sinistra originano superiormente e posteriormente a livello della quarta vertebra toracica. Da quel punto si dirigono obliquamente verso il basso e l'esterno [Noiclerc M et al, 1992].

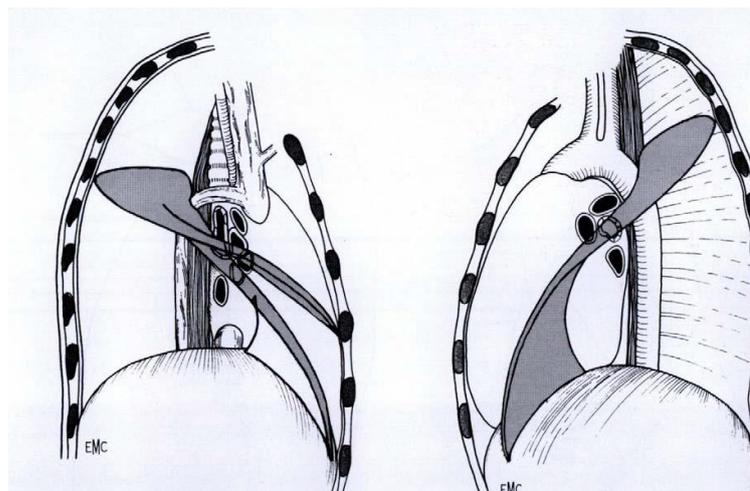


Figura 1.7 Veduta laterale del mediastino destro e sinistro con proiezione dell'ilo polmonare e delle scissure [Noiclerc M et al, 1992].

La piccola scissura origina dalla grande a livello del quarto spazio intercostale, si dirige poi quasi orizzontalmente e parallelamente al margine inferiore della quarta costa, terminando sul margine anteriore del polmone dietro lo sterno. Da questa topografia scissurale interlobare si è potuto concludere che il quarto o il quinto spazio intercostale è quello scelto nella maggiore parte degli interventi chirurgici polmonari, in quanto è quello situato a metà distanza.

1.1.4 Modello della gabbia toracica a due compartimenti

Considerando la parete toraco-addominale composta da due ripartizioni (gabbia toracica e addome), la gabbia toracica è considerata come un unico compartimento con un unico grado di libertà [Konno K, Mead J. 1967]; il movimento che ne risulta è, però, frutto dell'azione coordinata dei muscoli inspiratori piuttosto che della rigidità della gabbia toracica, ed necessario un modello più sofisticato. Sono stati poi sviluppati modelli matematici della chest wall, tra cui quello di Premiano, che include un fattore che prende in considerazione i cambi di azione del diaframma che provocano gradi di flessibilità diversi della ribcage, senza però fornire un metodo per stimare questa flessibilità.

La divisione della ribcage nei compartimenti polmonare e addominale è stata introdotta da Agostoni e D'Angelo e stata poi inclusa nel modello matematico di Ben-Heim e Saidel, ma la loro analisi della meccanica assumeva una gabbia toracica rigida, considerando inoltre il diaframma come singolo muscolo interagente soltanto con quest'ultima attraverso la pressione addominale, senza tenere conto della sua parte costale e crurale che hanno inserzioni diverse nella gabbia toracica ed azioni distinte [Aliverti A, Dellacà R, 2013].

Infine Ward et al, sfruttando la suddivisione in due compartimenti, hanno modellizzato anche le due componenti del diaframma (costale e crurale) come componenti differenti, studiando quindi sia l'interazione tra ribcage apposta al diaframma (addominale – RC,a) e addome che tra la ribcage polmonare e addominale. Il modello, insieme ai muscoli coinvolti nel respiro, è rappresentato in figura 1.9 [Ward ME, Ward JW, Macklem PT, 1992]. Il modello mette in evidenza come ogni compartimento può muoversi indipendentemente sotto l'azione dei diversi gruppi muscolari.

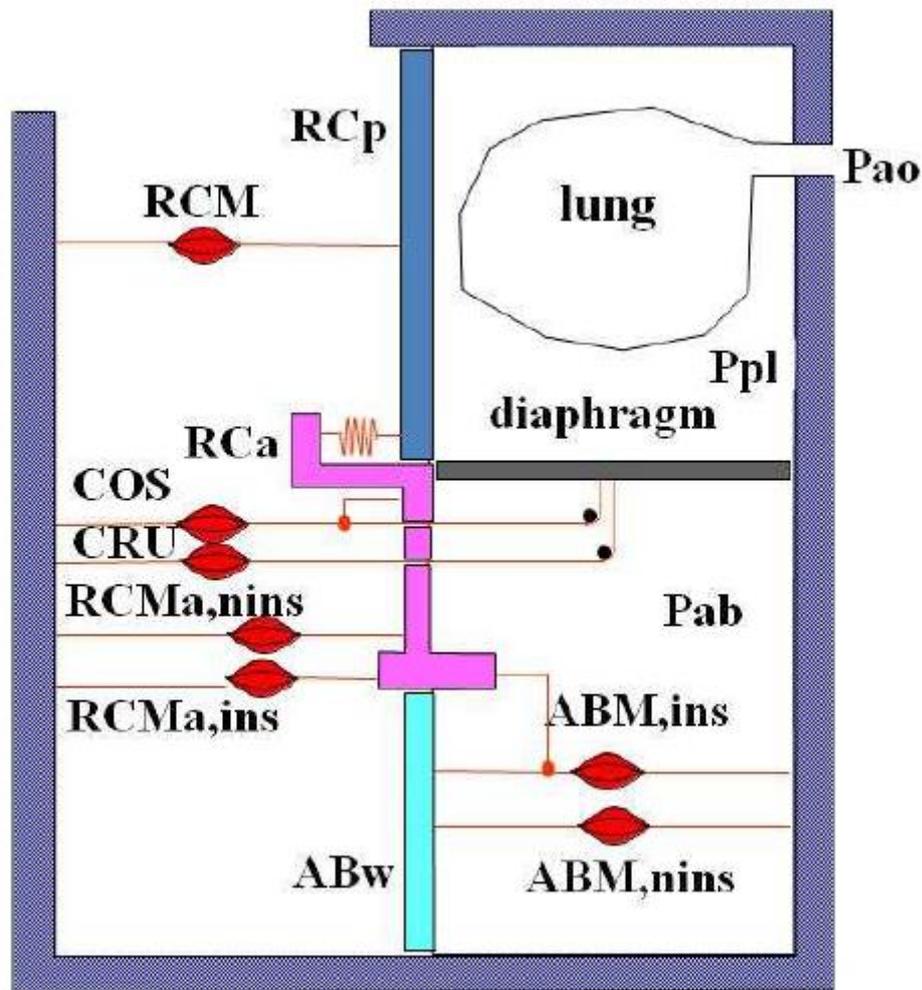


Figura 1.8 Modello a tre compartimenti della meccanica respiratoria.

Il motivo per cui è utile trattare la ribcage come suddivisa in due compartimenti è che questi sono sottoposti a forze differenti. La RC,p (polmonary ribcage) è esposta sulla sua superficie interna alla pressione pleurica (Ppl) che diventa più negativa durante l'inspirazione e per prevenire movimenti paradossio vengono reclutati i muscoli inspiratori della gabbia toracica che agiscono sul suo compartimento polmonare ma non quello addominale. Di tutti i muscoli della gabbia toracica, solo gli intercostali esterni sono attaccati ad entrambi i suoi compartimenti e le fibre che innervano quello addominale sono attivate solamente ad alti livelli di esercizio, rimanendo quindi silenti in molte circostanze. Tutti gli altri muscoli inspiratori si inseriscono solamente nella ribcage polmonare [Whitelaw WA, Feroah T, 1989]. La ribcage addominale è esposta alla pressione pleurica

sulla superficie del diaframma. Questa pressione, a differenza della pressione pleurica sul polmone, in genere aumenta durante l'inspirazione, riflettendo l'aumento della pressione addominale quando il diaframma si contrae e spinge verso il basso il contenuto dell'addome. La pressione addominale è trasmessa attraverso le fibre della porzione costale del diaframma allo spazio pleurico nell'area di apposizione ed espande la ribcage addominale [Mead J, 1979]. Queste fibre originano dalla settima all'undicesima costola e scorrono assialmente nell'area di apposizione per inserirsi nella cupola diaframmatica, agendo anch'esse all'espansione della gabbia toracica addominale [Loring SH, Mead J, 1982]. A parte una piccola parte della porzione del diaframma costale ancorata allo sterno, il diaframma non ha inserzioni nella gabbia toracica polmonare e quindi non ha possibilità di azione diretta su di essa [Macklem PT, 1990].

1.1.5 Respiro a riposo

Fisiologicamente, il respiro umano avviene, sia a riposo che durante esercizio, senza distorsioni della gabbia toracica, cioè la pressione che agisce sui due suoi compartimenti è la stessa ($P_{pl}=P_{ab}$) [Kenyon CM, Cala SJ, Yan S, et al. 1997]. Durante il respiro tranquillo a riposo i muscoli inspiratori della gabbia toracica devono prevalere sulla diminuzione della pressione pleurica nella gabbia toracica polmonare e sviluppare una pressione uguale ed opposta a quella dei contributi combinati del diaframma sulla gabbia toracica addominale, e dell'addome nella sua superficie interna.

1.1.6 Respiro durante esercizio

Durante esercizio, si possono notare pattern respiratori leggermente diversi. Ad esercizio appena cominciato c'è un immediato reclutamento dei muscoli espiratori, anche a carico nullo, in particolare dei muscoli addominali. I muscoli espiratori sono reclutati ciclicamente, a partire dall'inizio dell'espiazione e aumentando la pressione che sviluppano fino a raggiungere il massimo valore a fine espiazione, da cui poi non rilassano immediatamente, ma progressivamente durante l'inspirazione. Le pressioni sviluppate dai vari gruppi respiratori in funzione del carico di esercizio sono mostrate in figura 1.9.

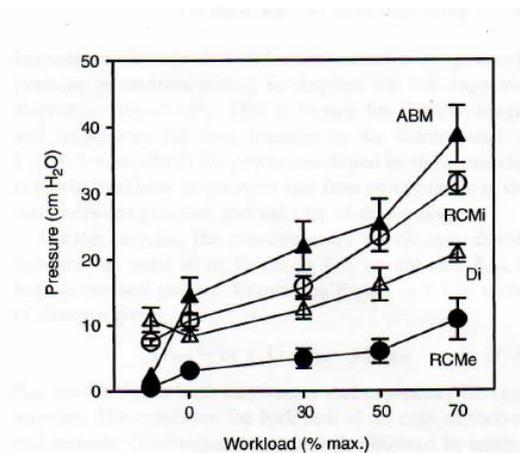


Figura 1.9 Pressioni sviluppate dal diaframma (Di), dai muscoli addominali (ABM), e dai muscoli inspiratori ed espiratori della gabbia toracica (RCMi e RCMe) durante respiro spontaneo fino al 70% del carico massimale [Aliverti et al, 1997].

La pressione esercitata dal diaframma diminuisce passando da respiro a riposo a carico nullo e durante l'aumento del carico di lavoro, aumenta di poco. A carico nullo e oltre, sia le pressioni dei muscoli della ribcage che la pressione addominale è maggiore della pressione esercitata dal diaframma, e questo significa che il ruolo del diaframma durante esercizio è primariamente quello di generatore di flusso, mentre i muscoli inspiratori della gabbia toracica e i muscoli addominali sono generatori di pressione sulla gabbia toracica e sull'addome rispettivamente.

Per prevenire alle distorsioni della ribcage e permettere al diaframma di agire come generatore di flusso, i muscoli addominali giocano un altro ruolo importante: il volume di fine espiazione diminuisce progressivamente all'aumentare del carico applicato. Questo permette all'energia

elastica di essere conservata nel sistema al di sotto della capacità funzionale residua FRC e può essere rilasciata per produrre lavoro utile durante l'inspirazione [Aliverti et al, 1997].

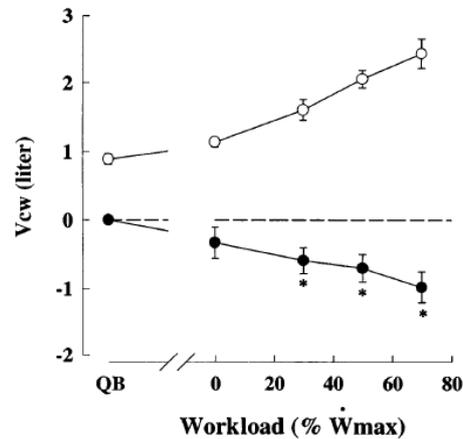


Figura 1.10 Variazioni di volume della parete toraco-addominale (V_{cw}) durante esercizio. per i volumi di fine espirazione (open circles) e fine inspirazione (close circles) [Aliverti et al, 1997].

La figura 1.10 mostra le variazioni di volume di end-expiratory ed end-inspiratory della parete toraco-addominale durante esercizio. La distanza verticale tra questi punti, per ogni carico di lavoro, rappresenta il volume corrente V_T . Come si può notare vi è una progressiva diminuzione del volume di fine espirazione e un aumento del volume di fine inspirazione. Come si può notare dalla figura 1.11, la riduzione del volume di fine espirazione è quasi interamente attribuibile al compartimento addominale, mentre le divisioni della gabbia toracica rimangono pressochè costanti. Comportamento contrario si ha invece per i volumi di fine inspirazione, che aumentano marcatamente nella gabbia toracica polmonare, meno significativamente in quella addominale e sono costanti nell'addome. L'addome allunga le fibre del diaframma, permettendo di generare più potenza. [Aliverti A, Cala SJ, Duranti R, et al. 1997]

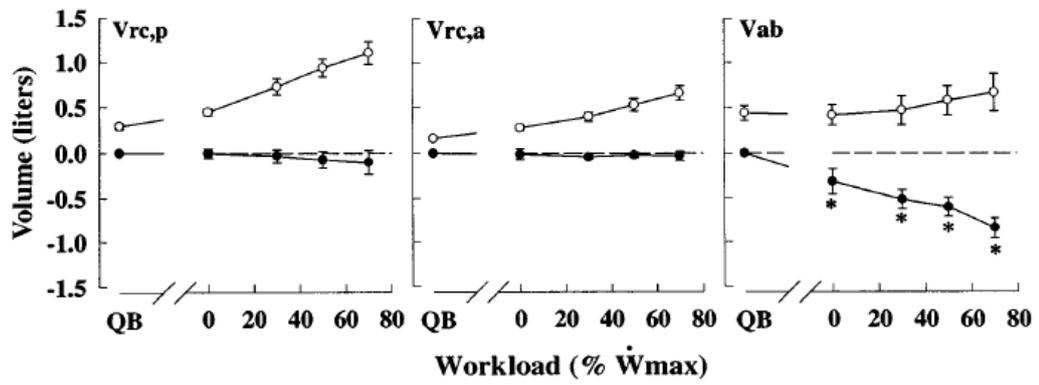


Figura 1.11 Variazioni di volume di fine espirazione (closed circles) e di fine inspirazione (open circles) nei compartimenti della gabbia toracica ($V_{rc,p}$ e $V_{rc,a}$) e nell'addome durante esercizio [Aliverti et al, 1997].

1.2 Tumore del polmone

Le cellule sane nei polmoni e nelle altre parti del corpo crescono e si riproducono per formare nuove cellule, in base al bisogno. Quando una cellula viene danneggiata, muore, e una nuova cellula prende il suo posto. A volte questo processo non funziona e vengono formate nuove cellule anche quando l'organismo non ne necessita, che si accumulano e formano una massa di tessuto, il tumore.

Il tumore nel polmone può essere *benigno* (non cancro), oppure *maligno* (cancro). I tumori benigni sono raramente causa di morte, non invadono i tessuti sani che li circondano, non si trasmettono nelle altre parti del corpo e solitamente non necessitano di essere asportati. I tumori maligni, al contrario, costituiscono causa di mortalità, possono espandersi ed invadere i tessuti circostanti e nonostante l'eventuale rimozione, possono riformarsi.

E' possibile attraverso alcuni test mostrare lo stato di avanzamento del tumore, e se sono presenti cellule malate anche in altre parti del corpo. Quando questo accade, le cellule tumorali sono spesso trovate vicino ai linfonodi, di cui infatti si può prelevare qualche campione per verificare se il tumore si è espanso fino ad essi.

Lo stato di sviluppo del tumore dipende principalmente dalla sua dimensione, da quanto profondamente si è espanso nei i tessuti vicini e se, appunto, sono presenti cellule tumorali nei linfonodi o in altre parti del corpo.

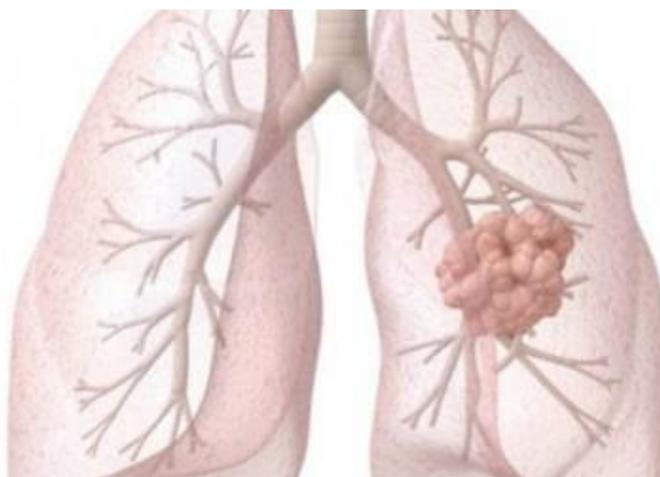


Figura 1.12 Tumore polmonare

Gli stadi di avanzamento del cancro vengono descritti usando i numeri romani: I, II, III, and IV.

Lo stadio I corrisponde ad un tumore in fase iniziale e il IV ad uno stadio avanzato. Per giungere alla determinazione dello stadio finale di una neoplasia polmonare ci si basa su di una combinazione di fattori clinico-strumentali (esame obiettivo, esami radiologici e di laboratorio) e istopatologici. Si determina in primis la dimensione del tumore, la sede ed il grado di infiltrazione loco-regionale, successivamente, viene valutata la presenza di disseminazione linfatica o ematogena ed in base a tutti questi parametri viene assegnato lo stadio.

La descrizione del grado di estensione della malattia neoplastica mediante la classificazione TNM ed utilizzando definizioni adottate universalmente, consentono confronti di casistiche all'interno della stessa istituzione, o tra istituzioni diverse: T (Tumor) indica le dimensioni del tumore e la sua invasione locale; N (Nodes) indica il coinvolgimento linfonodale; M (Metastasis) indica la diffusione metastatica.

La classificazione TNM del carcinoma polmonare è stata proposta da Clifton Mountain nel 1986 e più volte riveduta. L'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) ha pubblicato a fine 2009 la VII edizione della classificazione TNM dei tumori maligni del polmone, il cui utilizzo ne è dunque raccomandato [Groome PA et al, 2007]. Questa nuova edizione presenta alcune sostanziali revisioni e diversi aggiornamenti delle regole di stadiazione dei tumori, con l'introduzione di criteri basati sul dettaglio patologico e la caratterizzazione biologica delle lesioni e raggruppamenti di stadio su base prognostica [Detterbeck FC et al, 2009].

La distinzione più significativa in termini di trattamento e prognosi è quella che suddivide i tumori polmonari in "tumori a piccole cellule" (SCLC) e "tumori non a piccole cellule" (NSCLC). Gli SCLC hanno cellule di dimensioni ridotte, con scarso citoplasma, che si dispongono in strati sovrapposti arrivando talora a produrre ormoni peptidici in grado di dar luogo a sindromi paraneoplastiche, è il meno diffuso e circa una persona su otto a cui è stato diagnosticato il cancro al polmone lo possiede; i NSCLC hanno invece cellule di dimensioni maggiori e con citoplasma abbondante, che tendono a disporsi secondo un'architettura ghiandolare, cresce e si diffonde più lentamente rispetto a quello a piccole cellule ed è trattato differentemente.

Il tumore del polmone viene di solito scoperto in fase avanzata, con oltre la metà dei casi che si presenta inoperabile già all'esordio. Il 70-75% dei pazienti non sopravvive oltre i due anni dall'esordio clinico della malattia, e solo il 5-10% è vivo a 5 anni dalla diagnosi. Al primo stadio, la

percentuale di guarigione per i tumori polmonari operati è intorno al 50-70% a 5 anni, mentre per quelli non operati è inferiore al 10% [Raz DJ et al, 2007].

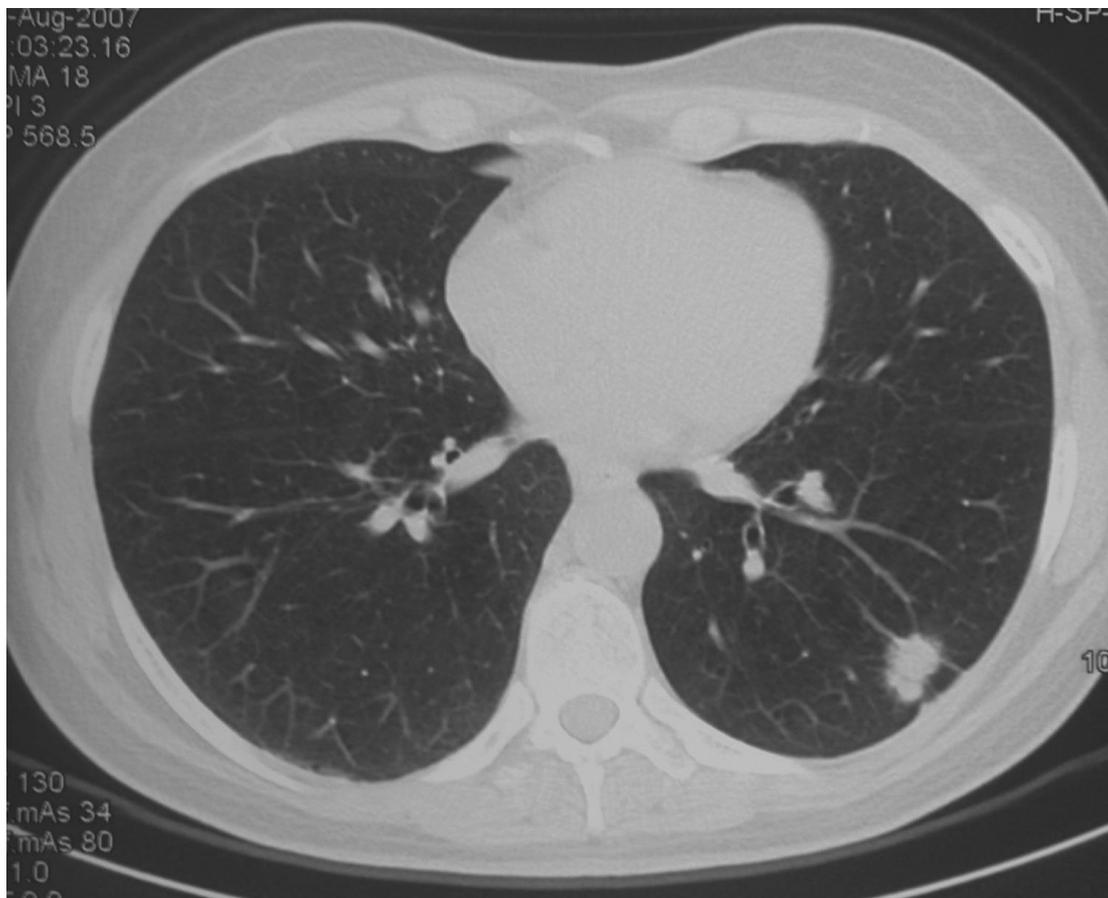


Figura 1.13 Immagine TAC con nodulo nel polmone sinistro.

In Europa, inoltre, le percentuali in termini di sopravvivenza sono notevolmente eterogenee a seconda del Paese in esame: questa variabilità geografica è fortemente legata alle disponibilità di cure specialistiche in termini logistici, economici e medici [Detterbeck FC et al, 2009].

Le opzioni di trattamento dipendono dall'avanzamento del tumore e dal tipo, e comprendono chirurgia, radioterapia e chemioterapia anche in modo combinato. La chirurgia in genere non viene utilizzata per il trattamento del cancro a piccole cellule, eccetto se è in uno stadio iniziale, poiché queste cellule si sono già sviluppate oltre il polmone quando viene diagnosticato e quindi non è possibile la rimozione chirurgica. Il tipo di chirurgia dipende dalla dimensione del tumore e dalla sua posizione nel polmone. Negli stadi precoci di neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) la chirurgia rappresenta l'opzione terapeutica scelta consentendo il raggiungimento di un tasso di sopravvivenza a 5 anni variabile dal 40% al 70%.

1.2.1 Lobectomia polmonare

La lobectomia polmonare è, probabilmente, l'intervento di chirurgia toracica di maggior rilievo, in quanto ideale resezione di tumori del polmone con stadio oncologico iniziale (stadio I e II) [Spira A et al, 2004]. Tale intervento, riportato in letteratura per la prima volta nella cura delle forme di tubercolosi polmonare e di bronchiectasie, ora consiste nella resezione anatomica di un intero lobo polmonare, permettendo l'asportazione della neoplasia insieme alla pleura viscerale perifericamente, ed alle vie linfatiche centralmente [Shields TW et al, 2009; Townsend CM et al, 2012]. Questo tipo d'intervento è una procedura oncologicamente radicale e ben tollerata dai pazienti, in quanto garantisce un volume polmonare residuo tale da permetterne la riespansione all'interno del cavo pleurico già durante il primo periodo post-operatorio.

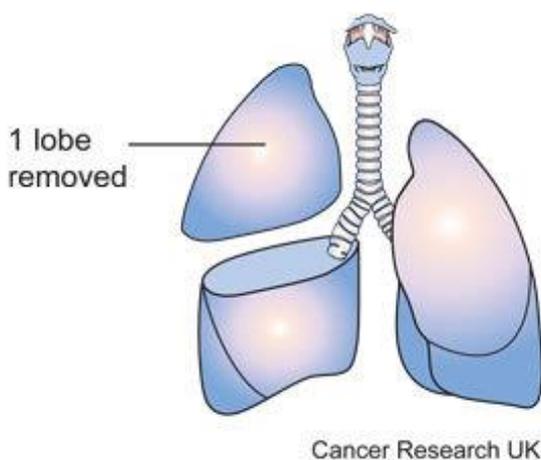


Figura 1.14 Esempio di lobectomia superiore destra

In sede operatoria, una volta che si ha avuto accesso alla cavità pleurica, tre passaggi risultano di fondamentale importanza: la mobilizzazione del lobo polmonare, la preparazione della scissura polmonare e la gestione del bronco e dei vasi lobari.

La mobilizzazione lobare viene garantita con l'esclusione dalla ventilazione meccanica intraoperatoria del polmone oggetto di intervento mediante tubo tracheale con doppio lume, permettendo una completa atelettasia polmonare e facilitando in questo modo la manovrabilità all'interno dell'emitorace.

La preparazione della scissura polmonare è importante qualora questa, per motivi congeniti o patologici, risulti incompleta, provocando la fusione dei due lobi polmonari. Si può procedere quindi all'apertura della scissura mediante tecniche che incidano la pleura viscerale ma preservino il parenchima polmonare; in alcuni casi, tuttavia, è necessario l'utilizzo di suturatrici meccaniche

che permettano una sutura e sezione delle zone interessate, con liberazione del lobo polmonare. Infine, per effettuare una lobectomia polmonare, si rende necessario accedere all'ilo polmonare, per la gestione dei vasi e del bronco. Ovviamente è fondamentale la conoscenza dell'anatomia del peduncolo polmonare e delle sue varianti, che si possono riscontrare frequentemente a livello bronchiale. Bisogna porre particolare attenzione nella gestione delle arterie polmonari, sia per la variabilità che mostrano le loro diramazioni lobari, sia per i rischi dati da una loro eventuale erronea dissezione. Al contrario, le vene polmonari e le loro tributarie hanno una parete più elastica e sono più facilmente accessibili dalla finestra antero-superiore e postero-inferiore dell'ilo, per la loro localizzazione più anteriore e superficiale nel peduncolo polmonare [Brouchet L et al, 2006].

Al termine di questa fase si procede all'estrazione del pezzo chirurgico e di alcuni linfonodi. Il lobo polmonare resecato ed i linfonodi prelevati vengono quindi inviati al laboratorio di anatomia patologica per completare la stadiazione della neoplasia.

Le prime descrizioni in letteratura riguardo l'intervento di lobectomia polmonare risalgono agli anni quaranta del secolo scorso. Nel tempo si è andata sempre più consolidando e perfezionando la tecnica chirurgica tradizionale, che viene tuttora adottata in molte situazioni. A partire dagli anni ottanta, però, in seguito alla diffusione delle tecnologie nate e sviluppatesi in ambito laparoscopico, si è progressivamente affermata la videotoracosopia.

La chirurgia toracica video-assistita (VATS), con l'ausilio di suturatrici meccaniche endoscopiche specifiche, ha consentito l'esecuzione d'interventi chirurgici sempre più complessi, fino a rendere possibile l'esecuzione mediante questa tecnica di resezioni polmonari maggiori.

In letteratura la prima lobectomia polmonare con dissezione ilare anatomica eseguita con tecnica video-assistita risale al 1992, ad opera di McKenna [McKenna RJ Jr, 1995].

1.2.1.1 Lobectomia polmonare toracotomica (tecnica Open)

In questa procedura il paziente viene posizionato in decubito laterale sul letto operatorio, sul fianco controlaterale all'emitorace da operare (figura 1.15). L'incisione per la lobectomia è tradizionalmente una toracotomia postero-laterale, in quanto permette una migliore esposizione dell'ilo e una maggiore manovrabilità da parte del chirurgo. Altri accessi chirurgici prevedono una toracotomia antero-laterale. L'incisione si esegue solitamente in corrispondenza dell'angolo della scapola, lungo il quinto spazio intercostale (figura 1.16) per lesioni interessanti il lobo superiore o centrali, ma può essere ammessa anche un'incisione in quarto spazio intercostale; invece per tumori

periferici interessanti il lobo inferiore è accettata la toracotomia in sesto spazio intercostale [Shields TW et al, 2009; Deslauriers J et al, 2003].

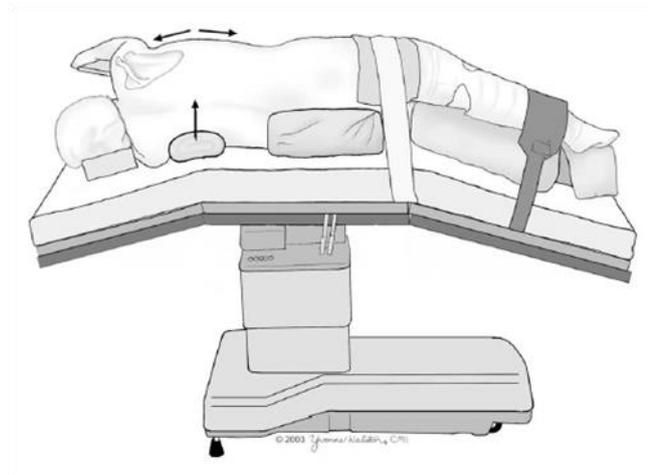


Figura 1.15 Posizionamento del paziente sul letto operatorio.

Si procede dunque alla sezione, nell'ordine, del muscolo gran dorsale, dell'aponeurosi del muscolo dentato anteriore ed infine dei muscoli intercostali [Nosotti M et al, 2008].

Vengono posizionati i divaricatori costali e si accede alla cavità toracica ispezionando il parenchima polmonare al fine di identificare la lesione in questione e di escludere ulteriori patologie in atto.

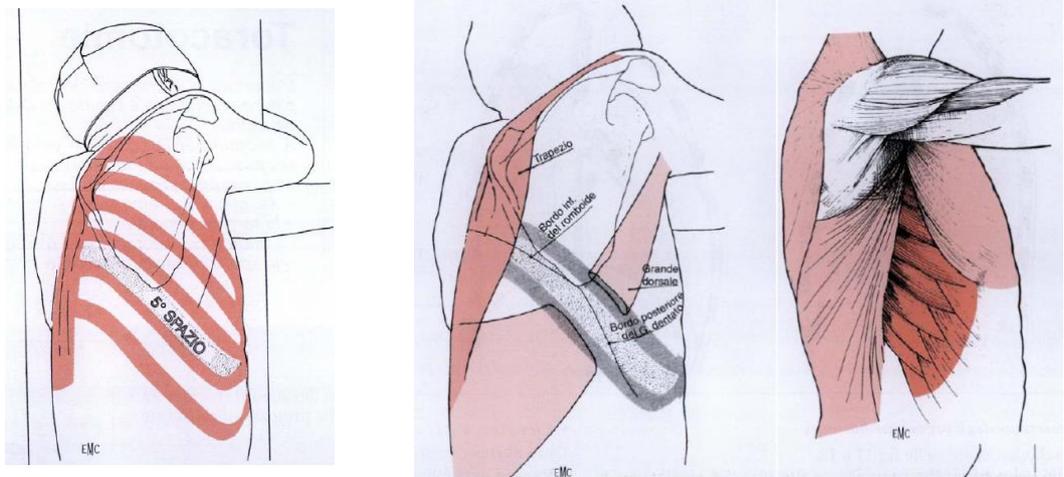


Figura 1.16 Quinto spazio intercostale, sede dell'accesso toracotomico e muscoli coinvolti nell'operazione.

A questo punto si può proseguire individuando e poi sezionando il legamento polmonare inferiore, prima, e gli elementi ilari isolati, poi. La dissezione ilare ha inizio con l'identificazione delle tre principali strutture vascolari: l'arteria polmonare, la vena polmonare superiore e la vena polmonare inferiore. La branca dell'arteria polmonare è sezionata per prima, seguita dalla vena ed infine dal bronco lobare corrispondente. Tali passaggi sono eseguiti con l'ausilio di suturatrici meccaniche. Infine vengono posizionati un drenaggio toracico posteriore ed eventualmente un secondo drenaggio anteriore, e si conclude con la chiusura a strati della toracotomia [Dahan M et al, 2002].

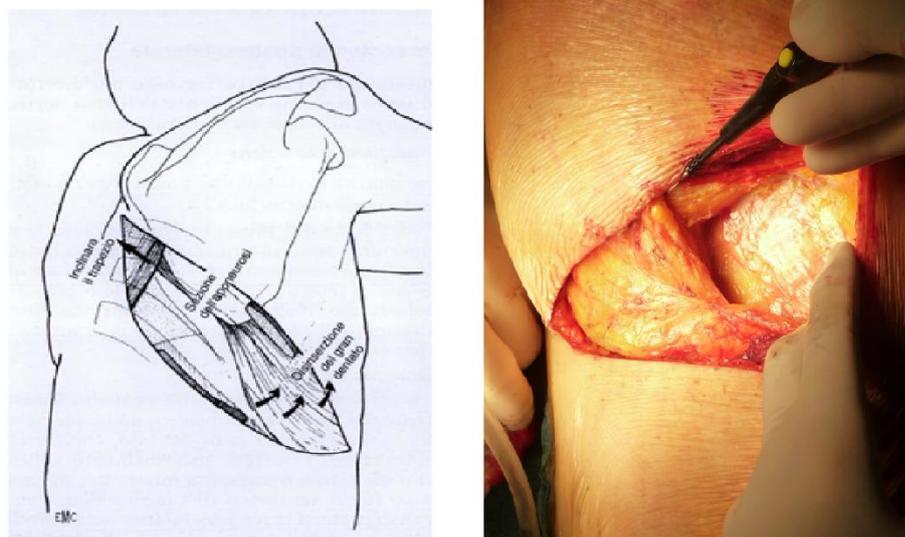


Figura 1.17 Toracotomia posterolaterale

1.2.1.2 Lobectomia polmonare con tecnica video-assistita VATS

Come nella tecnica tradizionale, il paziente viene posizionato in decubito laterale e si procede ad esecuzione di un primo accesso toracoscopico in settimo od ottavo spazio intercostale, sulla linea ascellare media. Viene dunque introdotta un'ottica 30° con la quale si esegue un'attenta ispezione della cavità toracica, tempo essenziale per la valutazione della fattibilità dell'exeresi con tecnica video-assistita [Burfeind WR et al, 2004]. Infatti l'operatore deve valutare soprattutto la presenza di eventuali aderenze pleuriche che possano condizionare la scelta della tipologia di tecnica chirurgica da eseguire; deve valutare altresì l'estensione loco-regionale della neoplasia ponendo particolare attenzione all'eventuale infiltrazione di strutture e tessuti adiacenti extralobari.

Una volta confermata la scelta di proseguire con lobectomia con tecnica VATS, aiutati con la digitopressione a livello degli spazi intercostali, si esegue un secondo accesso toracoscopico a livello del sesto o settimo spazio intercostale, sulla linea angolo-scapolare; infine si procede all'incisione cutanea di 4-5 cm in quarto o quinto spazio intercostale per il confezionamento di una mini-toracotomia anteriore (figura 1.19 e figura 1.20). In corrispondenza di quest'ultima, senza l'ausilio di divaricatori, si procede al posizionamento di un lapdisk al fine di mantenere la sterilità oncologica della parete toracica [Hansen H] et al, 2010].



Figura 1.18 Reperi cutanei per il posizionamento degli accessi VATS

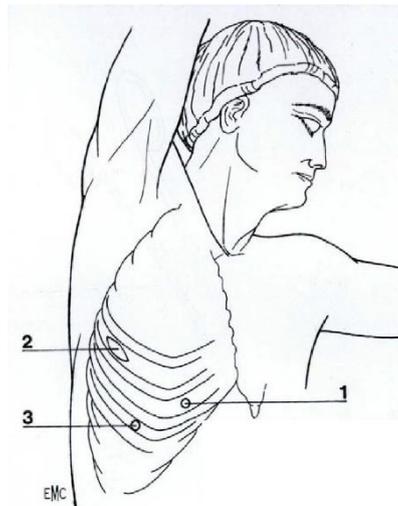


Figura 1.19 Orifici principali di penetrazione toracica con tecnica Vats.
1- canale operatorio per l'ottica;
2- Minitoracotomia;
3- canale operatorio per gli strumenti del toracoscopio.

Si procede quindi all'isolamento ed alla sezione delle strutture ilari, iniziando però, diversamente da quanto avviene nella tecnica open, dalla vena polmonare corrispondente e continuando poi a seguire con l'arteria ed infine il bronco lobare. Si attua anche un completamento delle scissure lobari. Il lobo polmonare viene quindi asportato dalla cavità toracica attraverso la mini-toracotomia di servizio [Belgers EH et al, 2010]. Concluso l'intervento, si posizionano uno o due drenaggi intercostali attraverso gli accessi endoscopici e si procede infine alla sintesi a strati delle ferite [Swanson SJ et al, 2012].



Figura 1.20 Esplorazione del cavo pleurico destro in VATS.

1.2.2 Letteratura scientifica

La letteratura scientifica fornisce alcuni, ma non molti, studi che confrontino le due procedure. Il tradizionale approccio chirurgico della toracotomia con lobectomia polmonare non è povero di rischi; i pazienti infatti possono sviluppare, seppur raramente, infezioni della ferita, sanguinamenti, dolore cronico dovuto alla compressione dei nervi intercostali, aritmie cardiache e morte. Il tasso di mortalità per la toracotomia varia in base all'età del paziente ed alla presenza di comorbidità ed è compreso tra il 4% e il 12%. Per tali ragioni, molti chirurghi toracici ritengono superiore l'approccio mini-invasivo chirurgico in video-toracosopia con l'intento di ridurre le complicanze postoperatorie raggiungendo comunque un ottimo risultato oncologico.

Sebbene le tecniche poco invasive siano state utilizzate in chirurgia toracica da molti anni, la decisione circa il loro utilizzo nel trattamento del tumore del polmone è stata per molto tempo dibattuta per il rischio di eseguire un intervento incompleto e di determinare in ultima analisi una riduzione dell'intervallo libero da malattia. Valutando tuttavia i dati della letteratura scientifica, appare chiaro come la lobectomia toracosopia eseguita mediante VATS offra risultati simili a quelli ottenuti mediante toracotomia e quando eseguita in centri dotati di notevole esperienza tecnica nell'ambito delle procedure mini-invasive, può anche portare ad una riduzione della sintomatologia dolorosa postoperatoria, ad una riduzione della degenza ospedaliera, ad una quasi immediata ripresa delle normali attività quotidiane ed infine ad un miglioramento del risultato estetico [McKenna RJ Jr, Wolf RK, Brenner M, et al. 1998]. In uno studio retrospettivo su 66 pazienti allo stadio clinico I NSCLC, Nomori et al. hanno comparato i fattori intraoperatori quali il numero di linfonodi asportati, la durata della procedura, le perdite ematiche, e la degenza postoperatoria in 33 pazienti sottoposti a lobectomia in VATS con un gruppo di controllo di 33 pazienti sottoposti a lobectomia per via toracotomica anteriore. Gli Autori non hanno riscontrato significative differenze tra i due gruppi in nessuno dei fattori considerati ad eccezione del dolore postoperatorio. L'entità del dolore riportato (utilizzando la "visual analog scale" – VAS) era significativamente inferiore nel gruppo sottoposto a VATS rispetto al gruppo sottoposto a toracotomia ($p = 0.001$). Il dolore è rimasto significativamente basso nel gruppo VATS sino al quattordicesimo giorno postoperatorio. Questo studio non ha inoltre evidenziato alcuna differenza tra la durata dei drenaggi toracici, atelettasia postoperatoria, polmoniti ed aritmie [Nomori H, Horio H, Naruke T, et al. 2001]. Altri studi hanno dimostrato simili risultati con una globale riduzione del dolore postoperatorio, una riduzione del tempo necessario alla ripresa delle normali attività quotidiane, nessuna significativa differenza nel numero di linfonodi asportati, e nessuna differenza nell'incidenza delle complicanze postoperatorie

e della mortalità [Iwasaki A, Shirakusa T, Kawahara K, et al. 1997]. Sebbene questi aspetti appaiano essenziali per i pazienti, il fattore realmente più importante è l'incremento della sopravvivenza. La lobectomia con linfadenectomia radicale è riconosciuta come la procedura chirurgica che migliora la sopravvivenza. Di conseguenza appare logico valutare se la lobectomia toracoscopica raggiunge gli stessi risultati della procedura toracotomica. Numerosi studi hanno cercato di dare una risposta a questa domanda. Nello studio di Nomori et al. il numero di linfonodi asportati era simile nei due gruppi ("open" e toracoscopico). Ulteriori studi hanno dimostrato che la sopravvivenza a 5 anni è simile tra i pazienti sottoposti a lobectomia toracotomica con linfadenectomia radicale e quelli sottoposti ad una procedura toracoscopica [Roviaro G, Varoli F, Vergani C, 2004; Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, et al. 1999]. In uno studio multicentrico Giapponese che aveva come obiettivo primario la valutazione della sopravvivenza a 5 anni in 145 pazienti con NSCLC allo stadio IA suddivisi in due differenti gruppi (lobectomia toracoscopica versus lobectomia toracotomica), i tassi di sopravvivenza a 5 anni sono stati simili (96.7% per il gruppo VATS versus 97.2% nel gruppo toracotomico) [Shigemura N, Akashi A, Funaki S, et al. 2006]. Inoltre, le complicanze intraoperatorie e la durata dell'intervento non sono risultati differenti tra i due gruppi quando le procedure sono state eseguite da chirurghi con provata esperienza anche se la lobectomia polmonare in VATS necessita di una maggior curva di apprendimento [Ng T, Ryder BA. 2006]. Una recente revisione sistematica della letteratura sui risultati della lobectomia polmonare in VATS confrontata con la lobectomia toracotomica per il NSCLC allo stadio iniziale [Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. 2008] ha documentato come la lobectomia toracoscopica risulti associata ad una minor permanenza del tubo di drenaggio, una riduzione della degenza ospedaliera, ad un minor tasso di morbidità e ad un incremento della sopravvivenza.

Con lo studio di Nomori et al. si è giunti quindi alla conclusione che, sebbene la lobectomia con tecnica VATS riduca il dolore al torace nella prima settimana dall'intervento, questo vantaggio si esaurisce già entro due settimane. Entrambe le tecniche portano ad una disparità delle funzioni polmonari, diversa forza muscolare e capacità di cammino (figura 1.22). Quindi, a parità di risultati, si preferisce la tecnica più invasiva per una migliore sicurezza e prognosi del paziente, in quanto la chirurgia toracoscopica include difficoltà tecniche, comprese l'esperienza e l'abilità del chirurgo.

Lo studio di Itaru Nagahiro et al. ha preso in esame l'ipotesi che la tecnica VATS sia meno invasiva rispetto alla tecnica con accesso "open". A questo proposito sono stati analizzati 22 pazienti, dei quali 13 sottoposti a VATS e 9 a toracotomia, per la cura del cancro polmonare periferico al primo stadio. L'analisi si è svolta fino al quattordicesimo giorno post-operatorio per quanto riguarda la

misura del dolore; sono stati svolti test delle funzionalità polmonari nel settimo e quattordicesimo giorno post-operatorio.

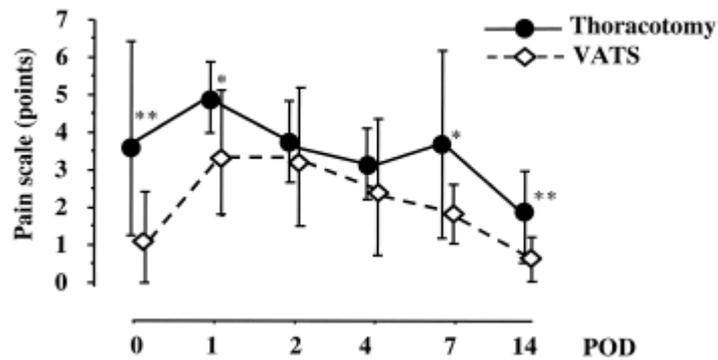


Figura 1.21 Andamento del dolore in funzione dei giorni post-operatori [Nagahiro et al, 2001].

Come si può notare dal grafico in figura 1.21, esistono sensibili differenze, marcate dagli asterischi, nei giorni 0, 1, 7, 14. Tali misurazioni sono state effettuate tenendo conto della quantità di analgesici somministrati nei vari giorni

I grafici in figura 1.22 mostrano un coefficiente di correlazione negativo tra il recupero delle funzionalità polmonari e il dolore osservato nel settimo giorno dall'intervento.

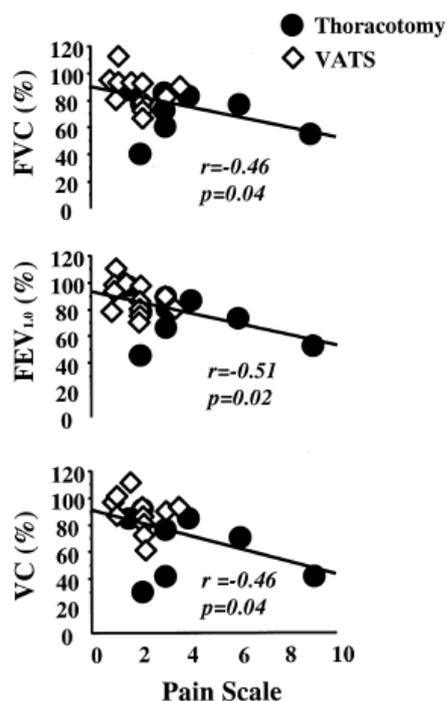


Figura 1.22 Correlazione tra dolore post operatorio e recupero delle funzionalità polmonari. (FVC=forced vital capacity; FEV_{1.0}=forced expiratory volume in one second; VC=vital capacity) [Itaru Nagahiro et al, 2001].

I recuperi sono stati significativamente migliori e più rapidi nel gruppo che ha subito la VATS; la correlazione misurata è forte nel settimo giorno post-operatorio e nulla nel quattordicesimo. In conclusione la lobectomia effettuata con la tecnica mini-invasiva produce meno dolore e preserva migliori funzionalità polmonari solo nell'immediato post-operatorio [Itaru Nagahiro et al. 2001].

In un altro studio viene presentata l'analisi post operatoria di 398 pazienti sottoposti a VATS e 343 a toracotomia distribuiti in un arco di tempo di 5 anni. L'obiettivo dello studio era verificare se effettivamente una delle tue tecniche apportasse maggiori benefici post operatori al paziente rispetto all'altra. I sostenitori della tecnica VATS ipotizzano che un minor trauma porti ad un ricovero più breve, d'altro canto i sostenitori della toracotomia affermano che questa sia una procedura oncologicamente superiore. Tenendo conto delle condizioni iniziali (dimensioni del tumore, età del paziente, stadio del nodulo) e operando secondo la regressione logistica, sono state tratte le seguenti conclusioni: il tasso di sopravvivenza nei 5 anni dopo l'intervento è pressochè uguale; i pazienti sottoposti a VATS hanno riportato minori complicazioni anche laddove i fattori

di età e dimensione del tumore sarebbero state correlate ad un maggior numero di queste ed inoltre tale tecnica ha dimostrato di ridurre di due giorni la lunghezza del ricovero. Un'analisi più approfondita ha portato alla luce il fatto che la tecnica VATS sia richiesta dai pazienti in quanto comporta un miglior risultato estetico, un minor dolore post-operatorio e un ricovero più breve. Nonostante ciò, va evidenziata la scarsità di elementi sufficienti a delineare quale delle tue tecniche sia superiore rispetto all'altra [Raja M. Flores et al. 2009].

1.3 Scopo della tesi

Il tumore del polmone può essere considerato facilmente una delle più importanti patologie dell'era moderna. Attualmente rappresenta la maggior causa di morte cancro-correlata in Europa e Nord America e rappresentando circa il 13% di tutte le diagnosi di tumore nella popolazione ed il 29% dei decessi per tumore [Jemal A et al, 2008].

I tumori del polmone sono classificati secondo quattro stadi di gravità crescenti, indicati con i numeri da I a IV, attraverso il sistema TNM che valuta la malattia a seconda della dimensione del tumore (T), l'interessamento linfonodale (N) e la presenza di eventuali metastasi a distanza (M) (Figura 1.24). Lo stadio del tumore alla diagnosi è il fattore che maggiormente incide sulla sopravvivenza a 5 anni di questi pazienti (Figura 1.25) [Mirsadraee S et al, 2012; Groome PA et al, 2007].

T: Tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour < 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)
T1a	Tumour < 2 cm in greatest dimension
T1b	Tumour > 2 cm but < 3 cm in greatest dimension
T2	Tumour > 3 cm but < 7 cm or tumour with any of the following features (T2 tumours with these features are classified T2a if < 5 cm): Involves main bronchus, > 2 cm distal to the carina Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumour > 3 cm but < 5 cm in greatest dimension
T2b	Tumour > 5 cm but < 7 cm in greatest dimension
T3	Tumour > 7 cm or one that directly invades any of the following: Chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium Tumour in the main bronchus < 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina Associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung Separate tumour nodule(s) in the same lobe
T4	Tumour of any size that invades any of the following: Mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina Separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N: Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Metastases	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe tumour with pleural nodules or malignant pleural/ pericardial effusion
M1b	Distant metastasis

Figura 1.23 Definizioni del TNM per tumore del polmone (Gennaio 2010)

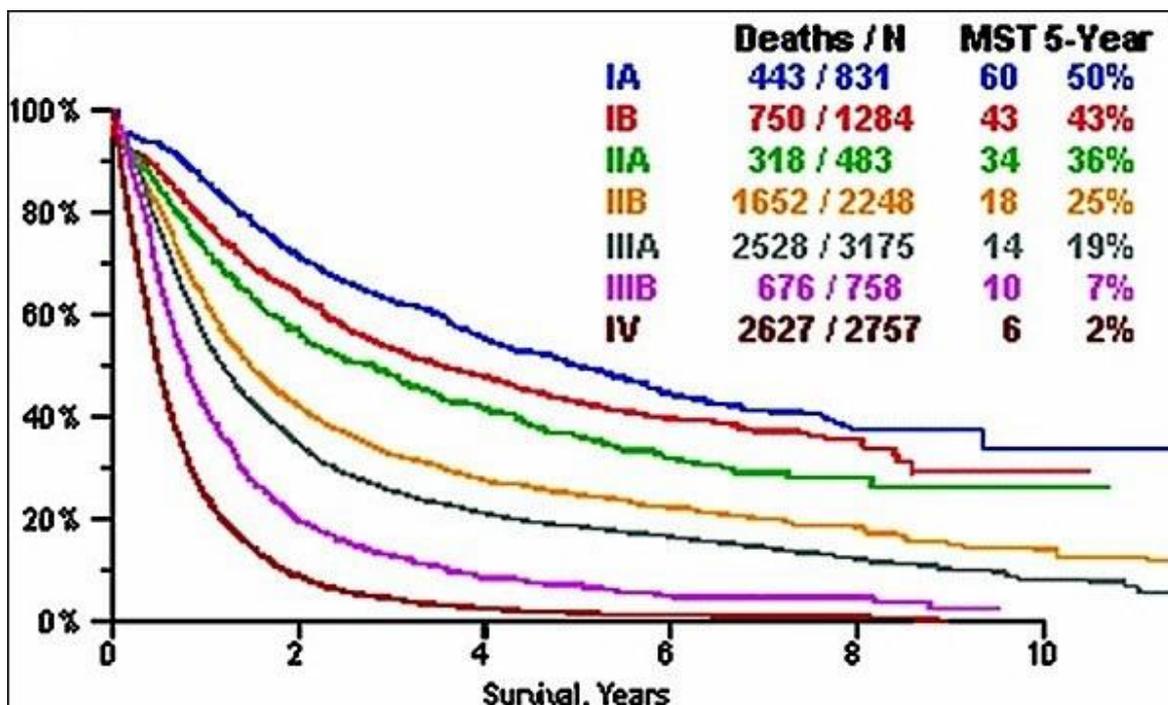


Figura 1.24 Sopravvivenza media a 5 anni stadio-correlata.

La chirurgia rappresenta il fulcro della terapia del NSCLC con intento curativo [Spira A et al, 2004]. Nei casi di tumore del polmone agli stadi iniziali (I e II) il gold standard terapeutico è rappresentato da un intervento di lobectomia polmonare con intento di radicalità oncologica [Wright G et al, 2006; Brunelli A et al, 2009]. La lobectomia polmonare tradizionalmente viene eseguita con tecnica open, mediante un'incisione cutanea di circa dieci o quindici centimetri lungo il quarto o quinto spazio intercostale. La toracotomia posterolaterale fornisce la massima visibilità ed accessibilità all'emitorace da trattare, tuttavia può registrare anche due potenziali svantaggi: il dolore post-operatorio e la modificazione della meccanica respiratoria dovuta alla sezione dei muscoli respiratori con una riduzione della mobilità della parete toracica [Deslauriers J et al, 2003].

Negli ultimi cinquant'anni si è andata affinando e diffondendo una tecnica di chirurgia toracica video-assistita (VATS) che permette di eseguire exeresi polmonari utilizzando come accessi toracici una mini-toracotomia di servizio (di 4-5 cm) lungo il quarto o quinti spazio intercostale, senza necessità di sezione del muscolo gran dorsale né di divaricazione costale, e due porte di 1-1,5 cm sovradiaframmatiche. Nell'accesso basale anteriore viene posizionata la telecamera, consentendo

un'ottima visuale di tutto l'emitorace, mentre gli altri accessi vengono utilizzati per l'introduzione degli strumenti e l'estrazione del lobo polmonare [Burfeind WR et al, 2004].

La possibilità di effettuare resezioni con tecnica VATS riveste un grande interesse nell'ipotesi che questa possa avere un minore impatto sulla cinematica respiratoria della gabbia toracica rispetto alla tecnica Open. Tuttavia, un'evidente superiorità di quest'approccio mini-invasivo non è ancora stata dimostrata.

La difficoltà di valutazione delle modificazioni della funzionalità polmonare e della sua relazione con le variazioni della parete toracica hanno impedito, ad oggi, di effettuare specifici studi di misurazione delle variazioni della cinematica respiratoria. La pletismografia optoelettronica -OEP- è un sistema innovativo che permette di calcolare la variazione dei volumi respiratori tramite la registrazione e l'analisi, attraverso idonei software, dei movimenti della parete toraco-addominale [Lo Mauro A et al, 2010]. Per queste sue caratteristiche l'OEP rappresenta lo strumento ideale per indagare la cinematica respiratoria della parete toraco-addominale dei pazienti sottoposti a chirurgia toracica [Aliverti A et al, 2004].

Scopo della tesi è quello di misurare, mediante pletismografia optoelettronica, le modificazioni della cinematica respiratoria nei pazienti con lesione polmonare sottoposti ad intervento di lobectomia, confrontando le differenze tra coloro per i quali si è proceduto con un approccio VATS e coloro che hanno subito un tradizionale approccio Open.

Capitolo 2

Materiali e Metodi

2.1 Misure di meccanica respiratoria – Volume e flussi

Le misure di volume polmonare sono di due tipi:

- *relative* se ricavate da variazioni di volume del gas alveolare, e possono essere effettuate tramite spirometria (misura diretta per mezzo di un'integrazione fisica) o tramite integrazione di misure di flusso.

- *assolute* se rilevano i volumi totali di gas alveolare nei punti di interesse; sono effettuate tramite metodi di diluizione (ad esempio diluizione dell'elio), metodi di lavaggio (azoto) e pletismografia corporea.

La spirometria è il test più comune per valutare le funzionalità respiratorie e si serve dello spirometro per mezzo del quale è possibile registrare le variazioni del volume polmonare nel tempo, sia durante respirazione tranquilla sia durante respirazione forzata.

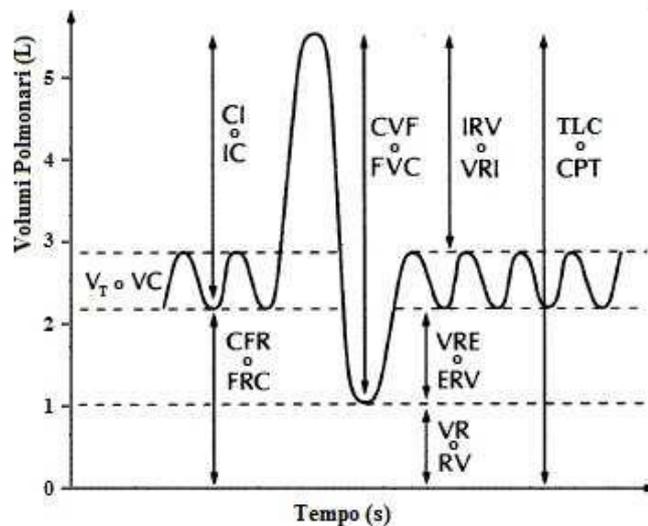
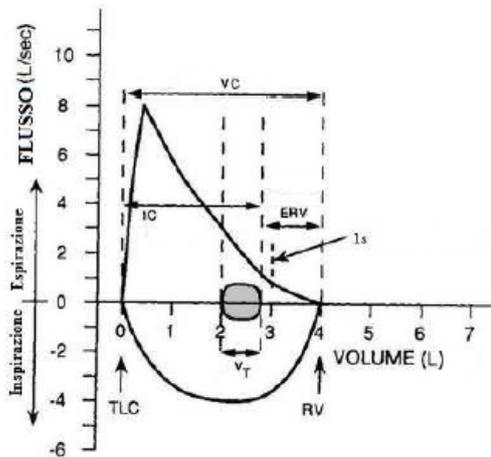


Figura 2.1 Volumi polmonari

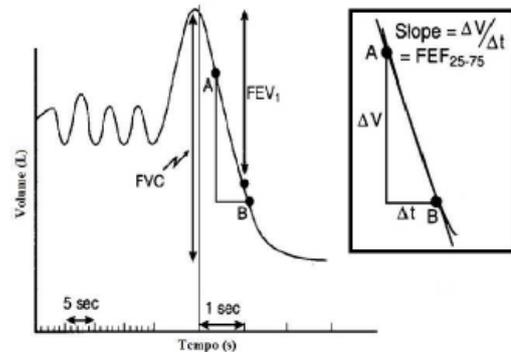
In riferimento ai parametri spirometrici, aiutandoci con il grafico, mettiamo in evidenza:

- *Tidal Volume* (**V_T**) o Volume Corrente (VC): quantità di aria che entra ed esce dai polmoni in ciascun ciclo respiratorio. Nei soggetti sani si aggira intorno ai 500 ml; aumenta nello sforzo e diminuisce in tutte le condizioni d'insufficienza respiratoria. Del Tidal Volume soltanto una parte, circa 350 ml, raggiunge gli alveoli prendendo parte allo scambio gassoso (ventilazione alveolare), il rimanente rimane lungo le vie aeree e costituisce il cosiddetto “spazio morto”;
- *Residual Volume* (**RV**) o Volume Residuo (VR): volume di aria che rimane nel polmone anche dopo la massima espirazione. Nei soggetti sani è di circa 2 litri. Rappresenta il volume polmonare non misurabile direttamente mediante spirometro ma che è possibile dedurre facendo ricorso all'uso di gas insolubili nel sangue (metodo della eliodiluizione). Aumenta sensibilmente nelle BPCO e diminuisce invece nelle fibrosi polmonari ed in tutte quelle malattie caratterizzate da una riduzione della superficie a disposizione per la ventilazione.
- *Inspiratory Reserve Volume* (**IRV**) o Volume di Riserva Inspiratoria (VRI): quantità di aria ancora introducibile nel polmone a seguito di un'inspirazione.
- *Expiratory Reserve Volume* (**ERV**) o Volume di Riserva Espiratoria (VRE): quantità di aria ancora espirabile alla fine di un'espirazione (circa 1000-1500 ml).
- *Vital Capacity* (**VC**) o Capacità Vitale (CV): quantità d'aria che può essere espirata dopo una inspirazione massima (circa 4000-5000 ml) e corrisponde alla somma di VT + IRV + ERV (o VC + VRI + VRE);
- *Total Lung Capacity* (**TLC**) o Capacità Polmonare Totale (CPT): massima quantità di gas che può essere contenuto nei polmoni e corrisponde alla somma tra VC e RV (o CV e VR);
- *Inspiratory Capacity* (**IC**) o Capacità Inspiratoria (CI): massima quantità d'aria che può essere inspirata alla fine di una espirazione a riposo;

- *Functional Residual Capacity (FRC)* o Capacità Funzionale Residua (CFR): è il volume di aria che rimane nei polmoni alla fine di un'espirazione a riposo.



(a) *Curva Flusso-Volume*



(b) *Pattern di espirazione forzata*

Figura 2.2 Volumi e flussi dinamici

Vengono definite inoltre:

- la *Forced Vital Capacity (FVC)* o Capacità Vitale Forzata (CVF) che è la massima quantità di aria che viene espirata il più rapidamente possibile partendo da un'inspirazione massima fino ad arrivare al volume residuo. Nel soggetto sano non differisce dalla capacità vitale. Una differenza tra questi due valori può essere presente nelle malattie caratterizzate ostruzione al flusso aereo;
- la *Slove Vital Capacity (SVC)* che ha gli stessi volumi di partenza e di arrivo della FVC ma la velocità di espirazione è lenta;
- il *Volume Espiratorio Massimo nel Secondo (VEMS)* o Forced Expiratory Volume in one Second **FEV1**, come quantità di aria che viene forzatamente espirata nel primo secondo di espirazione a partire dal punto di massima inspirazione. Normalmente costituisce il 75-80% della capacità vitale forzata. Il suo valore dipende dall'entità dello sforzo espiratorio e riflette quindi il diametro delle vie aeree centrali, ma è anche un buon indice della resistenza delle vie aeree periferiche. Il VEMS (o FEV1) è la misura più riproducibile per valutare la resistenza al flusso nelle grandi vie aeree;
- il *Flusso Espiratorio Forzato Medio 25-75% (FEF25%-75%)* o Maximum MidExpiratory Flow 25-75% (MMEF25%-75%): esprime il flusso medio calcolato nella porzione di curva espiratoria forzata compresa tra il 25% e il 75% della FVC. Rappresenta un parametro

sforzo-indipendente, essendo misurato oltre il primo 25% dell'FVC, e rappresenta un indice delle resistenze delle vie aeree periferiche;

- il *Flusso Espiratorio Forzato* al 75% della FVC (**FEF75%**) o Forced Expiratory Flow 75% (FEF75%): esprime il flusso medio forzato calcolato sulla porzione finale della curva espiratoria forzata. È relazionato alle resistenze delle vie aeree ancora più distali.

2.2 Pletismografia

Il termine “pletismografia” (dal greco, plethysmos= moltiplicazione, aumento) indica la misura delle variazioni di dimensione di una parte del corpo.

Nelle applicazioni respiratorie, la pletismografia può essere effettuata in due diversi modi:

a) misurando gli effetti delle variazioni di volume toracico sulle variabili associate al gas presente all'interno di una camera pletismografica (pletismografo corporeo);

b) deducendo variazioni di volume della cavità toracica da variazioni geometriche, rilevate in alcuni punti del tronco tramite magnetometri, pletismografi a induttanza variabile e, più recentemente, è stata introdotta la *pletismografia optoelettronica* (OEP).

2.2.1 Pletismografia optoelettronica

La pletismografia optoelettronica è la tecnica più recente per misurare la cinematica della parete toraco-addominale.

Nel 1985 Ferrigno e Pedotti hanno descritto un primo sistema tridimensionale di analisi del movimento [Ferrigno G, Pedotti A, 1985]. Nel 1994 questo sistema (Elite System) è stato applicato all'analisi della cinematica respiratoria in uno studio in cui i volumi espiratori erano calcolati da modelli geometrici (tetraedri) dell'intera parete toraco-addominale e confrontati con i dati spirometrici. Successivamente sono stati sviluppati protocolli sperimentali e metodi di calcolo al fine di ricavare variazioni di volume della parete toraco-addominale e dei suoi compartimenti, desumibili dagli spostamenti di un numero finito di punti posizionati sulla superficie esterna della parete, rilevati tramite misure ottiche. I numerosi studi effettuati in condizioni differenti hanno mostrato che questo metodo fornisce una stima accurata e robusta dei volumi assoluti e delle loro variazioni durante il respiro [Aliverti A, Pedotti A, 2002]. Con questa tecnica non sono necessari boccagli, tappanaso o altri dispositivi di connessione al paziente e non ci sono assunzioni sul numero di gradi di libertà della parete toraco-addominale.

Il sistema modella la superficie del tronco con un numero elevato di punti appartenenti a punti di repere della gabbia toracica e dell'addome scelti opportunamente, le cui coordinate tridimensionali sono misurate utilizzando marcatori passivi applicati alla pelle tramite etichette biadesive ipoallergeniche ed un insieme di telecamere e illuminatori a raggi infrarossi, in grado di misurare con elevata accuratezza la posizione nello spazio di questi marcatori (figura 2.3).

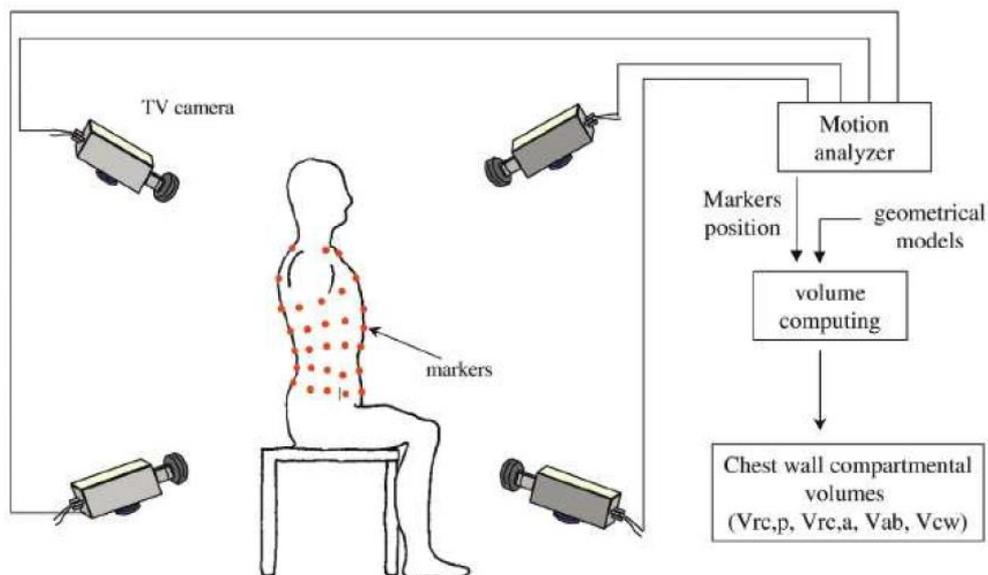


Figura 2.3 Pletismografia optoelettronica: principio di misura.

Opportuni algoritmi di calcolo consentono di tradurre gli spostamenti della superficie in variazioni di volume del sistema respiratorio e, quindi, del polmone. L'uso di un numero elevato di marcatori consente di definire precise porzioni della parete toracoaddominale ed attribuire, quindi, le relative variazioni di volume a specifiche strutture. Il volume del tronco incluso nella superficie è ottenuto attraverso un algoritmo che implementa il teorema di Gauss.

La notevole potenzialità di questo metodo di misura consente di rilevare modifiche della cinematica della parete toracoaddominale indotte da varie condizioni (variazioni di postura, respiro spontaneo, iperventilazione da lavoro, sonno, ventilazione meccanica) o da quadri patologici che interessano il sistema respiratorio.

2.2.2 Sistema optoelettronico SMART (BTS, Italia)

Le acquisizioni sono state effettuate utilizzando il sistema optoelettronico SMART (BTS, Italia). Si tratta di un sistema di analisi del movimento automatico e versatile. Caratterizzato da 8 telecamere fissate a muro (2.20 metri di altezza) o con la possibilità di essere posizionate su cavalletti mobili e dotate di opportuni ingranaggi che ne permettono un facile orientamento nello spazio. Ciascuna di esse possiede un sensore a stato solido CCD (Charge Coupled Device), costituito da una matrice di pixel fotosensibili che assorbono una specifica banda di frequenze di radiazione elettromagnetica e producono una carica elettrica proporzionale alla quantità di luce assorbita.

La frequenza di quadro può essere impostata fino a 120 Hz; tuttavia, per le acquisizioni relative al distretto toracoaddominale, si è scelto di lavorare a 60 Hz per ottenere un miglior SNR (Signal Noise Ratio) e una minor mole di dati registrati, mantenendo comunque un eccellente dettaglio del movimento.

I LED della corona che circonda l'obiettivo di ciascuna telecamera costituiscono l'*elemento illuminatore*. Emettono onde elettromagnetiche nel vicino infrarosso (precisamente a 880 nm) che vengono riflesse appunto dai marker passivi, opportunamente disposti seguendo dei modelli a seconda delle esigenze, e registrate dal sensore posizionato dietro l'obiettivo della camera.



Figura 2.4 Telecamera per acquisizioni OEP.

I vantaggi legati all'utilizzo della radiazione nel vicino IR sono molteplici:

-permette di operare sia in presenza di buio che di luce ambiente, tollerando la presenza di oggetti fosforescenti che non abbiano grosse emissioni al di sopra dei 730 nm (le lunghezze d'onda inferiori sono infatti tagliate da un opportuno filtro anteposto al sensore);

-la banda di frequenze di luce considerata non ha effetti per l'organismo e non è percepibile dall'occhio umano, salvaguardando la naturalezza dei movimenti [Aliverti A, 2003].

L'emissione dell'illuminatore è stroboscopica, ed è sincronizzata con il tempo in cui il sensore risulta sensibile a catturare la luce: l'accensione stroboscopica è necessaria per evitare "l'effetto cometa"(figura 2.5) dovuto alla persistenza dell'immagine sul sensore a seguito del movimento ad alte frequenze dei marker, che porterebbe ad un calcolo errato dei loro punti rappresentativi (in genere il baricentro) ad un livello di elaborazione successivo.



Fig. 2.5 Effetto cometa

L'obiettivo è a focale e diaframma variabili, il che aumenta la versatilità di applicazioni e la possibilità di acquisire distretti anatomici e movimenti di vario tipo.

Una volta che il segnale è stato convertito dal sensore in forma elettrica, viene elaborato dal processore di immagini, il quale costituisce la stazione del trattamento primario del segnale. Il suo compito principale è quello di discriminare la presenza dei marcatori nel volume di lavoro opportunamente definito e di valutarne le coordinate nel sistema di riferimento sensore (riga e colonna dei pixel interessati), operando una drastica riduzione delle informazioni raccolte. La mancata rilevazione di un marcatore, a questo livello costituisce un errore irreversibile, pertanto al processore è richiesta un'elevata affidabilità di riconoscimento, che oltretutto deve avvenire in tempo reale. Queste coordinate rappresentano l'ingresso dell'ultimo stadio della catena, il calcolatore (livello software), che (non in tempo reale) deve provvedere, integrando l'informazione proveniente da più sensori, al calcolo delle coordinate dei punti in un sistema di riferimento tridimensionale, esterno ai sistemi di riferimento sensore, definito attraverso la calibrazione. Oltre a questo, il calcolatore fornisce come risultato grandezze derivate come la velocità o l'accelerazione dei vari punti di repere, le elaborazioni statistiche e le rappresentazioni grafiche.

A livello software il ruolo principale viene svolto dallo SMARTTracker, programma che gestisce i processi di calcolo del baricentro pesato dei cluster individuati (che risulta espresso in coordinate "pseudoimmagine" reali positive in cui lo zero è collocato nella posizione in alto a sinistra della matrice sensore, l'estrapolazione delle relative coordinate 3D e infine permette le operazioni di classificazione (labelling) ed inseguimento dei marker (tracking), a cui segue la rappresentazione grafica.

in cui K è il numero totale di triangoli, A_i ed \vec{n}_i sono rispettivamente l'area ed il versore normale dell' i -esimo triangolo.

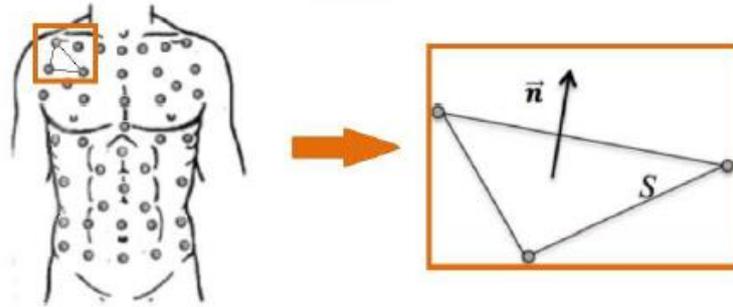


Fig 2.6 Teorema di Gauss

Il modello geometrico della superficie del tronco suddivide la parete toraco-addominale in tre compartimenti: la parte della gabbia toracica apposta al polmone, RCp, la parte apposta al diaframma, RCa e l'addome, AB, seguendo il modello proposto da Ward et al nel 1992 e usato negli studi OEP. La divisione tra RCp e RCa è assunta essere una sezione trasversa a livello dello xifoide. Quella tra RCa e addome è lungo il margine costale inferiore anteriormente e a livello del punto più basso del margine costale inferiore posteriormente. Il volume totale è calcolato come la somma dei volumi occupati dai singoli compartimenti. Questo modello permette di determinare le distorsioni della ribcage, l'accoppiamento meccanico tra RC,p ed RC,a e il contributo dei muscoli alle variazioni di pressione durante respiro spontaneo [Ward ME, Ward JW, Macklem PT, 1992].

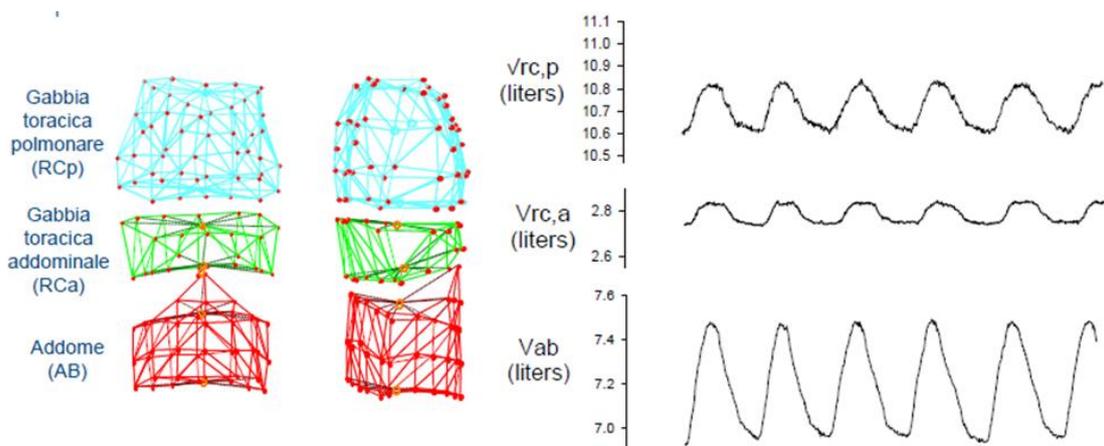


Fig. 2.7 Modello geometrico dei tre compartimenti: Ribcage polmonare (RC,p), ribcage addominale (RC,a), e addome; a destra la loro variazione di volumi durante respiro tranquillo calcolato mediante teorema di Gauss. Il volume totale equivale a $Vrc,p + Vrc,a + Vab$.

2.2.3 I marcatori e il modello 89 marker

Questi sistemi utilizzano sensori optoelettronici indirizzabili, in grado quindi di rilevare simultaneamente la presenza di più oggetti luminosi e di distinguerli. Per questo fatto, vengono utilizzati marcatori di tipo passivo che riflettono la luce. I marcatori vengono detti “elementi collaborativi” perché devono aiutare nel riconoscimento dell’immagine. Affinchè ciò accada devono presentarsi sul sensore come punti chiari di forma circolare contrastati rispetto allo sfondo. Teoricamente le dimensioni dei marcatori devono essere tali da formare sul sensore un’immagine costituita da un quadrato di quattro pixel, devono essere il più possibile piccoli al fine di rappresentare al meglio i vari punti di repere e devono essere di forma simmetrica circolare per non formare immagini di forma diversa durante il movimento del soggetto.

Nella pratica si utilizzano marcatori più piccoli delle dimensioni teoriche a causa della forte illuminazione del marker che, causando una diffusione elevata di energia, provoca l’accensione degli elementi di immagine del sensore adiacenti a quelli di massima illuminazione; in più, la non idealità del sensore causa di una non perfetta messa a fuoco del fascio di luce e vi è un ulteriore aumento dimensionale.

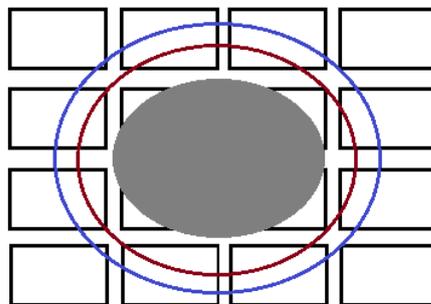


Figura 2.8 Incremento fittizio della dimensione di un marcatore sul sensore. Il cerchio più interno indica la dimensione teorica e le due circonferenze tengono conto della non perfetta messa a fuoco (intermedia) ed elevata luminosità che dà la dimensione finale dell’immagine (più esterna).

I marker (figura 2.9), dovendo avere caratteristiche riflesse di alto livello, sono costituiti da supporti in plastica ricoperta da un materiale rifrangente in grado quindi di riflettere la luce entro un angolo di 10° attorno alla direzione di incidenza. Il contrasto viene ottenuto illuminando i marcatori con una sorgente quasi coassiale all’asse ottico del sensore. L’applicazione deve essere

effettuata su punti di repere il più possibile riproducibili in acquisizione successive e che costituiscano una distribuzione omogenea di punti che rappresentano il distretto corporeo in analisi.



Figura 2.9 Marker

In posizione eretta o seduta, cioè quando il tronco è visibile da tutte le angolazioni, è stato trovato che la miglior configurazione è costituita da 89 marker sulla superficie toraco-addominale (42 anteriori, 37 posteriori e 10 laterali) [Aliverti A, Dellacà R, Pelosi P, Chiumello D, Gattinoni L, Pedotti A, 2001].

Anteriormente vengono posizionati 42 marker che in direzione cranio-caudale sono suddivisi in:

- 7 marker sulla linea clavicolare: il marker nel mezzo posizionato nell'incavo sternale, i 2 marker più esterni prima delle estremità, sulla linea ascellare anteriore, vicino alla fossa infraclavicolare nota anche come "Mohrenheim space". Gli altri 2 marker sono collocati in modo da formare segmenti di uguale lunghezza. È bene posizionare i marker leggermente al di sotto della linea del collare osseo per evitare artefatti da movimento;
- 5 marker vanno a formare, nella regione sottoclavicolare, una linea sul cosiddetto manubrio sternale. Il marker nel mezzo viene posizionato sull'angolo di Louis, mentre i 2 marker alle estremità sono posizionati sulla linea ascellare anteriore. Gli altri 2 marker vengono messi nel punto medio tra i marker alle estremità e il marker centrale;
- nella regione mammaria, vengono posizionati 5 marker sulla "nipple line" (a livello della quinta costola): il marker nel mezzo si trova a metà della linea sternale mentre i 2 marker più esterni sono posti sulla linea ascellare anteriore; gli altri 2 marker sono nel punto medio tra quello centrale e quelli esterni, come per il manubrio sternale;
- 2 marker extra vengono inseriti tra il manubrio sternale e la "nipple line" per provvedere ad un ulteriore dettaglio;

- 5 marker vengono posizionati sulla linea che passa attraverso il processo xifoideo (approssimativamente situato nella parte più alta di apposizione del diaframma alla gabbia toracica quando un soggetto si trova ad FRC): il marker di mezzo viene posizionato alla base dell'apofisi xifoidea, mentre i due marker alle estremità sono posti sulla linea ascellare anteriore e gli altri 2 marker rimanenti sono equidistanti da questi;
- lungo il margine costale vengono posizionati 5 marker, sulla decima costola in prossimità della "mid-axillary line". La metodologia migliore per identificare il margine costale consiste nel chiedere al soggetto di eseguire una inspirazione profonda trattenendo il respiro per alcuni secondi. Il margine costale è identificabile mediante palpazione a seguito della quale il soggetto ritorna al volume di riposo e si procede al posizionamento dei 2 marker laterali. Il marker nel mezzo è posizionato sotto la punta dell'apofisi xifoidea. Gli altri 2 marker sono posizionati poi a metà tra la "mid-sternal line" e la linea ascellare anteriore;
- 5 marker vengono posizionati sulla linea ombelicale, il marker nel mezzo appena sopra l'ombelico, i 2 marker laterali sempre in prossimità della linea ascellare anteriore e i rimanenti in modo equidistante da questi;
- 5 marker vengono posizionati lungo la linea che unisce le due creste iliache anteriori;
- 3 marker addizionali vengono inseriti a formare un triangolo a livello della decima costola per modellizzare meglio la porzione alta di addome;
- i 10 marker laterali, 5 marker per lato destro e 5 per il lato sinistro, vengono posizionati tra la linea ascellare media e la linea ascellare posteriore. È sufficiente posizionare questi 5 marker per ambo i lati in corrispondenza di quelli posizionati anteriormente sulla linea ascellare anteriore prestando particolare attenzione nel posizionare il corrispettivo marker rappresentativo del margine costale, aiutandosi per mezzo di palpazione. Per aumentarne la visibilità, vengono utilizzati in questa posizione marker sferici aventi 10mm diametro;
- 5 marker vengono posizionati nella linea media posteriore lungo il processo spinoso vertebrale seguendo la linea orizzontale ottenuta congiungendo idealmente i marker posizionati nel punto precedente;
- 1 marker viene posizionato in C7;
- 1 marker lungo la linea media posteriore, sul processo spinoso vertebrale, in un punto equidistante tra i due punti precedentemente posizionati;

- 2 marker sulla linea soprascapolare sulle linee ascellari posteriori;
- 2 marker lungo la linea scapolare sulle linee ascellari posteriori;
- 20 marker nelle regioni scapolari, infrascapolari e lombari in modo equidistante tra di loro, seguendo una matrice di posizionamento che viene idealmente a formarsi tra i marker laterali, i marker sulla linea vertebrale, quelli sulle linee ascellari posteriori e quelli sulla linea mediana tra la linea mediana posteriore e la linea ascellare posteriore;
- 2 marker vengono posizionati sulla linea soprascapolare in maniera equidistante rispetto ai marker già posizionati, lo stesso criterio viene utilizzato per altri 2 marker nella regione soprascapolare;
- 2 marker extra vengono inseriti nella regione infrascapolare per migliorare il dettaglio della superficie posteriore del torace;



Fig. 2.10 Esempio di posizionamento degli 89 marker su un soggetto seduto o in piedi.

2.2.4 Calibrazione del sistema

Un altro fondamentale processo gestito dal calcolatore, attraverso il programma SMARTCapture, è la calibrazione del sistema. Questa operazione si basa sull'assunzione del modello geometrico "pin-hole", o prospettico, della telecamera. Tale modello è costituito da un piano immagine \mathfrak{R} e di un punto C, centro ottico (o di prospettiva) posto ad una distanza f pari alla distanza focale del sensore dal piano.

La retta passante per C ed ortogonale a \mathfrak{R} è l'asse ottico (che viene fatto coincidere con l'asse z del sistema di riferimento di ogni telecamera, e la sua intersezione con \mathfrak{R} prende il nome di punto principale c). Il piano F parallelo ad \mathfrak{R} e contenente il centro ottico è denominato piano focale. L'immagine di ogni punto sul sensore si ottiene dall'intersezione tra il piano immagine e la retta passante per il punto e per il centro di prospettiva. La coppia (u,v) rappresenta le coordinate riga e colonna del sensore (numeri interi e positivi), mentre la terna $(x,y,-f)$ descrive le coordinate immagine di ogni punto dello spazio espresso nel sistema di riferimento del sensore adottando z coincidente all'asse ottico, e x ed y paralleli rispettivamente a u e v.

Come già accennato, il protocollo d'acquisizione del movimento toracoaddominale prevede l'utilizzo di 8 telecamere, la cui disposizione spaziale è stata accuratamente studiata nelle posizioni e negli orientamenti affinché ciascun marcatore sia registrato in ogni istante da almeno due di esse.

Una volta posizionate le telecamere e regolati manualmente fuoco e diaframma di ciascuna di esse, si procede alla loro calibrazione. Si effettua dapprima un'acquisizione statica della terna di riferimento, al fine di definire il sistema di riferimento XYZ esterno del laboratorio, rispetto al quale si dovranno riferire i parametri di calibrazione esterni delle telecamere, e le coordinate dei marcatori. La terna è costituita da tre bacchette disposte ortogonalmente su cui sono posizionati dei marker a distanze note al sistema di acquisizione: ciascun asse viene identificato dal numero di marker presenti (4 per l'asse X, 3 per l'asse Y e 2 per l'asse Z). Essa viene generalmente posizionata il più possibile al centro del volume di lavoro con l'asse Y rivolto verso l'alto; ai fini della corretta analisi del movimento toracoaddominale, l'orientamento degli altri due assi è influente.

Affinchè la calibrazione statica possa ritenersi ottimale, occorre verificare i seguenti punti:

- nella visione planimetrica di ogni telecamera gli assi cartesiani della terna fissa non devono risultare allineati;
- tutti i marker caratterizzanti la terna devono essere visibili e distinguibili da ogni telecamera.

La successiva fase dinamica effettua il calcolo effettivo di tutti i parametri interni ed esterni di ogni sensore attraverso un algoritmo iterativo, basato sulla geometria epipolare, (la geometria epipolare è la geometria della visione stereoscopica: essa descrive le relazioni e i vincoli geometrici che legano due immagini 2D della stessa scena 3D catturata da due sensori con posizione e orientamento distinto) che raffina i valori precedentemente inizializzati dalla calibrazione statica.

I parametri esterni per ogni telecamera sono 6 e comprendono le tre coordinate che identificano la posizione della telecamera nello spazio (X_c, Y_c, Z_c) e i tre angoli nautici (Φ -rollio, κ -beccheggio, ω -imbardata) che ne determinano l'orientamento rispetto al sistema di riferimento del laboratorio.

I parametri interni sono invece tre e sono le due coordinate pseudo-immagine del punto principale c e la distanza focale f , espressi nel sistema di riferimento della telecamera. Sono poi presenti ulteriori parametri legati alla distorsione ottica indotta dalle inevitabili imperfezioni che caratterizzano l'ottica della telecamera.

La calibrazione dinamica si realizza, quindi, registrando per un tempo sufficiente il movimento della bacchetta (Wand) rappresentante l'asse Y della terna di laboratorio, opportunamente mossa in tutto il volume di lavoro; nel frattempo il sistema ricava i parametri per i quali il vincolo epolare è soddisfatto per tutti i punti appartenenti al volume di lavoro definito. Essendo nota al software la distanza tra i marcatori sulla wand, è possibile calcolare la differenza media tra la distanza reale e quella misurata, cioè l'errore medio.

2.3 Protocollo VOLO

È stato condotto uno studio osservazionale prospettico analitico, non randomizzato, monocentrico, con singola cecità dell'operatore che esegue le acquisizioni di pletismografia optoelettronica.

Per lo studio sono stati acquisiti e valutati tutti i soggetti afferenti all'Unità Operativa di Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, che avevano ricevuto l'indicazione ad un intervento di lobectomia polmonare.

2.3.1 Criteri d'inclusione

- Lesione polmonare non in stretta relazione con le strutture ilari (bronco e vasi venoso e arterioso) alla visione TC;
- Tumore del polmone non a piccole cellule in stadio clinico iniziale I o II (secondo il sistema TNM: T1 o T2a, N0 o N1, M0);
- Soggetto con possibilità di tollerare un'anestesia generale;
- Soggetto con una riserva cardiopolmonare che gli permetta di tollerare un intervento chirurgico di lobectomia polmonare;
- Età maggiore di 18 anni.

2.3.2. Criteri d'esclusione

- Soggetto precedentemente sottoposto a chirurgia toracica, sia omolaterale che contro laterale;
- Indicazione ad intervento chirurgico di resezione segmentaria o pneumonectomia;
- Qualsiasi tipo di dolore cronico che richieda l'uso quotidiano di analgesici;
- Obesità grave o gravissima (Body Mass Index ≥ 35).

2.3.3 Aspetti etici e consenso informato

Prima dell'arruolamento i pazienti sono stati edotti degli obiettivi e dei metodi dello studio. A tutti i pazienti selezionati è stata richiesta l'espressione di consenso alla partecipazione allo studio mediante sottoscrizione di un modulo di consenso informato appositamente redatto e sottoposto al vaglio del Comitato Etico (Allegato 1). Anche in seguito, comunque, i pazienti sono stati liberi di esprimere la loro volontà e di abbandonare lo studio in qualsiasi momento.

Lo studio è stato condotto secondo i principi etici della Dichiarazione di Helsinki.

2.3.4 Procedure di misurazione

I pazienti inseriti nello studio sono stati monitorati pre-operatoriamente (acquisizione T0), dopo la rimozione del drenaggio toracico, usualmente tra la quarta e la decima giornata postoperatoria (T1) e a due mesi dall'intervento (T2), periodo entro il quale dovrebbero essersi risolte le toracoalgie causate dalla traumatizzazione dei nervi intercostali che possono avvenire in sede operatoria, per quanto riguarda la funzionalità respiratoria, valutata mediante test spirometrici e test del cammino e le modifiche della cinematica respiratoria, valutata tramite pletistmografia optoelettronica.

2.3.4.1 Prove di funzionalità respiratoria

Tutte le prove di funzionalità respiratoria vengono eseguite, mediante test spirometrico, da personale fisioterapico qualificato, in accordo con i criteri dell'American Thoracic e dell'European Respiratory Society [Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. 2005] ed utilizzando per ogni esame il modello di spirometro Spirolab II® (MIR) (Figura 2.11)



Fig. 2.11 Spirometro modello Spirolab II® (MIR)

In riferimento ai parametri spirometrici, abbiamo ritenuto di particolare utilità nel nostro studio l'analisi del volume espiratorio massimo nel secondo (FEV1) e la capacità vitale forzata (FVC).

2.3.4.2 Test del cammino

Tutti i pazienti vengono istruiti dal fisioterapista ad eseguire il test del cammino dei 6 minuti secondo le Linee Guida dell'American Thoracic Society [Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. 2014].

Il test consiste nella misurazione e registrazione della distanza in metri, utilizzata in seguito come misura di capacità di esercizio, percorsa dal paziente lungo un percorso in linea retta all'interno di un corridoio appositamente dedicato, lungo circa 15 metri e situato all'interno del Padiglione Zonda, al terzo piano, antistante il reparto di degenza.

Come da indicazioni delle linee guida, all'inizio ed al termine del test vengono misurati i parametri vitali (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, livelli di saturazione dell'ossigeno) e viene inoltre domandato al paziente il suo grado di fatica muscolare e respiratoria mediante la scala di BORG modificata, secondo la quale i risultati vengono espressi con un numero compreso tra 0 e 10, dove 0 indica l'assenza di fatica e il 10 rappresenta il massimo grado percepito di affaticamento (Figura 2.12).

Scala CR10 di borg modificata

- 0 assolutamente niente;
- 0,5 estremamente lieve;
- 1 molto lieve;
- 1,5
- 2 lieve;
- 2,5
- 3 moderato;
- 4
- 5 intensa;
- 6
- 7 molto intensa;
- 8
- 9
- 10 estremamente intensa;
- 11
Massimo assoluto

Fig 2.12 Scala CR10 di Borg modificata

2.3.4.3 Valutazione del dolore

Tutti i pazienti sono stati istruiti, secondo le raccomandazioni della Società Americana ed Europea di Anestesia LocoRegionale sulla terapia del dolore, a leggere ed interpretare la Numeric Rating Scale (NRS) per la valutazione del dolore. Questa è una scala analogica visiva rappresentata da una linea retta con barre verticali (Figura 2.13).

Vengono assegnati per ogni barretta numeri da 0 a 10, da sinistra verso destra, dove lo zero rappresenta nessun dolore, il 4 indica un dolore moderato, definito dolore-soglia per cui si richiede impostazione o modificazione della terapia analgesica, e il 10 rappresenta il dolore massimo che risulta insopportabile.

Il paziente deve riferire il dolore che percepisce nel momento in cui viene sottoposto a valutazione mediante NRS e non può essere chiesta una valutazione retrospettiva del dolore, in quanto il ricordo può facilmente essere sovrastimato o sottostimato. Nel nostro studio è stata chiesta e registrata una valutazione del dolore ad intervalli regolari minimi di otto ore, e più frequentemente nelle prime ore post-operatorie, essendosi rivelata assai importante per il recupero postoperatorio dei pazienti un'ottimale terapia analgesica.



Fig. 2.13 Numeric Rating Scale per l'adulto

2.3.4.4 Studio della muscolatura toracica

Ogni paziente arruolato è stato studiato dal punto di vista dello stato muscolare da parte del personale fisioterapico della nostra Unità Operativa che, mediante test muscolare manuale, ha valutato la forza dei muscoli che possono essere coinvolti in un intervento di lobectomia polmonare e per questo meritevoli di un più attento monitoraggio: gran dorsale, dentato anteriore e gran pettorale. Per la standardizzazione di queste rilevazioni è stata applicata la modified MRC Scale per la forza muscolare (Figura 2.14) secondo le linee guida del Medical Research Council [Paternostro-

Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, et al. 2008]. La valutazione della muscolatura è stata effettuata T0 e al tempo T2, a due mesi nel post-operatorio.

2.3.4.5 Acquisizione pletismografica

Dopo aver ottenuto il consenso informato e la conferma delle credenziali, si posizionano i marcatori come precedentemente descritto, e si chiede al soggetto di scegliere una posizione sul cicloergometro (seduta, collo, braccia, ecc.) il più comoda possibile che dovrà essere mantenuta fino alla fine della prova, di non parlare a meno che questo non sia necessario per segnalare malessere o disagio marcato, e di mantenere le braccia appoggiate ai trepiedi che dovranno fungere solo da appoggio e non essere trascinati durante la pedalata. Per l'analisi dello sforzo si è scelto di sottoporre i soggetti ad un test da sforzo mediante cicloergometro (Monark Ergomedic 884E Sprint Bike, Svezia): utilizzare un dispositivo di questo genere dà la possibilità al soggetto di replicare un movimento e una gestualità a lui già nota senza la necessità di alcun apprendimento particolare ma che può essere comunque in grado di determinare fenomeni di affaticamento. Il cicloergometro usato è di tipo meccanico a pesi.



Figura 2.14 Setup di laboratorio presso il reparto di Chirurgia Toracica del Policlinico.

La prima parte della prova consiste in 3 minuti di respiro spontaneo, in cui il paziente non deve pedalare, seguiti da 2 manovre FVC intervallate da 40 secondi. Le manovre dovranno essere effettuate senza aiutarsi con la postura, ma solo con la contrazione muscolare evitando di coprire i marker.

La seconda parte comincia con 40 secondi di respiro spontaneo senza pedalare, seguiti da una SVC al segnale dell'operatore, sempre mantenendo una postura eretta. Dopo un minuto, il paziente inizierà a pedalare cercando di mantenere una velocità compresa tra i 60 e 70 rpm (visibili anche da lui stesso sul display). Inizialmente e per la durata di 120 secondi la resistenza che oppone il cicloergometro è nulla. Trascorso questo tempo, il carico viene aumentato del 20% del carico massimale (calcolabile tramite un'equazione che si basa sul peso corporeo e sui metri percorsi nel test del cammino) ogni 90 secondi.

All'inizio, a metà e alla fine è stato chiesto al paziente di esprimere un valore della scala di Borg modificata in riferimento all'affaticamento respiratorio (BB) e all'affaticamento muscolare delle gambe (BL).

Sia che si riesca a portare a termine il protocollo, sia che lo si interrompa in anticipo, è fondamentale, una volta alleggerito il carico, non bloccare bruscamente la pedalata ma di adottare una progressiva diminuzione della velocità fino ad arrivare a fermarsi.

2.3.4.6 Massimo carico di lavoro

Il massimo carico di lavoro per ogni paziente è stato calcolato utilizzando un'equazione che tiene conto dei metri percorsi nel test del cammino (della durata di 6 minuti), effettuato prima dell'acquisizione pre-operatoria, e del peso del paziente. L'equazione è stata ricavata attraverso uno studio condotto da Kylie Hill et al del 2008, in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva con l'obiettivo di calcolare il carico di lavoro massimo senza effettuare prima un test completo sul ciclo ergometro, poiché le linee guida per la riabilitazione di questi pazienti definiscono che il livello ottimo di esercizio per ottenere benefici fisiologici è al 60% del carico massimo da questi raggiungibile. E' stato condotto, quindi, uno studio trasversale in cui, durante un periodo di due settimane, sono state effettuate misure antropometriche e valutate le funzioni del polmone a riposo, effettuati, separati da 30 minuti di riposo, due test del cammino in cui sono stati continuamente monitorate la frequenza cardiaca e la saturazione di ossigeno e un test incrementale sul cicloergometro in cui era chiesto ai soggetti di rimanere seduti per un minimo di 2 minuti e poi

iniziare a pedalare (mantenendo una velocità di 40-50rpm) su un carico iniziale di 10W, incrementato di 10W ogni minuto fino alla volontaria cessazione. W_{Max} è stato definito come il carico massimo raggiunto e mantenuto per un minimo di 30 secondi. Le associazioni tra W_{Max} , misure antropometriche, funzioni del polmone a riposo sono state esaminate utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson del prodotto dei momenti (r) e regressioni lineari. L'assunzione di linearità tra queste variabili è stata stimata plottando i residui standardizzati contro i valori predetti di W_{Max} per ogni equazione di regressione e utilizzando un'ANOVA test per la significatività.

Definendo il 6-minute walk work come prodotto tra 6MWD e peso corporeo, il W_{Max} è associato a questo con un $r=0.77$ e $p\text{-value}<0.001$. L'equazione predittiva derivata è:

$$W_{Max}[W]=17.393+(1.442 \times 6MWD[km] \times \text{body weight [kg]}).$$

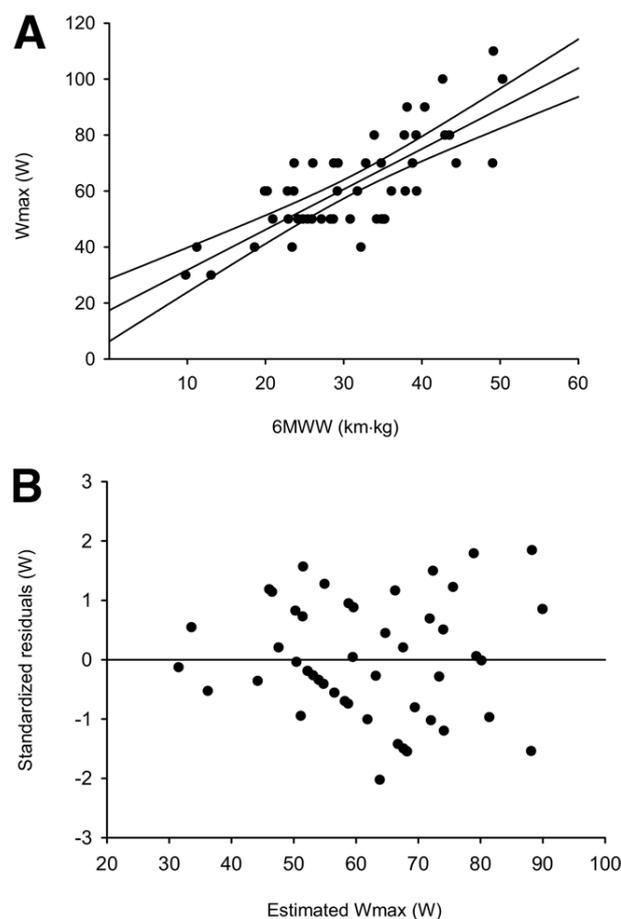


Fig. 2.15 (A) Retta di regressione lineare e intervallo di confidenza (95%) per la relazione tra 6-minute walk work (6MWW) e W_{Max} misurata durante test incrementale.

$$W_{Max}[W]=17.393+(1.442 \times 6MWW) \quad (r=.77, \text{ standard error}=11.8W).$$

(B) Scatter plot dei residui standardizzati e valori di W_{Max} stimati utilizzando 6MWW in accordo con l'equazione presente in (A). La linea di regressione indica che l'ipotesi di linearità è stata verificata [Kylie Hill et al. 2008].

Il limite di questo studio è relativo al piccolo campione (N=50, di cui la maggior parte uomini) e la necessità di validare l'equazione in un nuovo gruppo di pazienti.

2.3.5 Interventi chirurgici

Una volta terminata la valutazione pre-operatoria e confermata l'indicazione a lobectomia polmonare, il paziente è stato sottoposto ad intervento. Lo staff medico dell'Unità Operativa ha preso una decisione clinica, per ogni paziente, sull'opportunità di eseguire l'intervento con tecnica VATS oppure toracotomica. Le attuali indicazioni per la scelta dell'approccio chirurgico per resezione polmonare sono rappresentate dalla dimensione e dalla localizzazione della neoplasia. Per cui, in caso di neoformazioni di diametro inferiore ai 4 cm e a localizzazione periferica, a più di 1 cm dalla scissura o a più di 3 cm dall'ilo lobare, è stata posta indicazione all'esecuzione di una lobectomia polmonare per via toracoscopica, per via toracotomica negli altri casi. Per l'esecuzione dell'intervento, nei pazienti sottoposti a chirurgia open, l'accesso chirurgico è costituito da una toracotomia posterolaterale (Figura 2.16): un'incisione cutanea di circa 10-15 cm in quarto o quinto spazio intercostale, a partenza dalla linea ascellare anteriore e prolungata posteriormente, con sezione del muscolo gran dorsale e divaricazione costale.



Fig. 2.16 Accesso toracotomico postero-laterale

Nei pazienti operati con tecnica VATS, invece, gli accessi all'emitorace sono costituiti da una mini-toracotomia di servizio di 4-5 cm in quarto o quinto spazio intercostale, muscle-sparing e senza divaricazione costale, e due accessi toracoscopici, centimetrici, basali (figura2.17)



Figura 2.17 Accesso VATS: mini-toracotomia di servizio e accessi toracoscopici basali

In tutti i casi, al termine di entrambi i tipi d'intervento, sono stati posizionati dei drenaggi toracici. Nel caso di lobectomia polmonare eseguita con tecnica open si procede ad una sutura a strati della toracotomia postero-laterale ed un posizionamento dei drenaggi toracici attraverso incisioni basali appositamente create (Figura 2.18).



Fig. 2.18 Esiti di lobectomia toracotomica Open

In seguito ad intervento in VATS, invece, si esegue una sintesi a strati della ferita chirurgica minitoracotomica e si utilizza uno dei due accessi basali per il posizionamento del drenaggio toracico (figura 2.19).



Fig. 2.19 Esiti di lobectomia in VATS

2.4 Elaborazione dati

A partire dai file di acquisizione ottenuti con SMART-Capture è stato possibile, tramite SMART-Tracker, svolgere le operazioni di labelling e tracking dei marker (in riferimento al modello tridimensionale definito a priori per la condizione di “seduto” (figura 2.20), con lo scopo di risalire alla superficie chiusa rappresentativa della struttura toracoaddominale di ogni paziente.

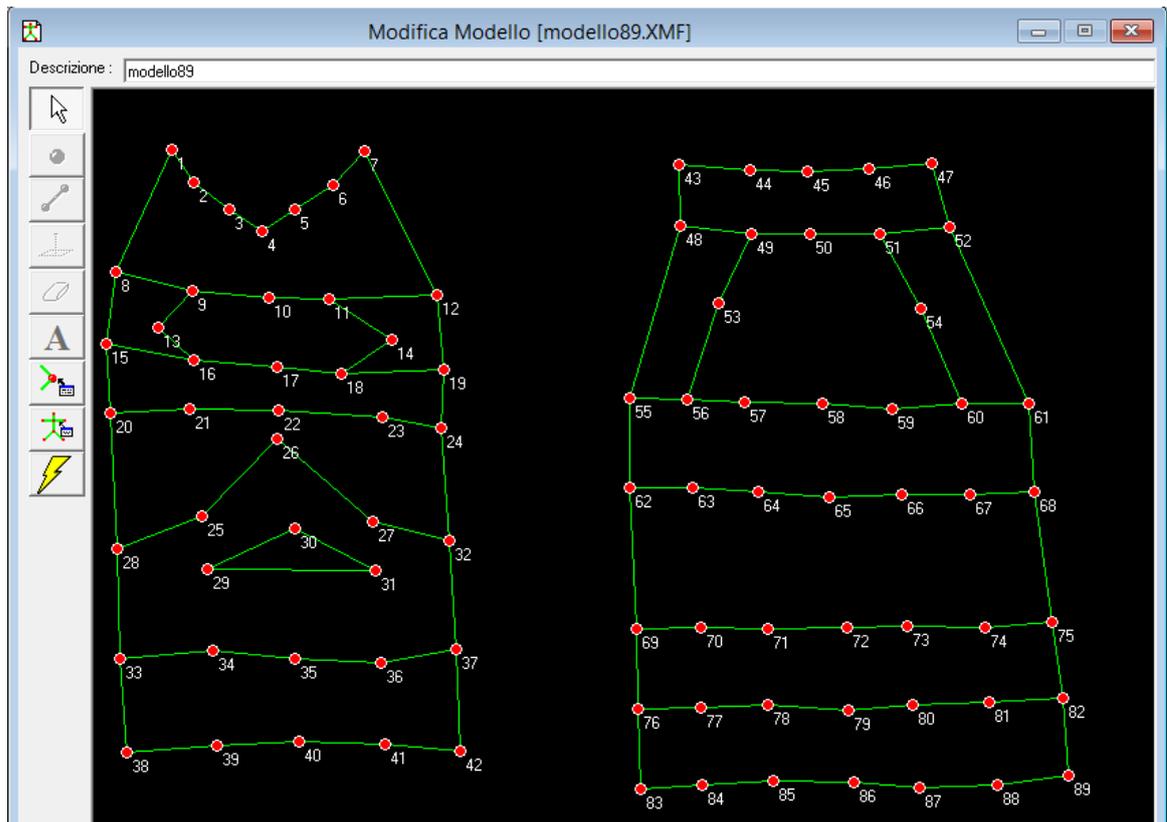


Figura 2.20 Modello a 89 marker per la condizione di seduto.

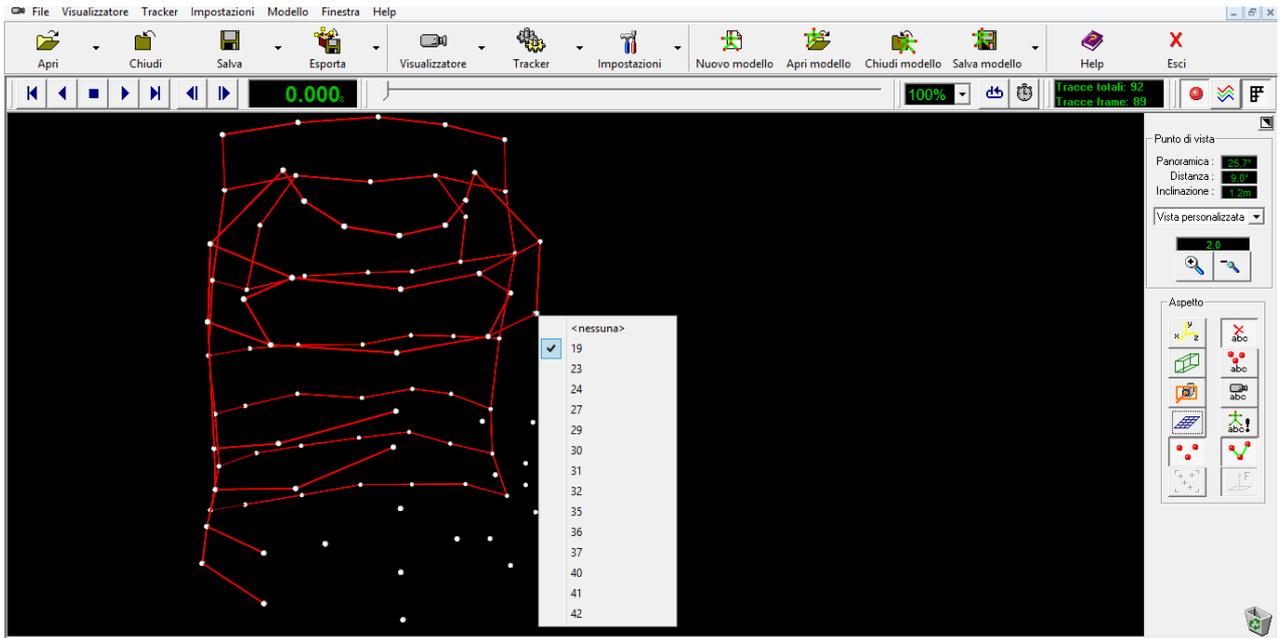


Figura 2.21 Operazione di labeling manuale dei marker

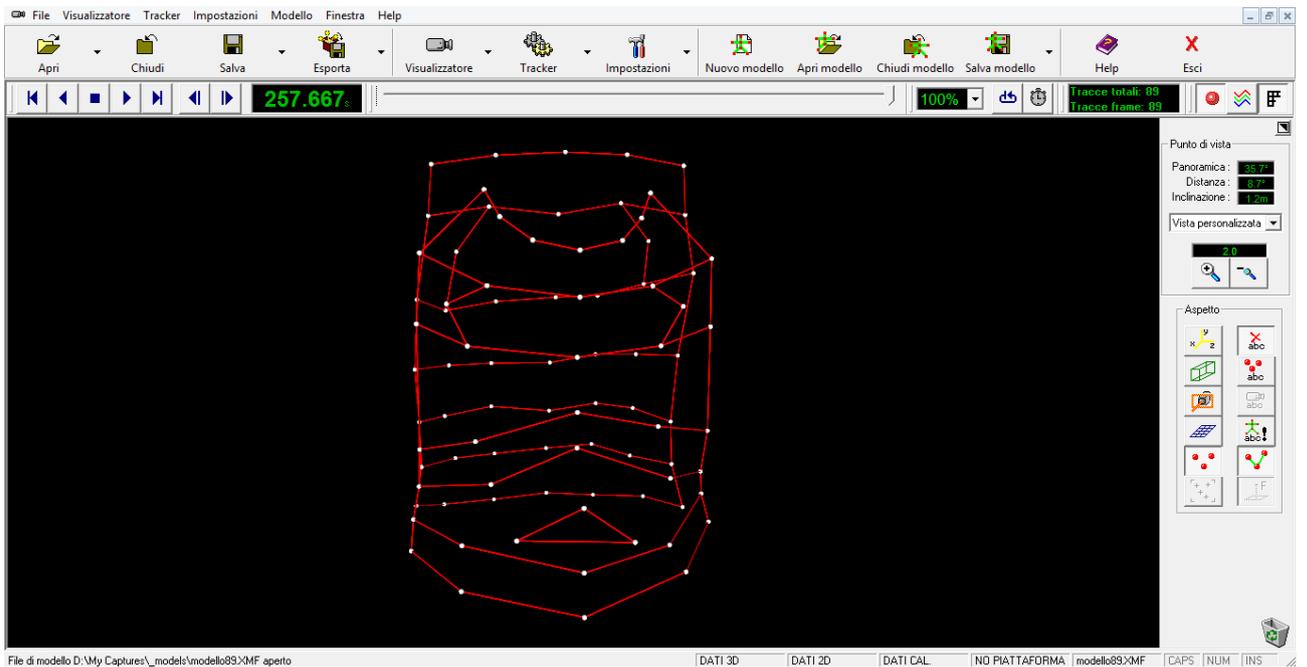


Figura 2.22 Labeling e tracking completato;
il numero delle tracce totali (89) deve essere pari al numero dei marker e quindi alle tracce del singolo frame.

Il software Diamov, basandosi sul teorema di Gauss precedentemente descritto, ha calcolato e rappresentato le curve relative alle variazioni di volume dell'intero compartimento

toracoaddominale (chest-wall, CW) ottenuta come somma dei volumi dei suoi costituenti (polmonary ribcage (RC,p), abdominal ribcage (RC,a) e abdomen (Abd)) considerando anche la suddivisione tra lato destro e sinistro.

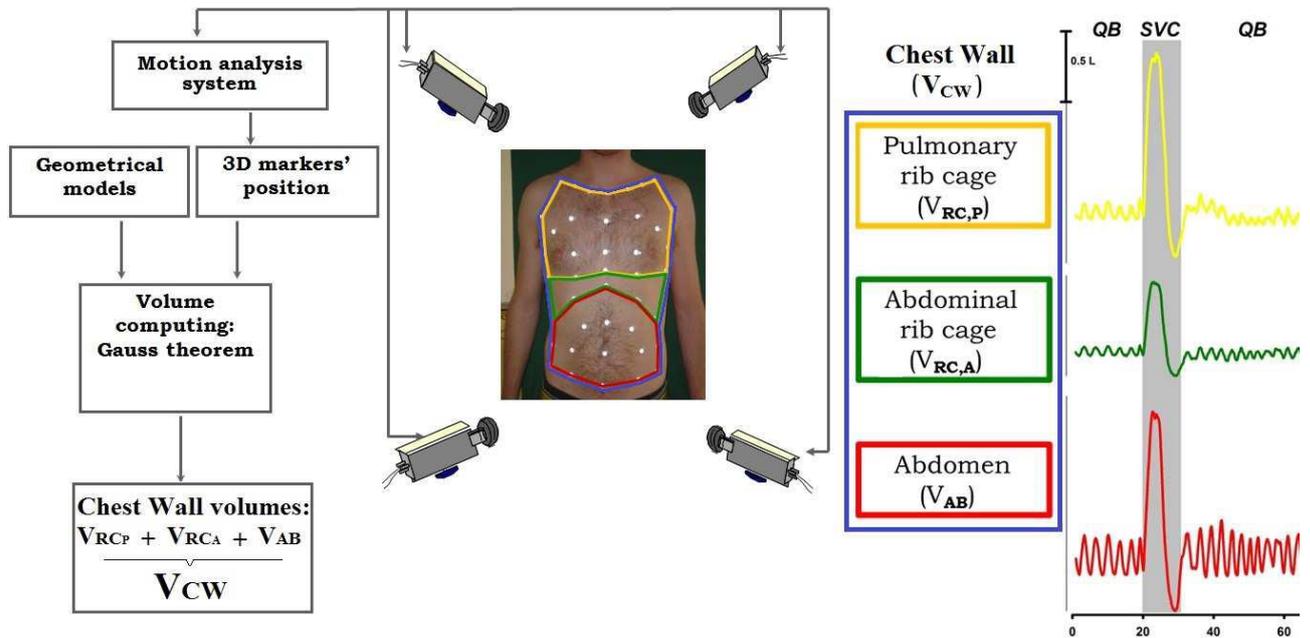


Figura 2.23 Compartimentalizzazione possibile mediante pletismografia optoelettronica

Dal software Diamov si sono selezionati specifici punti di interesse e risalire ai parametri specifici del pattern respiratorio di ogni singolo paziente. Con l'aiuto di programmi dedicati creati in MATLAB, si sono asportati questi valori in tabelle excel opportunamente organizzate.

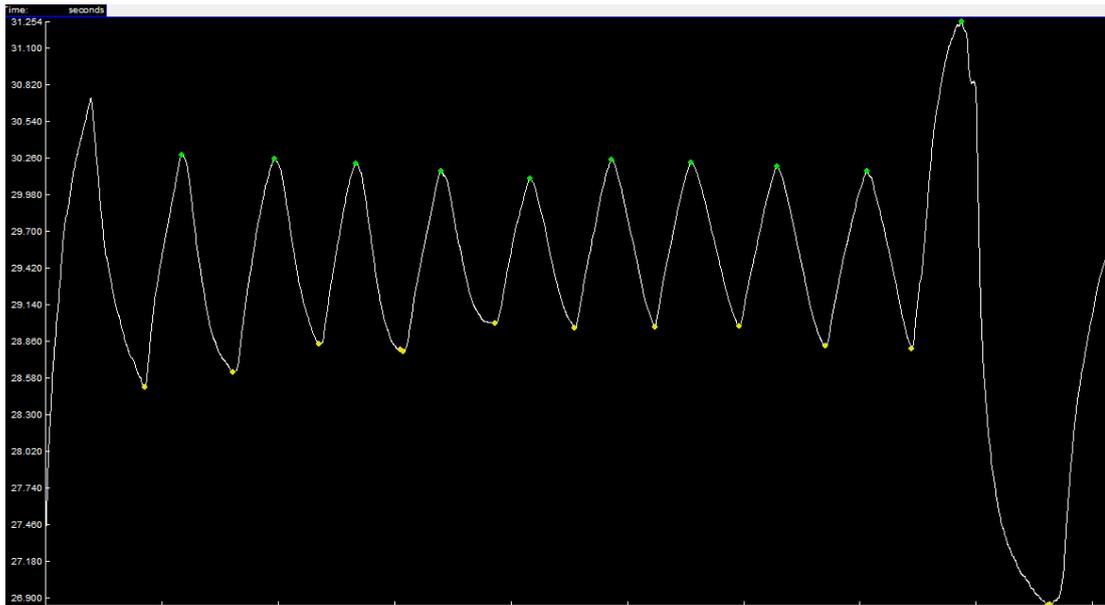


Figura 2.24 Esempio di selezione punti di interesse con il software Diamov

In riferimento ai punti di massimo e minimo è bene definire i criteri con i quali si è proceduto alla loro selezione. È fondamentale che ogni selezione inizi e finisca con un minimo.

Nel file che contiene la prima fase di respiro spontaneo e le due manovre FVC si sono selezionati i valori di massimo e minimo di un buon numero di respiri al fine di garantire un valore di riferimento della capacità funzionale residua prima della manovra di capacità vitale forzata identificata con gli ultimi tre punti selezionati che rappresentano: il punto di minimo riferito alla fine della fase di espirazione dell'ultimo respiro prima della manovra, il punto di massimo rappresentativo del massimo valore in litri raggiunto con l'inspirazione completa e un ultimo punto di minimo rappresentativo del minimo valore in litri raggiunto con l'espirazione forzata massimale completa. Delle due manovre FVC si è scelta quella con l'escursione maggiore tra fine inspirazione ed espirazione massimale della gabbia toracica totale.

Nei 3 file successivi in cui a 40 secondi di respiro spontaneo seguono una manovra di capacità vitale lenta e poi l'inizio della pedalata a carico incrementale, dopo averli ricomposti in sequenza (figura 2.25) si è scelto di selezionare i punti di massimo e minimo della manovra sempre secondo gli stessi criteri della FVC, alcuni respiri spontanei prima o dopo di questa (per avere la base-line FRC di riferimento) e i respiri degli ultimi 30 secondi antecedenti all'incremento di carico.

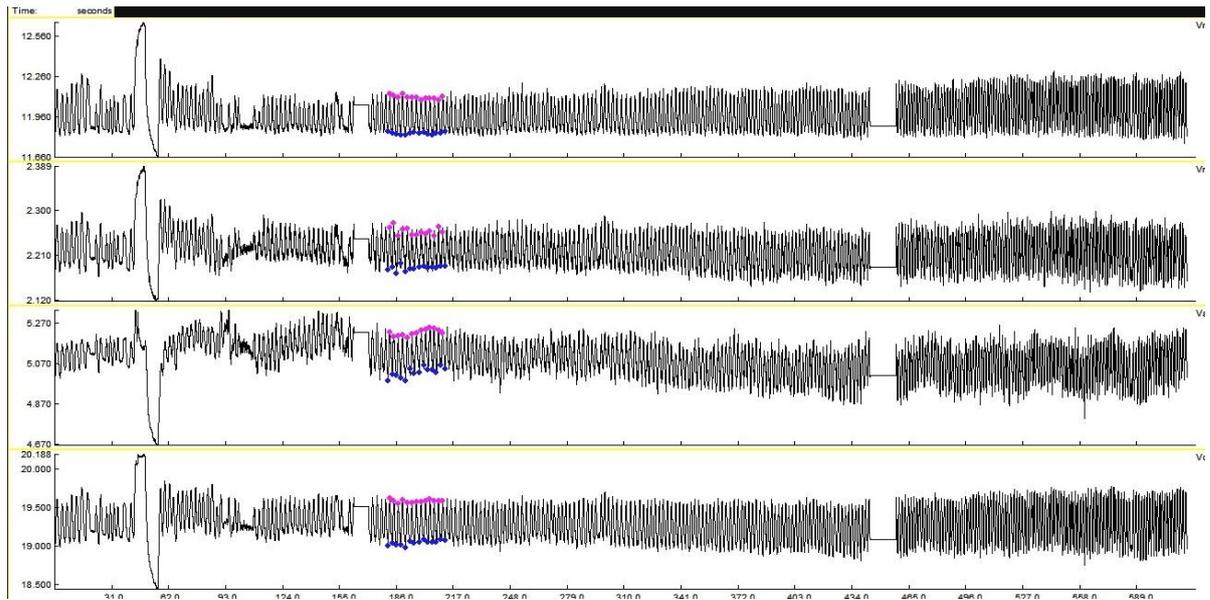


Figura 2.25 esempio di file completo rappresentativo, nell'ordine, del respiro spontaneo, dalla manovra SVC e dall'esercizio incrementale per quanto riguarda la ribcage polmonare, la ribcage addominale, l'addome e la chest-wall.

È bene specificare quali sono stati i parametri del pattern respiratorio presi in considerazione, com'è stato possibile ricavarli, e che tipo di sigla verrà associata ad ognuno di essi affinché questo possa garantire una miglior leggibilità delle pagine che seguiranno. Molte delle sigle utilizzate ricordano la terminologia standard usata nei test spirometrici legata al polmone.

Nella seguente trattazione l'utilizzo di pletismografia optoelettronica ci spinge ad utilizzare una nomenclatura simile che non deve però trarre in inganno visto e considerato che non andiamo ad esprimere valori spirometrici legati al polmone, bensì andiamo ad esprimere parametri che si riferiscono al volume occupato dall'intero sistema toracoaddominale considerato, suddiviso in compartimenti (torace e addome). I parametri valutati sono:

- RR - Frequenza respiratoria [breaths min^{-1}]: numero di atti respiratori in un dato periodo di tempo (solitamente il minuto);
- Ve - Ventilazione sistema toracoaddominale [L min^{-1}]: quantità d'aria che entra (e che esce) dal sistema toracoaddominale in un minuto. Terminologia usata con la consapevolezza che il solo polmone viene ventilato ma noi risaliremo a tale valore mediante le variazioni di volume del sistema toracoaddominale. Ovvero $V_e = \text{Tidal Volume} \cdot \text{Respiratory Rate}$;

- ΔV_x - Variazione di volume della regione specifica “x” [L]: tale valore viene espresso per l'intero sistema toracoaddominale ma anche per ciascun compartimento identificabile con la modifica del pedice “x” rispettivamente in ΔV_{CW} , ΔV_{RC} , $\Delta V_{RC,p}$, $\Delta V_{RC,a}$, ΔV_{Abd} ;
- V_{ei_x} - Volume di fine inspirazione valutato per la regione “X” specifica [L], rappresentativo del volume raggiunto dalla regione sotto analisi nell'istante di fine inspirazione. Tale valore viene espresso per l'intero sistema toracoaddominale ma anche per ciascun compartimento identificabile con la modifica del pedice “x” rispettivamente in $V_{ei_{CW}}$, $V_{ei_{RC}}$, $V_{ei_{RC,p}}$, $V_{ei_{RC,a}}$, $V_{ei_{Abd}}$;
- V_{ee_x} - Volume di fine espirazione valutato per la regione “x” specifica [L], rappresentativo del volume raggiunto dalla regione sotto analisi nell'istante di fine espirazione. Tale valore viene espresso per l'intero sistema toracoaddominale ma anche per ciascun compartimento identificabile con la modifica del pedice “X” rispettivamente in $V_{ee_{CW}}$, $V_{ee_{RC}}$, $V_{ee_{RC,p}}$, $V_{ee_{RC,a}}$, $V_{ee_{Abd}}$;
- TLC_x - Capacità totale del sistema toracoaddominale [L]: concettualmente vicino al parametro spirometrico TLC perchè anch'esso ricavato mediante una inspirazione massimale completa ma riferito al volume raggiunto dalla struttura toracoaddominale in toto TLC_{CW} o dai singoli compartimenti TLC_{RC} , $TLC_{RC,p}$, $TLC_{RC,a}$, TLC_{Abd} ;
- RV_x - Volume Residuo del sistema toracoaddominale [L]: concettualmente vicino al parametro spirometrico RV perchè anch'esso ricavato mediante un'espirazione massimale completa ma riferito al volume raggiunto dalla struttura toracoaddominale in toto RV_{CW} o dai singoli compartimenti RV_{RC} , $RV_{RC,p}$, $RV_{RC,a}$, RV_{Abd} ;
- FRC_x - Capacità Funzionale Residua del sistema toracoaddominale [L]: concettualmente vicino al parametro spirometrico FRC perchè anch'esso è ricavato andando a considerare l'istante in cui termina un'espirazione normale ma riferito al volume raggiunto dalla struttura toracoaddominale in toto FRC_{CW} o dai singoli compartimenti FRC_{RC} , $FRC_{RC,p}$, $FRC_{RC,a}$, FRC_{Abd} ;
- IC_x - Capacità Inspiratoria del sistema toracoaddominale [L]: concettualmente vicino al parametro spirometrico IC perchè anch'esso è ricavato mediante una inspirazione massimale completa a partire dall'istante di fine espirazione normale ma riferito al volume raggiunto dalla struttura toracoaddominale in toto IC_{CW} o dai singoli compartimenti IC_{RC} , $IC_{RC,p}$, $IC_{RC,a}$, IC_{Abd} ;

- ERV_x - Volume di Riserva Espiratoria del sistema toracoaddominale [L]: concettualmente vicino al parametro spirometrico ERV perchè anch'esso è ricavato mediante una espirazione massimale completa a partire dall'istante di fine espirazione normale ma riferito al volume raggiunto dalla struttura toracoaddominale in toto ERV_{cw} o dai singoli compartimenti ERV_{RC} , $ERV_{RC,p}$, $ERV_{RC,a}$, ERV_{Abd} ;
- FVC_x - Capacità Vitale Forzata del sistema toracoaddominale [L]: concettualmente vicino al parametro spirometrico FVC perchè anch'esso è ricavato (a partire dall'istante di fine espirazione normale) mediante un'inspirazione massimale completa seguita da un'espirazione massimale completa ma riferito al volume della struttura toracoaddominale in toto FVC_{cw} o dai singoli compartimenti FVC_{RC} , $FVC_{RC,p}$, $FVC_{RC,a}$, FVC_{Abd} ;

Tutti questi parametri sono ulteriormente distinguibili tra lato trattato e sano.

2.5 Linear Mixed Effects Model

Per le nostre analisi statistiche abbiamo utilizzato un approccio alternativo, il Linear Mixed Effects. Il metodo si basa sulla massima verosimiglianza, che è di uso comune in diverse applicazioni.

Questo tipo di approccio è stato introdotto dal momento che spesso nelle analisi statistiche i soggetti possono contribuire con più misure al dataset, introducendo quindi correlazione tra i dati. Le cause della correlazione sono, appunto, le misure ripetute nel tempo sullo stesso soggetto, oppure misure strettamente interconnesse in uno stesso istante di tempo. I modelli misti forniscono un approccio generale e flessibile in queste situazioni, perché permettono a diversi pattern di correlazione di essere esplicitati, a differenza dei modelli classici di misure ripetute che si limitano alla modellizzazione di strutture di varianza e covarianza generali (approccio multivariato) o sferiche (approccio univariato). Le variabili possono essere classificate essenzialmente in spiegabili o sistematiche (gli effetti fissi o le variabili explanatory) e gli errori random che rappresentano la deviazione dalla predizione, e su cui non si ha alcun tipo di controllo (ϵ). I modelli lineari classici sono modelli ad effetti fissi (fixed-effects-only) che hanno uno o più effetti fissi e un termine generale di errore “ ϵ ”. È proprio questa parte dell’approccio classico a non avere una struttura interessante, essendo solamente un termine di errore globale e generalizzato [Bodo Winter, 2014]. Nei modelli misti si possono aggiungere uno o più termini di errore agli effetti fissi, e sono proprio questi a conferire la struttura al termine “ ϵ ”, espandendo la normale regressione lineare e risolvendo in questo modo la mancanza di indipendenza statistica tra le osservazioni.

Altro aspetto importante è che i modelli classici escludono dall’analisi tutti i risultati che arrivano da un soggetto a cui manca una misura, a differenza dei modelli misti che riescono ad includerli e possono essere estesi inoltre a distribuzioni di dati non-normali.

I tipi di dati analizzabili possono essere longitudinali, misure ripetute, dati clusterizzati, multivariati e correlati.

Con il termine *longitudinali* si intende che per ogni soggetto viene effettuata la stessa misura in tempi diversi; lo scopo principale è caratterizzare il modo con cui il risultato cambia nel tempo e i predittori di tale cambiamento.

“Misure ripetute” sta a indicare che una stessa variabile essere valutato ripetutamente sotto diverse condizioni, in tempi diversi, o entrambe le cose.

I dati *clusterizzati* sono comuni nei diversi studi osservazionali di popolazioni che presentano una naturale struttura gerarchica, come gruppi di pazienti in un ospedale: è di interesse capire quali caratteristiche del soggetto e/o del gruppo di appartenenza del soggetto influenzano il risultato.

I dati sono *multivariati* quando per lo stesso soggetto vengono misurate più variabili, e usando questo tipo di modello si introduce maggiore flessibilità rispetto ai modelli tradizionali perché permette di specificare set di predittori differenti per ogni variabile osservata.

Il termine “modelli misti” si riferisce all’uso di effetti fissi e random nella stessa analisi: gli effetti fissi sono quelli di interesse primario, ci danno indicazioni sull’andamento generale medio dovuto a quella particolare condizione e sono quelli che verrebbero riutilizzati se l’esperimento venisse ripetuto; gli effetti random appartengono ad un livello più basso e sono quelli caratteristici, ad esempio, di una particolare popolazione o di un particolare soggetto (come quella popolazione o soggetto, piuttosto che un altro, influenzi il risultato finale).

Gli effetti dovuti ai soggetti sono quasi sempre random, come le città in esperimenti “multi-site”, o le classi di alunni in contesti scolastici.

L’utilizzo simultaneo di effetti fissi e random conferisce al modello una struttura gerarchica. La gerarchia sorge dal momento che possiamo pensare ad un livello per i soggetti, e ad un altro livello per le misure che riguardano un soggetto (figura 2.26); in situazioni più complicate possono esistere più livelli di gerarchia [A Cnaan, Nan M Laird, P Slasor, 1997].

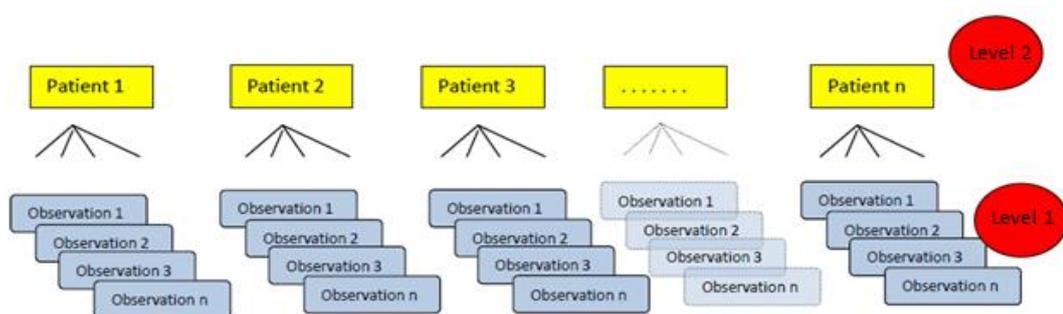


Figura 2.26 n osservazioni raggruppate per ogni paziente e doppio livello gerarchico

In un modello misto abbiamo quindi gerarchie di livelli. Nel livello più basso abbiamo le misure ripetute in uno stesso soggetto o in uno stesso gruppo se vogliamo confrontare gruppi diversi. Le misure che si riferiscono alla stessa unità del livello superiore sono tra loro correlate. La soluzione

al problema della correlazione “within-subject” è assegnare “un’intercetta” personale che rappresenta la differenza, per quel soggetto, dalla media del gruppo. In questo modo è ragionevole (ma non certo) assumere che l’errore attorno alle linee di regressioni singole di ogni soggetto sia incorrelato.

In ogni problema da analizzare, la gerarchia ha una struttura abbastanza ovvia e intuitiva, ma bisogna mettere in evidenza e specificare quali sono gli effetti fissi (explanatory variables) che influenzano la risposta media di tutti i soggetti: tra questi devono essere individuati gli effetti fissi a cui non corrisponde nessun effetto random, opposti a queglii effetti fissi influenzati dagli effetti random individuali. Nell’implementazione del modello devono essere prese alcune decisioni quali la natura della gerarchia (se non è intuitiva), quali sono gli effetti fissi e quali i random, e specificare, nel caso di più effetti random, la possibile correlazione tra questi.

Spesso infatti vengono realizzati più modelli, definendo diversi tipi di correlazione; alla fine viene scelto e affinato il migliore, ad esempio confrontando i p-values: il metodo consiste nell’implementare modelli ad ogni passo più o meno complessi, ed utilizzare i corrispondenti p-values per scegliere tra questi. Questo metodo, detto “stepwise model selection” ha molte lacune, ma è di uso comune [Verbeke G, Molenberghs G, 2009].

L’interpretazione dell’output statistico di un modello misto richiede quindi di capire le relazioni tra i diversi effetti fissi e random in termini di livelli di gerarchia.

La forma più semplice del modello misto è il modello misto lineare, implementato utilizzando la funzione *lmer* del pacchetto *lme4* o del pacchetto *lmerTest* del software statistico open-source R [Baayen R H, Davidson D J, Bates D M, 2008]. Le osservazioni devono essere clusterizzate o raggruppate per ogni soggetto. Per prima cosa bisogna quindi identificare il soggetto o il cluster di soggetti e poi le osservazioni ripetute nel soggetto o nel cluster. Nel nostro contesto utilizzeremo i soggetti, i carichi di lavoro, l’emitorace sano o trattato oppure i diversi tempi di acquisizione e le osservazioni di nostro interesse (ad esempio il volume corrente della gabbia toracica polmonare) per identificare i livelli di gerarchia. Sfruttando la possibilità che si possono aggiungere più di un effetto random agli effetti fissi, nel nostro modello abbiamo aggiunto, ad esempio, un effetto random per i soggetti che caratterizza le variazioni peculiari dovute alle differenze individuali, ed altri effetti random che verranno spiegati in seguito.

2.5.1 Sviluppo di un General Linear Mixed Model

Poniamo $i=1, \dots, N$ come indice dei soggetti nello studio e \mathbf{y}_i di dimensione n_i il vettore delle osservazioni effettuate nel medesimo soggetto. Siccome ai soggetti è permesso avere quantità diverse di osservazioni, \mathbf{y}_i può avere dimensioni differenti. Siccome il numero delle osservazioni è solitamente fisso, le cause di disuguaglianza sono dovute ai dati mancanti. Il numero totale delle informazioni di cui disponiamo è quindi $\sum_{i=1}^N n_i$. Ogni soggetto può avere anche un proprio vettore di covariate, come ad esempio il gruppo di appartenenza. Il livello delle covariate del soggetto rimane costante per tutte le misure ripetute nel soggetto, mentre il livello delle covariate delle osservazioni può variare a seconda di come le osservazioni vengono effettuate. In molti studi longitudinali il livello di covariate delle osservazioni è tipicamente il momento in cui vengono effettuate. A volte una variabile può comparire come covariata ad entrambi i livelli, come ad esempio quando i soggetti sono misurati in età iniziali differenti, e sia l'età corrente che l'età di inizio possono apparire come predittori nel modello [Laird N M, Donnelly C, Ware J H, 1992].

La distinzione tra il livello delle osservazioni e dei soggetti è importante perché solitamente guida la formulazione del modello e determina in gran parte la quantità di informazioni disponibili nel dataset necessaria a stimare gli effetti delle singole variabili. Le osservazioni ripetute nello stesso soggetto sono assunte essere positivamente correlate: ciò implica che gli effetti delle variabili within-subject (o livello delle osservazioni) sono stimati con più precisione degli effetti delle variabili between-subject, questo perché la varianza si riduce quando le osservazioni sono positivamente correlate. Questo è principio base dello “splin-plot” design, in cui il fattore “whole plot” (o between-subject) è stimato con meno precisione del fattore “subplot” (o within-subject). In contesti di studi longitudinali, l'andamento nel tempo e l'effetto delle variabili del livello dei soggetti nel tempo sono gli effetti che vengono stimati con più precisione. Negli esperimenti classici con dati completi le covariate variano within-subject (livello delle osservazioni) o between-subject, ma non in entrambi i modi: ad esempio, se ogni paziente avesse partecipato a ciascuna delle tre acquisizioni, il fattore tempo sarebbe variato nel paziente ma non tra i pazienti, dal momento che ogni paziente avrebbe avuto lo stesso vettore per i valori del tempo.

Formulando un modello a due livelli, sia \mathbf{Z}_i la matrice di dimensione $n_i \times q$ delle covariate del livello osservazioni per il soggetto i -simo. Tipicamente la prima colonna è un vettore di “1”, ma il resto delle colonne è variabile (livello delle covariate osservazionali). Non è necessario che i valori varino entro ogni soggetto, il che significa che \mathbf{Z}_i non ha rango massimo per alcuni individui, ed è ortogonale solo per i soggetti di cui si dispongono tutte le acquisizioni.

Nel primo livello (observational level) il modello di regressione è dato da:

$$y_{ij} = z_{ij}\beta_i + e_{ij}, \quad i = 1, \dots, N$$

dove β_i rappresenta il vettore di dimensione q dei coefficienti di regressione per il soggetto i -esimo, rappresentandone quindi le sue caratteristiche; z_{ij} è la j -sima riga di \mathbf{Z}_i ed e_{ij} è un termine di errore a media nulla, assunto indipendente con varianza σ^2 . Nel secondo livello di regressione (livello dei soggetti), β_i rappresenta N vettori random di dimensione q , cioè il termine dei coefficienti di regressione random.

La loro media dipende dalle caratteristiche del soggetto. Detto \mathbf{a}_{ik} il vettore delle caratteristiche del livello dei soggetti che influisce sulla media del k -simo coefficiente, per modellizzare il secondo livello di regressione si assume che i coefficienti di β_i siano indipendentemente distribuiti con

$$E(\beta_i) = \mathbf{A}_i \boldsymbol{\alpha}$$

$$\text{in cui } \mathbf{A}_i = \begin{bmatrix} \mathbf{a}_{1i}^T & \cdots & \mathbf{0} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{0} & \cdots & \mathbf{a}_{qi}^T \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\alpha}^T = (\alpha_1^T, \dots, \alpha_q^T).$$

I vettori $\boldsymbol{\alpha}_k$ contengono i parametri di regressione, di varia lunghezza a seconda del numero di covariate (in \mathbf{a}_{ik}) del livello soggetti che influenza la media del k -simo coefficiente.

Assumiamo inoltre:

$$\text{var}(\beta_i) = \mathbf{D}.$$

La matrice \mathbf{D} modellizza la varianza between-subject, mentre il σ^2 del livello uno modellizza la varianza within-subject (livello delle osservazioni). Gli elementi sulla diagonale di \mathbf{D} (matrice avente dimensioni $q \times q$) dicono quanto i coefficienti di regressione (i β_i) variano da soggetto a soggetto.

Avendo specificato un modello lineare per il suo valor medio, è conveniente esprimere β_i come:

$$\beta_i = \mathbf{A}_i \boldsymbol{\alpha} + \mathbf{b}_i$$

in cui $\mathbf{A}_i \boldsymbol{\alpha}$ sono stati definiti sopra e i \mathbf{b}_i sono indipendenti e identicamente distribuiti, a valor medio nullo e varianza \mathbf{D} . Ogni \mathbf{b}_i può essere visto come la deviazione random dell' i -simo soggetto dalla media ($\mathbf{A}_i \boldsymbol{\alpha}$).

Riscrivendo la prima equazione in notazione matriciale si ottiene:

$$y_i = \mathbf{Z}_i \boldsymbol{\beta}_i + \mathbf{e}_i$$

in cui sviluppando $\boldsymbol{\beta}_i$:

$$y_i = \mathbf{Z}_i \mathbf{A}_i \boldsymbol{\alpha} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \mathbf{e}_i,$$

$$E(y_i) = \mathbf{Z}_i \mathbf{A}_i \boldsymbol{\alpha}$$

e

$$\text{var}(y_i) = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i.$$

Quando si combinano le due regressioni in un singolo modello, si hanno due tipi di parametri di regressione, $\boldsymbol{\alpha}$ e N vettori \mathbf{b}_i (ci sono N soggetti con N \mathbf{b}_i diversi). Il parametro $\boldsymbol{\alpha}$ rappresenta l'effetto fisso mentre i \mathbf{b}_i sono gli effetti o coefficienti random, e siccome hanno media nulla possono essere visti come termine di errore.

La struttura della design matrix per gli effetti fissi nel modello implica che ogni variabile del livello delle osservazioni deve essere specificata come effetto random se deve essere inclusa nel modello. Questo può risultare in una modellizzazione difficile in situazioni in cui ci sono diversi livelli di osservazioni. Un modo per ovviare a questa situazione è forzare le componenti di \mathbf{D} a zero, oppure si rende il modello più flessibile sostituendo $\mathbf{Z}_i \mathbf{A}_i$ con una matrice di design \mathbf{X}_i e scrivere

$$y_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\alpha} + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \mathbf{e}_i$$

con cui viene definito il “general linear mixed model”. Con il termine “general” si vuole enfatizzare che \mathbf{X}_i , \mathbf{Z}_i e \mathbf{R}_i possono essere più generiche; altre versioni del modello pongono restrizioni in una o più di queste matrici. Il modello ha due tipi di termine di errore: i \mathbf{b}_i che sono gli effetti random dei soggetti e gli \mathbf{e}_i che sono i termini di errore del livello delle osservazioni. Nel modello generale assumiamo solamente che i \mathbf{b}_i e gli \mathbf{e}_i siano indipendentemente distribuiti a valor medio nullo e varianza rispettivamente \mathbf{D} ed \mathbf{R}_i , implicando quindi che

$$E(y_i) = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\alpha}$$

e che

$$\text{var}(y_i) = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i.$$

Sotto l'ipotesi che \mathbf{b}_i ed \mathbf{e}_i siano indipendentemente distribuiti, si passa alla stima dei parametri tramite massima verosimiglianza (maximum likelihood – ML). I parametri di varianza e covarianza possono essere anche calcolati utilizzando la massima verosimiglianza ristretta (Restricted Maximum Likelihood – REML), che consiste nella massimizzazione della verosimiglianza delle differenze degli errori, invece dell'intero insieme di dati.

La stima di massima verosimiglianza di $\boldsymbol{\alpha}$ è data da:

$$\hat{\boldsymbol{\alpha}} = (\sum \mathbf{X}_i^T \hat{\mathbf{V}}_i^{-1} \mathbf{X}_i) \sum \mathbf{X}_i^T \hat{\mathbf{V}}_i^{-1} \mathbf{y}_i$$

in cui

$$\mathbf{V}_i = \text{var}(\mathbf{y}_i) = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{R}_i$$

e $\hat{\mathbf{V}}_i$ è \mathbf{V}_i con \mathbf{D} ed \mathbf{R}_i sostituiti dai loro ML stimatori.

Selezionare un modello significa specificare una matrice design per ogni soggetto, \mathbf{X}_i , gli effetti random (\mathbf{Z}_i) e le strutture di varianza e covarianza per \mathbf{e}_i e \mathbf{R}_i . In molti casi i parametri medi $\boldsymbol{\alpha}$ sono quelli di maggiore interesse e gli effetti random e le strutture di correlazione sono solo viste come quantità superflue. Anche in questo caso però è importante modellizzare accuratamente la varianza di \mathbf{y}_i poiché influenza sia l'efficienza della stima di $\boldsymbol{\alpha}$ che la sua varianza.

Poiché $E(\mathbf{y}_i) = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\alpha}$, i valori medi sono determinati interamente dalla matrice design \mathbf{X}_i , che può includere qualsiasi combinazione di covariate del livello soggetti e osservazioni. La matrice \mathbf{Z}_i specifica l'organizzazione degli effetti random; deve contenere solamente covariate del livello osservazioni oltre un'intercetta, e a differenza di \mathbf{X}_i che influisce sulla media, ha effetti soltanto sulla varianza. Infatti, è possibile non specificare alcun effetto random ($\mathbf{Z}_i = 0$) ed avere ancora $E(\mathbf{y}_i) = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\alpha}$, ma in questo caso $\text{var}(\mathbf{y}_i) = \mathbf{R}_i$. Quindi, in molti casi l'uso di effetti random può essere visto come uno strumento per modellizzare strutture di correlazione. Un metodo comune è porre $\mathbf{R}_i = \sigma^2 \mathbf{I}$ ed utilizzare gli effetti random per conferire la struttura addizionale a \mathbf{V}_i ed è in questo modo si introduce l'indipendenza tra le osservazioni between-subject [Mc Cullagh P, Nelder JA, 1989].

2.5.2 Applicazione del modello

Il concetto coinvolto in un linear mixed effects model è più chiaro da capire con un esempio, utilizzando parte dei dati analizzati nel nostro progetto.

Assumiamo un dataset esemplificativo composto da 11 pazienti O01, O02, O03...O11, ciascuno valutato per i volumi correnti della gabbia toracica polmonare destra e sinistra ai diversi carichi di lavoro, partendo dal QB (quiet breathing) fino ad arrivare al carico massimo.

I codici con cui sono identificati i pazienti sono etichette e non hanno alcun significato numerico.

Gli effetti random e gli effetti fissi sono mostrati nella tabella in figura 2.27.

Pazienti	Workload	Side	Vrc,p	Fixed-int (side)	Untreated	Fixed-int(workload)	int(side workload)	int (pazienti)	Vrc,p LME	Residuo
O04	QB	treated	0.059	0.078	0.000	-0.010	0.000	0.014	0.081	-0.023
O04	0%Wmax	treated	0.098	0.078	0.000	0.000	0.000	0.014	0.091	0.007
O04	20%Wmax	treated	0.102	0.078	0.000	0.011	0.000	0.014	0.102	0.000
O04	40%Wmax	treated	0.120	0.078	0.000	0.026	0.000	0.014	0.117	0.003
O04	60%Wmax	treated	0.148	0.078	0.000	0.055	0.000	0.014	0.147	0.002
O04	80%Wmax	treated	0.150	0.078	0.000	0.068	0.000	0.014	0.159	-0.009
O04	100%Wmax	treated	0.150	0.078	0.000	0.067	0.000	0.014	0.158	-0.008
O04	QB	untreated	0.110	0.078	0.058	-0.010	-0.006	0.014	0.133	-0.023
O04	0%Wmax	untreated	0.152	0.078	0.058	0.000	-0.005	0.014	0.144	0.008
O04	20%Wmax	untreated	0.147	0.078	0.058	0.011	-0.004	0.014	0.155	-0.008
O04	40%Wmax	untreated	0.183	0.078	0.058	0.026	0.002	0.014	0.177	0.006
O04	60%Wmax	untreated	0.230	0.078	0.058	0.055	0.004	0.014	0.209	0.022
O04	80%Wmax	untreated	0.239	0.078	0.058	0.068	0.006	0.014	0.222	0.016
O04	100%Wmax	untreated	0.250	0.078	0.058	0.067	0.008	0.014	0.223	0.027
O05	QB	treated	0.056	0.078	0.000	-0.010	0.000	-0.009	0.059	-0.002
O05	0%Wmax	treated	0.085	0.078	0.000	0.000	0.000	-0.009	0.069	0.016
O05	20%Wmax	treated	0.106	0.078	0.000	0.011	0.000	-0.009	0.079	0.026
O05	40%Wmax	treated	0.124	0.078	0.000	0.026	0.000	-0.009	0.094	0.030
O05	60%Wmax	treated	0.153	0.078	0.000	0.055	0.000	-0.009	0.124	0.029
O05	80%Wmax	treated	0.163	0.078	0.000	0.068	0.000	-0.009	0.136	0.027
O05	100%Wmax	treated	0.163	0.078	0.000	0.067	0.000	-0.009	0.135	0.028
O05	QB	untreated	0.096	0.078	0.058	-0.010	-0.006	-0.009	0.111	-0.014
O05	0%Wmax	untreated	0.097	0.078	0.058	0.000	-0.005	-0.009	0.122	-0.025
O05	20%Wmax	untreated	0.118	0.078	0.058	0.011	-0.004	-0.009	0.133	-0.015
O05	40%Wmax	untreated	0.134	0.078	0.058	0.026	0.002	-0.009	0.154	-0.020
O05	60%Wmax	untreated	0.172	0.078	0.058	0.055	0.004	-0.009	0.186	-0.014
O05	80%Wmax	untreated	0.170	0.078	0.058	0.068	0.006	-0.009	0.200	-0.030
O05	100%Wmax	untreated	0.182	0.078	0.058	0.067	0.008	-0.009	0.201	-0.019

Figura 2.27 Porzione di dataset (pazienti O04 e O05) e differenze dovute agli effetti fisse e random.

La tabella è organizzata in tre sezioni: la più a sinistra contiene i codici identificativi dei pazienti, i carichi di lavoro (in frazioni del vattaggio massimo), l'emitorace interessato (trattato o non trattato), e il volume corrente misurato per ogni combinazione di paziente, carico di lavoro ed emitorace. Questa prima parte rappresenta i dati disponibili. Le restanti sezioni contengono gli effetti che il lato trattato o non trattato hanno sulla variabile di interesse (Vrc,p). La sezione centrale contiene gli "effetti fissi" che in questo caso sono due, il lato e il carico di lavoro: l'intercetta o valore medio (che è la stessa per ogni osservazione) calcolata allo 0% del carico tra i lati trattati e la differenza da

porre all'intercetta per passare da lato trattato a non trattato (circa 60 ml di aria in più per il lato non trattato in media) e gli aggiustamenti per passare ai diversi carichi di lavoro. Il carico di lavoro di riferimento al quale verranno aggiunte le differenze ai vari carichi è lo 0% del valore massimo (infatti in corrispondenza di tale carico troviamo in tabella uno 0). La sezione più a destra contiene gli effetti random del modello: sotto la colonna (side|workload) è riportata la differenza tra l'espansione media del lato non trattato a quel carico rispetto alla differenza media di espansione generale (0.058ml) e sotto la colonna "int(pazienti)" la deviazione rispetto agli effetti fissi specifica per ogni paziente che esplicita quanto diversamente si espande la gabbia toracica nei diversi pazienti.

Di seguito è riportata l'espressione per il calcolo del volume corrente del lato trattato del paziente O04 durante quiet breathing (QB):

$$V_{rc,p\ O02\ treated@QB|LME} = 0.078 + 0 - 0.010 + 0 + 0.014$$

Per il lato non trattato invece risulta:

$$V_{rc,p\ O02\ untreated@QB|LME} = 0.078 + 0.058 - 0.010 - 0.006 + 0.014,$$

e così via per ogni combinazione di paziente, lato, e carico di lavoro, componendo quindi le somme per ogni riga della tabella.

Il fatto che le somme diverse da 0 si trovino nell'espressione del calcolo per il lato non trattato, deriva semplicemente da una convenzione adottata dal modello di calcolare l'intercetta primaria per il fixed effect che compare prima in ordine alfabetico, "treated", e quindi di calcolare l'aggiustamento per il fixed effect "untreated".

L'ultima colonna contiene il rumore residuo, ovvero la differenza tra il volume misurato e il volume calcolato dal modello.

Il data set è esprimibile come: $\mathbf{y}_{ij} = \mathbf{Q}_{ij}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{W}\mathbf{w}_j + \mathbf{T}\mathbf{t}_j + \mathbf{S}\mathbf{s}_i + \mathbf{e}_{ij}$.

Il vettore \mathbf{y}_{ij} rappresenta il tidal volume del paziente i-esimo applicando il carico j-esimo. Nel nostro caso ogni vettore \mathbf{y}_{ij} si riferisce ai due tidal volume, quello del lato trattato e non. \mathbf{Q}_{ij} è la "design matrix", composta da una colonna di 1 e seguita dalla colonna che rappresenta il fattore di correzione.

Per ogni combinazione di pazienti e carichi di lavoro la design matrix è, nel nostro caso:

$$\mathbf{Q}_{ij} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

ed è la stessa per ogni paziente e carico.

La design matrix è moltiplicata per il vettore dei coefficienti della popolazione, β .

$$\beta = \begin{bmatrix} 0.078 \\ 0.058 \end{bmatrix}$$

dove 0.078 è la media dei tidal volume del lato trattato (intercetta) allo 0% del carico e 0.058 è il valore da sommare a 0.106 per passare al lato non trattato.

Il risultato di questa moltiplicazione è un vettore che ancora è identico per ogni combinazione di paziente e carico di lavoro e che ha come componenti la media rispettivamente di lato trattato e non trattato.

$$Q_{ij}\beta = \begin{bmatrix} 0.078 \\ 0.136 \end{bmatrix}$$

Questo vettore rappresenta la migliore stima dei tidal volume per soggetti non analizzati allo 0% del carico.

W_j è un vettore colonna unitario composto da 2 elementi, w_j è invece uno scalare specifico per ogni carico di lavoro ($j=Qb, 0\%, \dots, 100\%$). Varia quindi per ogni carico applicato ed è uguale per ogni paziente. Ad esempio, per il QB:

$$W, w_{QB} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} (-0.010)$$

Gli altri termini dell'equazione servono a rendere più specifico il calcolo della variabile di interesse per ogni soggetto e carico di lavoro analizzati.

T è una matrice strutturata come Q_{ij} ed è moltiplicata per un vettore colonna t_{ij} che contiene la differenza dell'espansione del lato non trattato a ogni carico rispetto alla media generale (colonna (side | workload) della tabella). Ad esempio, sempre in riferimento al respiro spontaneo:

$$Tt_{QB} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ -0.006 \end{bmatrix}$$

Il vettore \mathbf{S} è in questo caso una copia del vettore \mathbf{W} ed è moltiplicato per uno scalare s_i che specifica per ogni soggetto i -esimo la correzione da applicare all'intercetta. Esiste quindi uno scalare s_i per ogni paziente ed è uguale ad ogni carico, dualmente allo scalare w_j . Ad esempio, per il paziente O04:

$$\mathbf{S}_{s_{O04}} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} (-0.014)$$

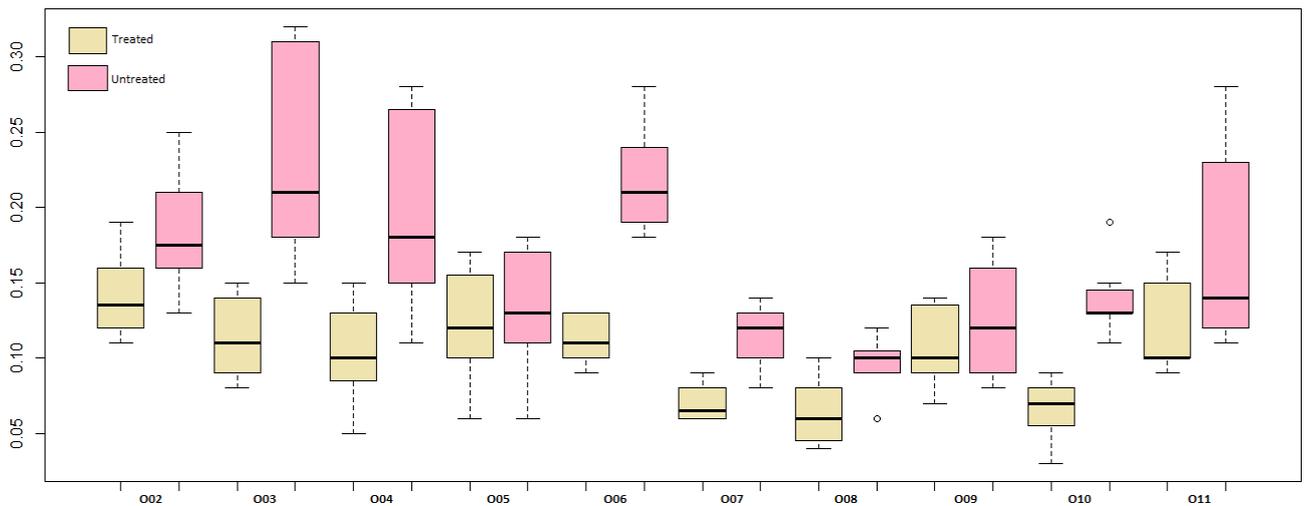


Figura 2.28 Boxplot che raffigura il volume corrente del lato trattato al variare dei pazienti

Le design matrix degli effetti fissi \mathbf{Q}_{ij} e \mathbf{W}_{ij} e i vettori $\boldsymbol{\beta}$ e \mathbf{w}_j corrispondono rispettivamente alla matrice \mathbf{X}_{ij} e al vettore $\boldsymbol{\alpha}$ della trattazione teorica; la matrice \mathbf{T} ed \mathbf{S} corrispondono alla matrice \mathbf{Z} sopra descritta, in questo caso sotto forma di vettore; gli effetti random \mathbf{t} ed \mathbf{s} corrispondono a \mathbf{b} , riconducendosi alla formulazione generale.

Il modello è stato implementato con R, un software di statistica open-source (R development core team, 2007). Il pacchetto utilizzato, *lme4* [Bates,2005; Bates & Sarkar, 2007] offre gli algoritmi necessari alla stima dei parametri [West et al.,2007:14].

I dati di input devono essere dati in pasto al software in “long format”, semplicemente in un ASCII text file, separati da virgole come nel seguente esempio:

pazienti,	workload,	side,	accesso,	Vrcp
O04,	00aQB,	treated,	open,	0.05
O05,	00aQB,	treated,	open,	0.06
O04,	0%_Wmax,	treated,	open,	0.10

O05,	0%_Wmax,	treated,	open,	0.09
O04,	20%_Wmax,	treated,	open,	0.11
O05,	20%_Wmax,	treated,	open,	0.11
O04,	40%_Wmax,	treated,	open,	0.07
O05,	40%_Wmax,	treated,	open,	0.12
O04,	60%_Wmax,	treated,	open,	0.15
O05,	60%_Wmax,	treated,	open,	0.15
O04,	80%_Wmax,	treated,	open,	0.15
O05,	80%_Wmax,	treated,	open,	0.16
O04,	Wmax,	treated,	open,	0.10
O05,	Wmax,	treated,	open,	0.17
O04,	00aQB,	untreated,	open,	0.11
O05,	00aQB,	untreated,	open,	0.06
O04,	0%_Wmax,	untreated,	open,	0.15
O05,	0%_Wmax,	untreated,	open,	0.10
O04,	20%_Wmax,	untreated,	open,	0.15
O05,	20%_Wmax,	untreated,	open,	0.12
O04,	40%_Wmax,	untreated,	open,	0.18
O05,	40%_Wmax,	untreated,	open,	0.13
O04,	60%_Wmax,	untreated,	open,	0.26
O05,	60%_Wmax,	untreated,	open,	0.17
O04,	80%_Wmax,	untreated,	open,	0.27
O05,	80%_Wmax,	untreated,	open,	0.17
O04,	Wmax,	untreated,	open,	0.28
O05,	Wmax,	untreated,	open,	0.18

Eventuali osservazioni mancanti, come già detto non porteranno all'esclusione di quel soggetto dalla statistica.

L'esempio sopra descritto ha avuto come input per l'elaborazione del modello in R la seguente dicitura:

$V_{rcp} \sim \text{side} + \text{workload} + (\text{side} | \text{workload}) + (1 | \text{pazienti})$, in cui "side" e "workload" sono gli effetti fissi mentre "side | workload" e "(1 | pazienti)" gli elementi random.

La variabile dipendente, "Vrcp", compare a sinistra dell'operatore tilde (~), che è letto come "è funzione di". Gli effetti fissi sono specificati subito a destra della tilde.

Ogni paziente fornisce molteplici osservazioni, che quindi non possono essere considerate indipendenti tra di loro: ogni persona ha conformazioni diverse, a cui corrispondono volumi polmonari totali e dei vari compartimenti differenti. Queste differenze individuali sono

modellizzate specificando l'intercetta random per i pazienti (1 |pazienti): questa notazione indica che è stato introdotto un aggiustamento in riferimento ad ogni soggetto.

Di seguito si trova il report del modello sopra descritto.

```
> summary(rcptlopen.model)
Linear mixed model fit by maximum likelihood ['lmerMod']
Formula: Vrcp ~ side + workload + (side | workload) + (1 | pazienti)
Data: rcptlopen

      AIC      BIC   logLik deviance df.resid
-465.9   -429.0    245.9   -491.9     113

Scaled residuals:
   Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.6173 -0.7690  0.0222  0.5987  3.3007

Random effects:
 Groups   Name                Variance Std.Dev. Corr
pazienti (Intercept)    9.690e-04 0.031128
workload (Intercept)    2.330e-05 0.004827
          side\tuntreated 9.318e-05 0.009653 -1.00
Residual                9.392e-04 0.030646
Number of obs: 126, groups:  pazienti, 10; workload, 7

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)    0.077273   0.012438   6.213
side\tuntreated  0.058454   0.006586   8.876
workload\t00aQB -0.010000   0.009691  -1.032
workload\t020%_Wmax 0.010500   0.009691   1.083
workload\t040%_Wmax 0.025500   0.009691   2.631
workload\t060%_Wmax 0.055357   0.010015   5.528
workload\t080%_Wmax 0.067677   0.010393   6.512
workload\tWmax    0.066566   0.011428   5.825
```

Figura 2.29 Report del modello LME creato

Per prima cosa l'output riporta che il modello è stato fittato utilizzando la massima verosimiglianza "maximum likelihood", che tenta di cercare i parametri che, visti i dati e la scelta del modello, fanno in modo che i valori calcolati siano il più simili possibili ai valori osservati. Procedo poi ripetendo la specifica del modello seguita da alcuni elementi di statistica generale, come le informazioni derivanti dal criterio di Akaike, il log-Likelihood etc. che riguardano la bontà del fitting. In seguito si trova il report dei random effects: vengono elencati seguiti dalla loro varianza dalla deviazione standard e correlazione.

La sotto-tabella degli effetti fissi mostra il valore medio del lato trattato e la differenza per passare a lato non trattato, e per ciascuno di questi coefficienti viene elencato l'errore standard e il t-statistico.

Il set di parametri stimanti dal modello comprende i coefficienti per gli effetti fissi da una parte e le deviazioni standard e i coefficienti di correlazione per gli effetti random dall'altra. I valori individuali delle intercette specifiche sono calcolati una volta stimati i parametri degli effetti random (riportati nel sommario) e, formalmente questi aggiustamenti, noti come Best Linear Unbiased Predictors (BLUPS), non sono parametri del modello. Possono essere visualizzati in R e in seguito vi è l'output:

```
> coef(rcptloopen.model)
Spazienti
      (Intercept) side\tuntreated workload\t00aQB workload\t020%_Wmax workload\t040%_Wmax workload\t060%_Wmax workload\t080%_Wmax workload\tWmax
002 0.10610501   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
003 0.12397484   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
004 0.09115463   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
005 0.06844139   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
006 0.10841817   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
007 0.05898816   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
008 0.02368296   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
009 0.05842085   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
010 0.04506012   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
011 0.08848248   0.05845428        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579

Sworkload
      (Intercept) side\tuntreated workload\t00aQB workload\t020%_Wmax workload\t040%_Wmax workload\t060%_Wmax workload\t080%_Wmax workload\tWmax
\t0%_Wmax      0.08049829   0.05200341        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
\t00aQB         0.08049829   0.05200341        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
\t020%_Wmax     0.07966932   0.05366137        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
\t040%_Wmax     0.07635341   0.06029319        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
\t060%_Wmax     0.07549097   0.06201806        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
\t080%_Wmax     0.07474485   0.06351031        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
\tWmax          0.07365490   0.06569019        -0.01         0.0105         0.0255         0.05535725         0.06767716         0.06656579
```

Figura 2.30 Coefficienti del modello LME.

2.5.2.1 Significatività statistica

I p-values per i modelli misti non sono così semplici come per i modelli classici. Ci sono molti approcci e molte discussioni a riguardo su quale sia il migliore. Nel nostro caso, per ottenerlo, è stato utilizzato un “Likelihood Ratio Test”; per verosimiglianza si intende la probabilità di trovare i dati presenti nel dataset, dato il modello. La logica di questo principio consiste quindi nel comparare la verosimiglianza del modello con il fattore di interesse, e il modello senza quest’ultimo (o modello nullo) ed effettuare il “Likelihood Ratio Test” utilizzando la funzione *anova()*, a cui vengono passati come argomenti i due modelli da confrontare.

Il modello nullo è quindi uguale al modello originale, senza l’effetto principale che si vuole confrontare, in questo caso “side”:

$$V_{rcp} \sim \text{workload} + (\text{side} | \text{workload}) + (1 | \text{pazienti}).$$

L'output risultante è il seguente:

```
          Df      AIC      BIC logLik deviance  Chisq Chi Df Pr(>Chisq)
rcpOPENT1.null    9 -396.55 -371.02 207.28  -414.55
rcpOPENT1.model  10 -471.44 -443.07 245.72  -491.44 76.888      1 0.0005525 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figura 2.31 Significatività statistica

I tre asterischi di fianco al p-value indicano (da legenda) significatività statistica che va letta come: “l'emitorace trattato influenza il volume della gabbia toracica polmonare corrispondente ($\chi^2(1)=76.88$, $p=0.00055$), diminuendolo di 0.0577 ± 0.005 (standard error)...rispetto a quello sano”.

2.5.3 Criticità del modello

Operando in questo modo, però, non è stato possibile effettuare quella che è l'analisi delle interazioni, ovvero identificare nello specifico per quali carichi di lavoro, effettivamente, i due emitoraci presentassero diversità statisticamente significative, poiché il p-value finora trovato si riferisce all'andamento globale.

Per ovviare a questo problema abbiamo fatto ricorso ad un'altra libreria di R “lmerTest”, calcolato, nel caso dell'esempio la differenza tra lato trattato e non trattato per ogni paziente e per ogni carico di lavoro e verificato per quali carichi di lavoro la loro differenza fosse significativamente diversa da 0.

Il modello implementato è stato il seguente:

$\text{delta} \sim -1 + \text{workload} + (1 \mid \text{pazienti})$

Come già detto, “delta” rappresenta la differenza con segno tra i due emitoraci. Come effetto fisso compare soltanto “workload”, e rimane l'effetto random dovuto alle differenze peculiari soggettive (1 | pazienti).

Il -1 appena a destra dell'operatore tilde, sta ad indicare la creazione di un modello senza intercetta ad un carico di riferimento e quindi senza relative differenze ai vari carichi, ma calcolando la differenza media tra i due emitoraci ad ogni carico.

Il report ricavato è riportato in figura 2.32.

```

> summary(deltaRcpOpenT1.model)
Linear mixed model fit by maximum likelihood t-tests use Satterthwaite
approximations to degrees of freedom [lmerMod]
Formula: delta ~ -1 + workload + (1 | pazienti)
Data: deltaRcpOpenT1

      AIC      BIC  logLik deviance df.resid
-239.9  -220.6   129.0  -257.9     54

Scaled residuals:
      Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.77112 -0.66087 -0.00652  0.60903  2.75934

Random effects:
 Groups Name      Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.0014039 0.03747
Residual              0.0006374 0.02525
Number of obs: 63, groups:  pazienti, 10

Fixed effects:
              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
workload\t00%_Wmax -0.03900    0.01429 17.82200  -2.730 0.013842 *
workload\t000QB   -0.03900    0.01429 17.82200  -2.730 0.013842 *
workload\t020%_Wmax -0.04400    0.01429 17.82200  -3.080 0.006517 **
workload\t040%_Wmax -0.05700    0.01429 17.82200  -3.989 0.000874 ***
workload\t060%_Wmax -0.07114    0.01459 19.17600  -4.876 0.000102 ***
workload\t080%_Wmax -0.08430    0.01494 20.84300  -5.641 1.38e-05 ***
workload\tWmax     -0.10477    0.01594 25.79100  -6.575 5.92e-07 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Figura 2.32 Report del modello LME creato importando la libreria “lmerTest”.

Sotto la colonna “Estimate” vi è la differenza media tra i due emitoraci ad ogni carico, e non calcolata rispetto ad un carico di riferimento, seguita dallo standard-error e da altri parametri, l'ultimo dei quali è il p-value oggetto di interesse, che indica quanto effettivamente la media delle differenze stimata ad ogni carico sia diversa da zero.

Il modello appena descritto presenta dei limiti. Infatti, nel caso di confronto dello stesso parametro tra 2 time-point diversi, per calcolare le differenze si sono dovuti creare dati necessariamente accoppiati, dovendo quindi eliminare dall'analisi la stessa osservazione presente in un time-point ed assente in un altro, poiché non tutti i pazienti hanno raggiunto il massimo carico prefissato in tutte le acquisizioni, riducendo quindi le informazioni disponibili nel dataset.

In conclusione, quindi, ci siamo serviti del primo modello descritto per valutare gli andamenti dei parametri e valutare se esistessero differenze statisticamente significative, e se ciò era verificato, abbiamo implementato il secondo modello per effettuare l'analisi delle interazioni ai vari carichi.

Capitolo 3

Risultati

3.1 Caratteristiche dei pazienti

Nello studio sono rientrati 56 pazienti, afferenti all'Unità Operativa di Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano che avevano ricevuto diagnosi di tumore del polmone, e ricevuto un'indicazione ad intervento di lobectomia polmonare con tecnica toracotomica oppure video-assistita.

I pazienti hanno liberamente firmato il consenso informato e sono stati sottoposti ad una prima valutazione pre-operatoria. Tra i 56 pazienti arruolati, in sede operatoria, 20 sono stati sottoposti ad intervento di resezione polmonare atipica o di segmentectomia in seguito a decisione clinica del medico operatore, dovuta a modificazioni intra-operatorie della diagnosi di malattia, e sono pertanto stati esclusi dallo studio. Inoltre, altri 5 soggetti hanno mostrato scarsa compliance ai termini dello studio, non volendo sottoporsi ad un test da sforzo dopo soli pochi giorni da un intervento di chirurgia, decidendo quindi liberamente d'interrompere la loro partecipazione al protocollo.

Quindi, 31 pazienti sono arrivati al primo tempo d'acquisizione post-operatorio (T1), tra i quali 20 hanno subito un intervento di lobectomia polmonare con tecnica mini-invasiva, mentre 11 sono stati sottoposti a toracotomia.

Tra i 31 soggetti valutati l T1, 21 hanno ultimato il protocollo di studio partecipando anche alla valutazione post-operatoria a due mesi (T2). Di questi 13 sono stati operati con tecnica VATS e 8 con tecnica Open. Dei restanti 9, 8 hanno deciso di abbandonare lo studio senza eseguire le valutazioni a T2, in più di un caso anche a causa dello schema di chemioterapia seguito che rendeva difficoltosa l'esecuzione di un concomitante test da sforzo, e per un paziente non sono ancora trascorsi 2 mesi dall'intervento chirurgico.

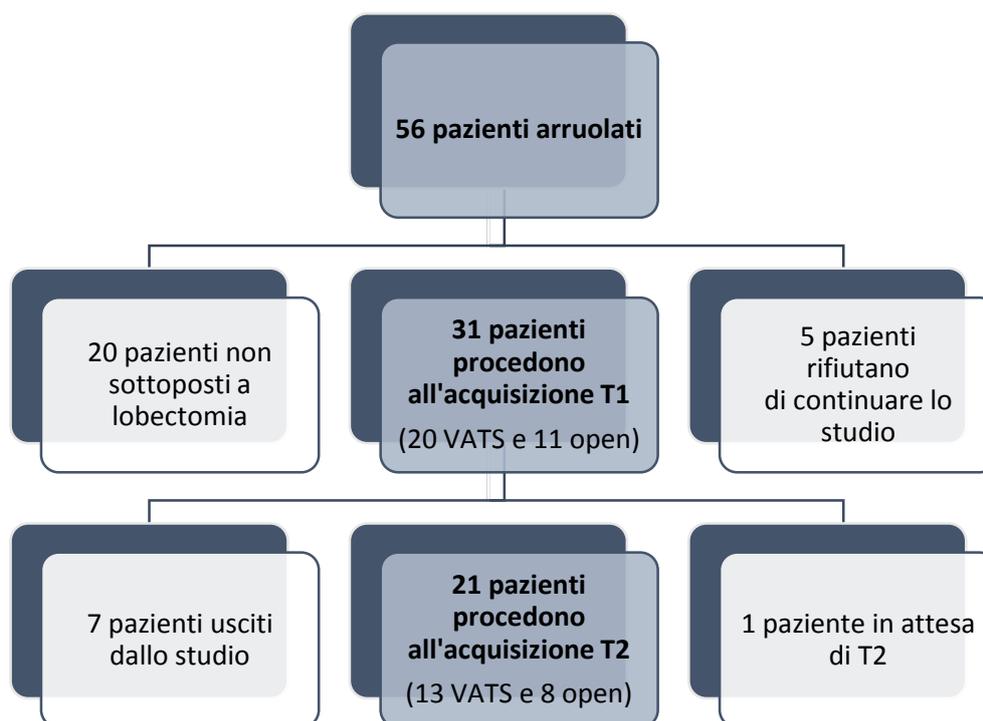


Figura 3.1 Flow-chart.

I dati anagrafici dei 31 pazienti arruolati e sottoposti ad intervento di lobectomia polmonare sono riportati nelle tabelle seguenti, già divisi nei due gruppi Open (Tabella 3.1) e VATS (Tabella 3.2).

Paziente	Genere	Età	Peso [kg]	Altezza [m]	BMI	Lato trattato	Lobo
Soggetto 3	F	65	93	1.68	32.95	destro	medio
Soggetto 4	F	50	45	1.72	15.21	sinistro	inferiore
Soggetto 5	M	63	93	1.87	26.59	sinistro	superiore
Soggetto 6	M	66	81	1.70	28.03	destro	superiore
Soggetto 13	F	48	85	1.70	29.41	destro	medio
Soggetto 15	F	47	64	1.75	20.90	sinistro	superiore
Soggetto 20	F	59	56	1.61	21.60	destro	medio
Soggetto 21	F	56	76	1.59	30.06	destro	superiore
Soggetto 34	F	56	63	1.65	23.14	destro	superiore
Soggetto 37	F	65	55	1.70	19.03	destro	inferiore
Soggetto 38	M	68	69	1.75	22.53	destro	superiore

Tabella 3.1 Dati antropometrici del gruppo Open

Paziente	Genere	Età	Peso [kg]	Altezza [m]	BMI	Lato trattato	Lobo
Soggetto 1	M	65	135	2.01	33.42	sinistro	superiore
Soggetto 7	M	79	75	1.67	26.89	sinistro	inferiore
Soggetto 10	F	62	53	1.61	20.45	sinistro	superiore
Soggetto 11	M	66	75	1.70	25.95	destro	superiore
Soggetto 23	F	70	68	1.60	26.56	sinistro	inferiore
Soggetto 24	F	56	51	1.60	19.92	sinistro	inferiore
Soggetto 25	M	69	74	1.81	22.59	destro	medio
Soggetto 26	M	44	109	1.77	34.79	destro	superiore
Soggetto 28	M	58	92	1.67	32.99	destro	inferiore
Soggetto 29	M	63	61	1.68	21.61	sinistro	superiore
Soggetto 31	M	67	88	1.78	27.77	sinistro	superiore
Soggetto 35	M	65	68	1.71	23.26	destro	inferiore
Soggetto 36	F	66	56	1.60	21.88	sinistro	superiore
Soggetto 39	M	50	82	1.80	25.31	destro	superiore
Soggetto 41	M	78	84	1.75	27.43	destro	superiore
Soggetto 43	F	67	56	1.55	23.31	destro	superiore
Soggetto 45	M	64	55	1.60	21.48	destro	superiore
Soggetto 50	M	74	71	1.70	24.57	destro	superiore
Soggetto 53	M	63	84	1.78	26.51	sinistro	superiore
Soggetto 55	M	71	80	1.70	27.68	destro	superiore

Tabella 3.2 Dati antropometrici del gruppo VATS

Le prime analisi eseguite riguardano alcuni parametri delle due popolazioni e servono a valutarne l'omogeneità. Di seguito sono riportati i confronti statistici di alcuni valori presi in esame nelle due popolazioni:

Media età:

- Gruppo open: 60.25 ± 2.75 anni
- Gruppo VATS: 64.85 ± 1.88 anni

p-value = 0.165;

Media peso:

- Gruppo open: 72.08 ± 4.56 kg
- Gruppo VATS: 75.85 ± 4.56 kg

p-value = 0.589;

;

Media altezza:

- Gruppo open: 1.71 ± 0.02 m
- Gruppi VATS: 1.70 ± 0.02 m

p-value = 0.806;

Media BMI:

- Gruppo open: 24.54 ± 1.47 kg m⁻²
- Gruppo VATS: 25.718 ± 0.94 kg m⁻²

p-value = 0.489;

Genere:

	maschi	femmine
open	4	7
VATS	14	6

Tabella 3.3 Tabella di contingenza del genere dei pazienti

p-value = 0.068;

Abitudine al fumo:

	no	sì
open	2.00	9.00
vats	10.00	10.00

Tabella 3.4 Tabella di contingenza dell'abitudine al fumo dei pazienti

p-value=0.128.

Dopo questa prima valutazione, eseguita con un'analisi OneWayANOVA per il calcolo delle medie e di un test esatto di Fisher per le variabili dicotomiche, che ha mostrato per ogni fattore preso in esame che le differenze di distribuzione tra le due popolazioni non sono statisticamente significative, si possono quindi considerare i due gruppi omogenei e campionati all'interno di una stessa popolazione.

3.2 Metodologia di analisi

Ho eseguito le acquisizioni optoelettroniche e ricavato molteplici parametri ampiamente descritti nel capitolo precedente. Nella successiva fase di organizzazione dei dati raccolti si è scelto di raggruppare quest'ultimi in funzione dell'intervento ai quali i soggetti sono stati sottoposti e per ciascuna condizione si sono ricreati rispettivamente tre gruppi di dati riferiti uno alle acquisizioni T0, T1 e T2.

A partire da ciò si è scelto di andare a calcolare, per ogni singolo parametro, il valor medio e la deviazione standard rappresentativi della pluralità dei soggetti sotto esame. Ricavati questi valori, mediante l'utilizzo di un software dedicato (SigmaPlot), li si sono rappresentati graficamente; sono stati analizzati i dati provenienti dalla parete toraco-addominale e dai suoi compartimenti (ribcage polmonare, ribcage addominale e addome) ed ulteriormente suddivisi tra lato sottoposto ad intervento (treated) e lato sano (untreated). In questo modo si è potuto effettuare i confronti necessari riguardanti la manovra di capacità vitale forzata, il respiro spontaneo (quiet breathing, QB) e durante il test da sforzo per ogni incremento di carico (0, 20, 40, 60, 80 e 100% del massimo carico di lavoro).

Attraverso poi analisi di varianza OneWay ANOVA o OneWay RM ANOVA (per misure ripetute) che mette in risalto le differenze dell'effetto di una serie di interventi sperimentali sullo stesso gruppo di soggetti, poiché esamina le variazioni riscontrate per ciascun individuo, esaminando le modifiche che si sono manifestate, piuttosto che i valori osservati prima e dopo, effettuata dal software SigmaStat, o tramite il modello lineare misto implementato con il software dedicato all'analisi statistica R come precedentemente descritto, si sono effettuati i confronti dei vari parametri tra le due popolazioni, oppure tra i diversi tempi di acquisizione o tra i diversi emitoraci all'interno della stessa.

La rilevanza statistica risultante dai test viene messa in risalto mediante la seguente simbologia:

- $0.01 < p\text{-value} \leq 0.05 \Rightarrow *$;
- $0.001 \leq p\text{-value} \leq 0.01 \Rightarrow **$;
- $p\text{-value} < 0.001 \Rightarrow ***$;

ed in ogni figura è riportata la legenda dei simboli utilizzati.

3.3 Valutazione della funzionalità respiratoria

Per ogni paziente arruolato nello studio si è provveduto a valutare la sua funzionalità respiratoria anche mediante test spirometrici che potessero fornire indicazioni sullo stato di salute generale del sistema respiratorio, e test del cammino, che misurasse la capacità d'esercizio e la riserva fisiologica d'ossigeno. Questi dati sono stati registrati durante i primi due time-point T0 e T1 dello studio ed analizzato l'andamento tramite attraverso il test OneWay RM ANOVA per i confronti nel tempo all'interno dello stesso gruppo e OneWay ANOVA per confrontare i due gruppi Open e VATS in uno stesso time-point.

Per quanto riguarda i test spirometrici, si è effettuata un'analisi dei valori di FEV1 (Figura 3.2 (a)) e di FVC (Figura 3.2 (b)), registrati come risultato percentuale rispetto al valore assoluto predetto.

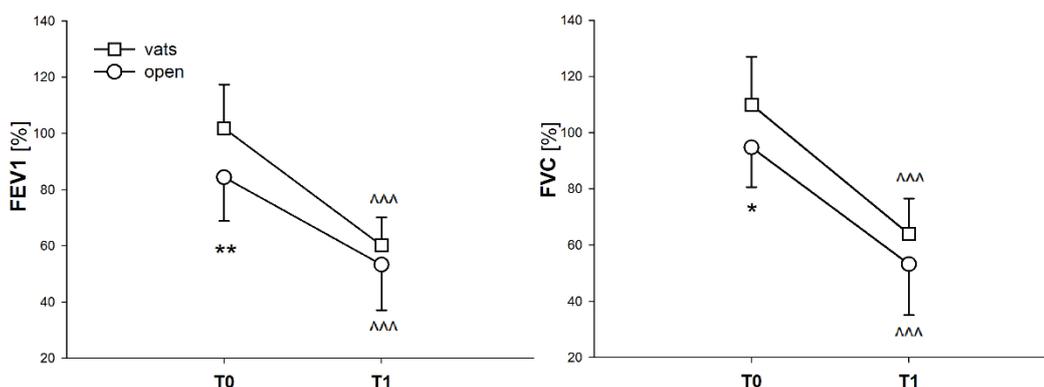


Figura 3.2 (a) Andamento del FEV1 nel tempo per le due popolazioni;
(b) Andamento dell'FVC nel tempo per le due popolazioni;
(VATS vs open: *; T0 vs T1: ^).

Per quanto riguarda il FEV1 esiste una differenza con significatività statistica tra le due popolazioni a T0 ($p=0.007$) che si annulla a T1 ($p=0.194$)

In entrambe le popolazioni vi è una significativa riduzione nel tempo ($p<0.001$).

Stessa cosa per quando riguarda l'FVC: esiste differenza significativa tra le due popolazioni a T0 ($p=0.020$) che diminuisce diventando non significativa a T1 ($p=0.087$) e per entrambe le popolazioni vi è una riduzione statisticamente significativa a T1 ($p<0.001$).

Abbiamo effettuato anche un'analisi della differenza tra il valore registrato a T0 e quello a T1 sia per FEV1 che per FVC e confrontato i risultati delle due popolazioni tramite 1-Way ANOVA confermando come per nessuna delle due variabili abbiamo trovato diversità statisticamente significative tra i due gruppi (FEV1 $p=0.138$; FVC $p=0.560$).

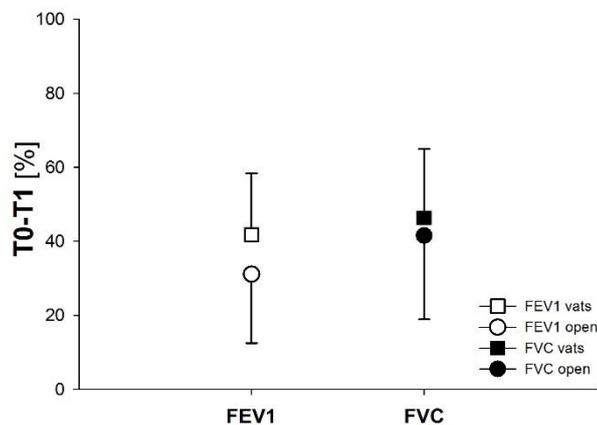


Figura 3.3 Andamento della differenza tra i valori registrati al T0 e T1 di FEV1 ed FVC per le due popolazioni.

Nei risultati dei metri percorsi nel test del cammino di sei minuti, non c'è differenza tra le due popolazioni in nessuno dei due time-point ma una riduzione significativa dei metri percorsi per entrambe a T1 ($p=0.019$ per il gruppo Open e $p=0.027$ per il gruppo VATS) (Figura 3.4).

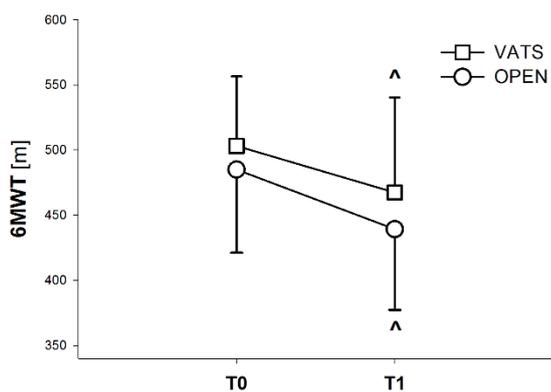


Figura 3.4 Andamento del test del six minutes walking test nel tempo per le due popolazioni. (VATS vs open: *; T0 vs T1: ^).

3.4 Manovra FVC proveniente dalle acquisizioni OEP

Abbiamo focalizzato la nostra analisi sui parametri rappresentativi del volume toraco-addominale raggiunto nei vari istanti relativi alla manovra acquisita con il sistema optoelettronico. Nello specifico i parametri di interesse a cui ci riferiremo sono la capacità vitale durante manovra la forzata del sistema toracoaddominale (FVC), la capacità inspiratoria del sistema toraco-addominale (IC), il volume di riserva inspiratoria del sistema toraco-addominale (IRV) e il volume di riserva espiratoria del sistema toracoaddominale (ERV). Nelle pagine che seguiranno si è scelto di andare ad evidenziare anche i diversi contributi che i singoli compartimenti danno alla totalità del sistema toracoaddominale. Per ciascuno di questi parametri è stata effettuata un'analisi statistica OneWay RM ANOVA per evidenziare le eventuali differenze statisticamente rilevanti tra l'acquisizione T0 e l'acquisizione T1 e tra l'acquisizione T1 e T2, e un'analisi OneWay ANOVA per il confronto tra i due gruppi nella stessa acquisizione.

3.4.1 Forced Vital Capacity

In figura 3.5 è riportato l'andamento della FVC derivante dall'analisi delle acquisizioni OEP, di cui disponiamo anche i dati a T2.

A conferma dei valori rilevati tramite spirometro, a T0 il gruppo Open presenta dei valori significativamente inferiori del gruppo VATS ($p=0.035$), differenza che si riduce a T1 e a T2 in cui non vi sono differenze con rilevanza statistica tra i due gruppi tra i due gruppi. Entrambi i gruppi subiscono una riduzione della FVC passando da T0 a T1 e un parziale recupero a T2, più rilevante per il gruppo Open in cui sono ripristinati i valori di T0.

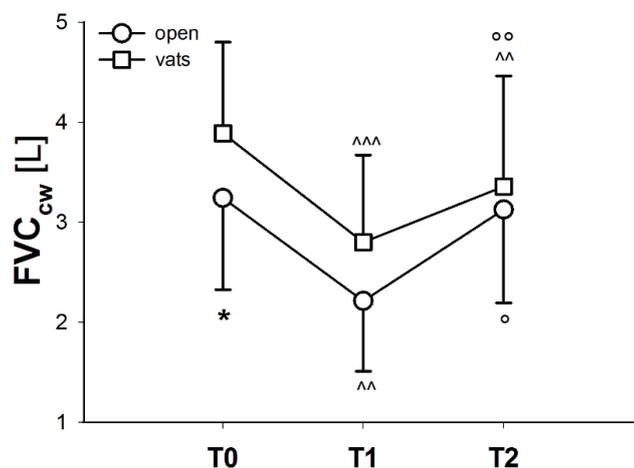


Figura 3.5 Andamento temporale della manovra FVC per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

In figura 3.6 sono riportati i contributi dei compartimenti alla manovra FVC. Partendo dalla ribcage polmonare ($FVC_{rc,p}$) in nessuno dei tre tempi di acquisizione vi sono differenze tra i due gruppi. Per entrambi vi è una riduzione significativa a T1 ed un recupero a T2, che non presenta differenze rispetto a T0.

Anche nella gabbia toracica addominale ($FVC_{rc,a}$) non vi sono differenze tra i due gruppi in nessuno dei tre time-point di acquisizione; in entrambi i casi vi è una riduzione significativa a T1 rispetto a T0 che si mantiene tale a T2 dove non si sono registrate differenze rispetto a T1. A livello addominale (FVC_{Abd}), invece, abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa a T0, in cui il gruppo Open presenta una diminuzione del contributo di questo compartimento rispetto al gruppo VATS ($p=0.04$) che si mantiene tale a T1 ($p=0.044$), mentre a T2 si riduce, diventando non più significativa. Confrontando gli andamenti dei due gruppi nel tempo, è stata registrata una diminuzione statisticamente rilevante nel gruppo VATS passando da T0 a T1 ed un parziale recupero. Il gruppo Open, pur riducendosi a T1 non presenta differenze tra i tre time-point.

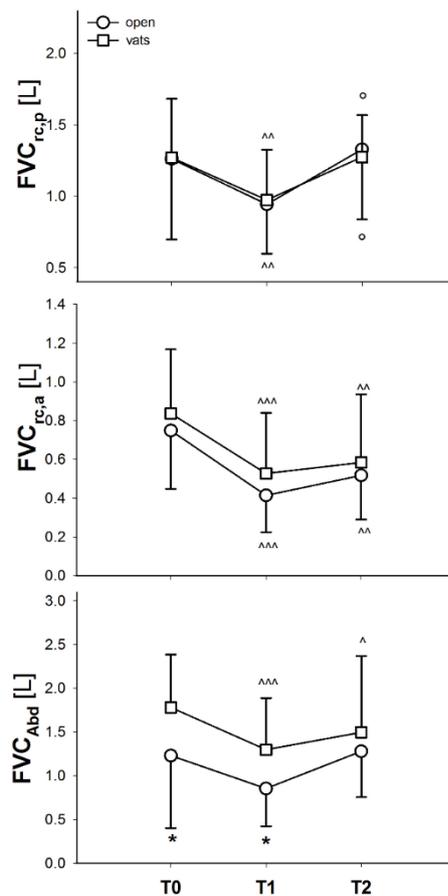


Figura 3.6 Andamento temporale del contributo alla manovra FVC dei 3 compartimenti che costituiscono la chest wall totale (rc,p, rc,a e abd) per il gruppo Open e per il gruppo VATS.
(Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

Di questi compartimenti abbiamo scomposto i contributi del lato operato e di quello sano.

Come si può notare dalla figura 3.7, nell'acquisizione T0 i due emitoraci sono coincidenti in ogni suddivisione compartimentale di ogni gruppo. A T1, a livello della gabbia toracica polmonare (rc,p) il lato trattato subisce un'espansione ridotta rispetto al controlaterale in entrambe le tecniche di accesso chirurgico ($p < 0.001$ per entrambe); A T2 la differenza tra lato trattato e non trattato per il gruppo open è confermata ($p < 0.001$) mentre nel gruppo VATS si riduce, rimanendo comunque significativa ($p = 0.027$). Il lato sano non presenta differenze tra nessuna delle acquisizioni in nessuno dei due gruppi. L'andamento dei contributi della gabbia toracica addominale (rc,a) è simile, a T1 vi è una riduzione significativa del lato trattato in entrambi i gruppi; vi è un aumento in entrambi i gruppi passando da T1 a T2 ma in nessuno dei due casi le differenze sono statisticamente significative. Nel gruppo VATS lato trattato e non trattato sono significativamente diversi a T1 ($p < 0.001$) e questa differenza si riducendo parzialmente a T2 ($p = 0.029$); nel gruppo Open la differenza a T1 è meno marcata ($p = 0.004$) e si mantiene a T2 ($p = 0.009$). Il lato non trattato rimane costante in tutti i time-point.

A livello addominale (Abd) non abbiamo riscontrato differenze né tra i due lati né tra i tempi di acquisizione ad eccezione del gruppo VATS in cui sia lato trattato che non trattato diminuiscono a T1 rispetto a T0 ($p < 0.001$ per entrambi) aumentando leggermente a T2.

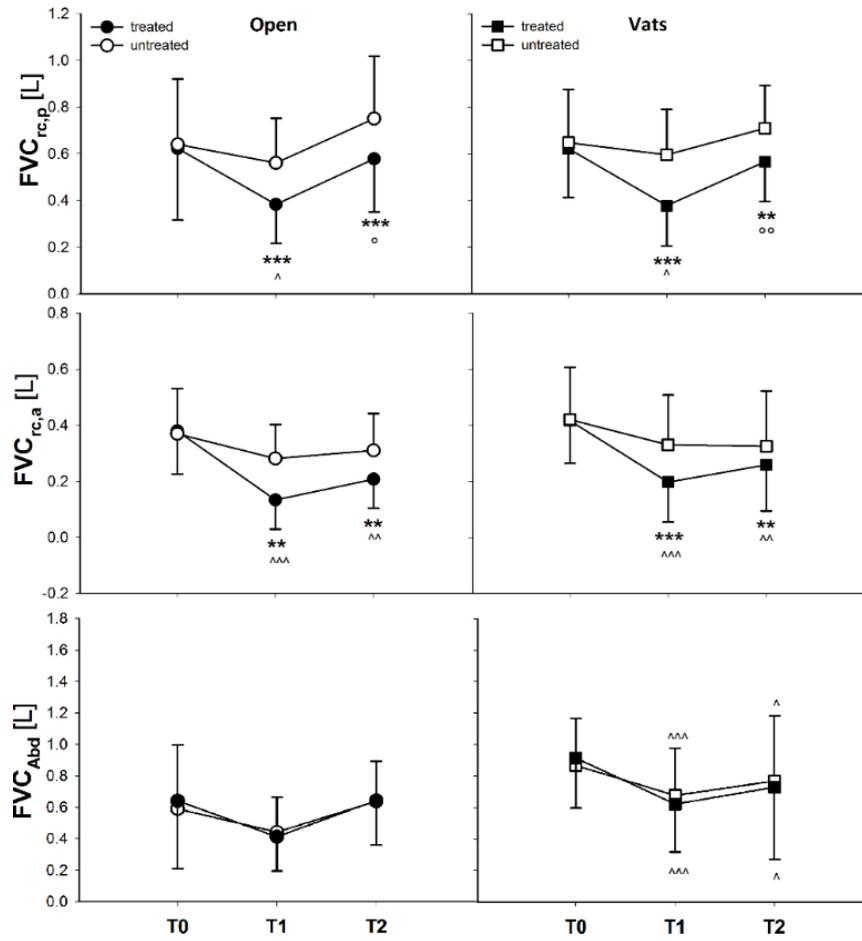


Figura 3.7 Andamento temporale del contributo alla manovra FVC dei due emitoraci (treated ed untreated) nei compartimenti della chest wall totale (rc,p, rc,a e abd) per il gruppo Open e per il gruppo VATS.
 (Treated vs Untreated: *; T1 vs T0 Δ , T2 vs T0 Δ , T2 vs T1: \circ)

3.4.2 Inspiratory capacity

In figura 3.8 è riportato l'andamento della capacità inspiratoria IC della gabbia toracica totale. Anche qui, a T0 i due gruppi presentano una differenza e il gruppo Open è inferiore al gruppo VATS in modo significativo ($p=0.0172$), differenza che si riduce e si annulla nelle acquisizioni degli altri time-point. Per entrambi i gruppi abbiamo registrato una diminuzione statisticamente rilevante tra T0 e T1 ($p<0.001$ per entrambi), un aumento a T2 rispetto a T1 ($p=0.014$ per il gruppo Open e $p=0.036$ per il gruppo VATS), ma soltanto per il gruppo Open vengono ripristinati i valori del primo time-point

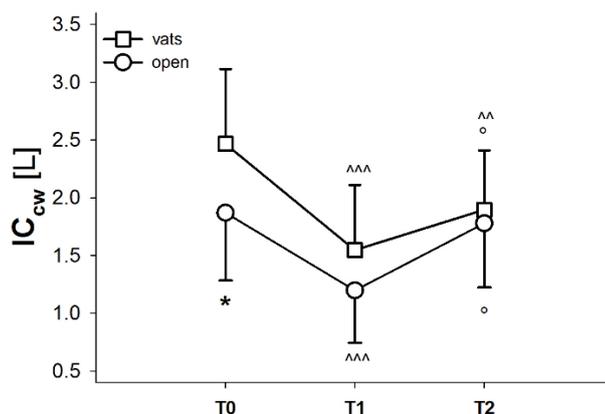


Figura 3.8 Andamento temporale della Capacità inspiratoria per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

Suddividendo i contributi dei compartimenti a questo parametro (figura 3.9) abbiamo notato che la differenza a T0 tra i due gruppi si trova a livello addominale ed è statisticamente significativa ($p=0.008$); anche a T1 in questo compartimento rimane una differenza rilevante ($p=0.025$).

In tutti gli altri compartimenti non ci sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Nella gabbia toracica polmonare per entrambi i gruppi abbiamo una riduzione significativa da T0 a T1 ($p<0.001$ per entrambi) ed una ripresa che è significativa soltanto per il gruppo VATS.

Anche nella gabbia toracica addominale vi è una riduzione a T1 rispetto a T0 per entrambi i gruppi ma più marcata per il gruppo VATS ($p<0.001$). A T2 non sono state registrate differenze rispetto a T1 per nessuno dei due gruppi, e questi valori si mantengono inferiori a T0.

Il compartimento addominale presenta una diminuzione significativa tra T0 e T1 e tra T0 e T2 per il gruppo VATS.

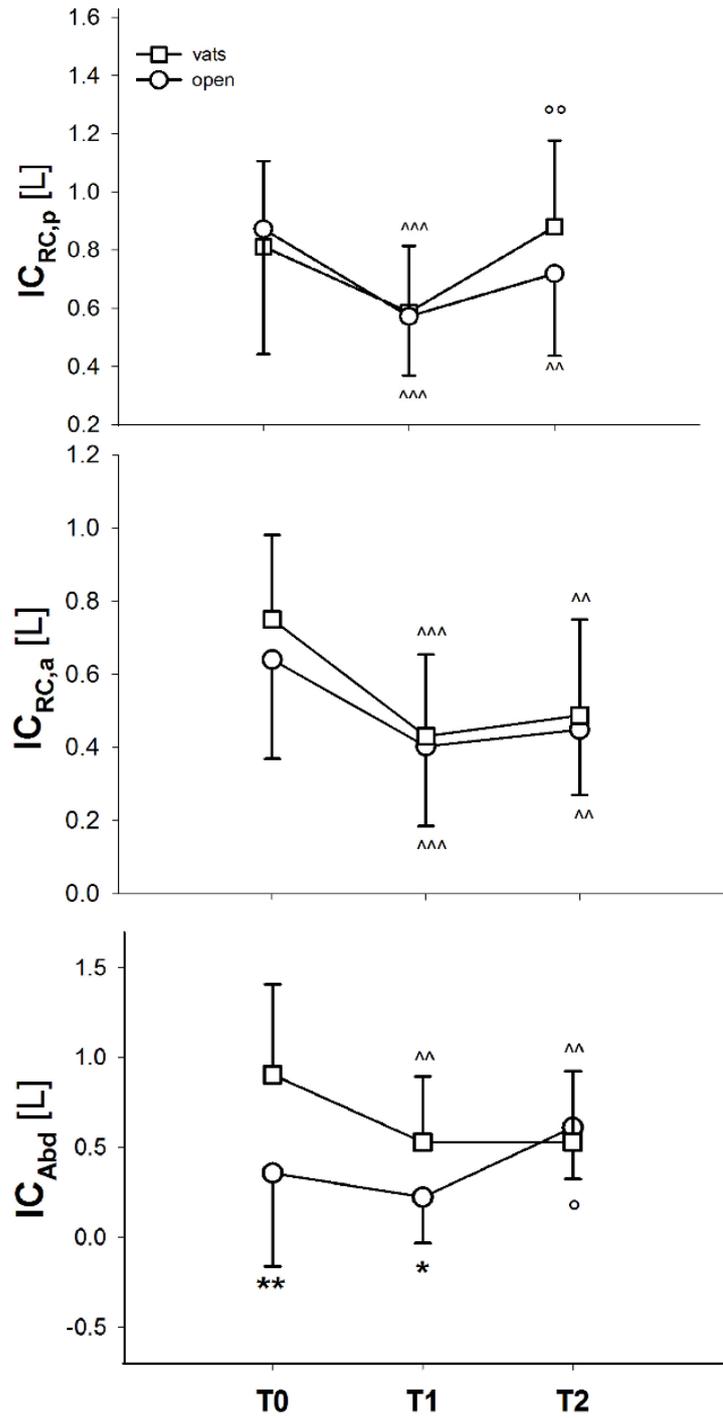


Figura 3.9 Andamento temporale del contributo alla capacità inspiratoria IC dei tre compartimenti che costituiscono la chest wall totale (RC,p, RC,a e Abd) per il gruppo Open e per il gruppo VATS.
(Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

Dividendo i contributi dei due emitoraci, a T0 non ci sono differenze e lato trattato e non trattato (figura 3.10) sono coincidenti in ogni compartimento di entrambi i gruppi. A T1 il lato trattato è sempre inferiore del controlaterale (tranne che a livello addominale) con una differenza statisticamente rilevante per entrambi i gruppi e per tutti i compartimenti.

A T2 a livello della gabbia toracica polmonare per il gruppo Open il lato trattato è inferiore al lato non trattato con un $p\text{-value}<0.001$ mentre nel gruppo VATS si riduce la differenza rispetto a T1 rimanendo significativa ($p=0.009$); in entrambi i gruppi troviamo una riduzione del lato trattato a T1 ed il ripristino dei valori iniziali a T2. Non vi sono modifiche nel tempo per quanto riguarda il lato non trattato.

Nella gabbia toracica addominale, a T2, il lato trattato è sempre inferiore al lato trattato ma nel gruppo Open non sono state trovate differenze statisticamente rilevanti mentre nel gruppo VATS è stato calcolato un $p\text{-value}=0.029$. In entrambi i gruppi è stata calcolata una diminuzione significativa del lato trattato a T1 rispetto a T0 (per entrambi $p<0.001$) ed un aumento a T2 ma non statisticamente rilevante. Non vi sono modifiche statisticamente significative per quanto riguarda il lato non trattato, pur subendo in entrambi i gruppi una riduzione a T1.

A livello addominale è stata registrata una diminuzione nel gruppo VATS per entrambi gli emitoraci a T1 rispetto a T0 che si conferma a T2; nel gruppo Open un aumento di entrambi a T2 rispetto a T1.

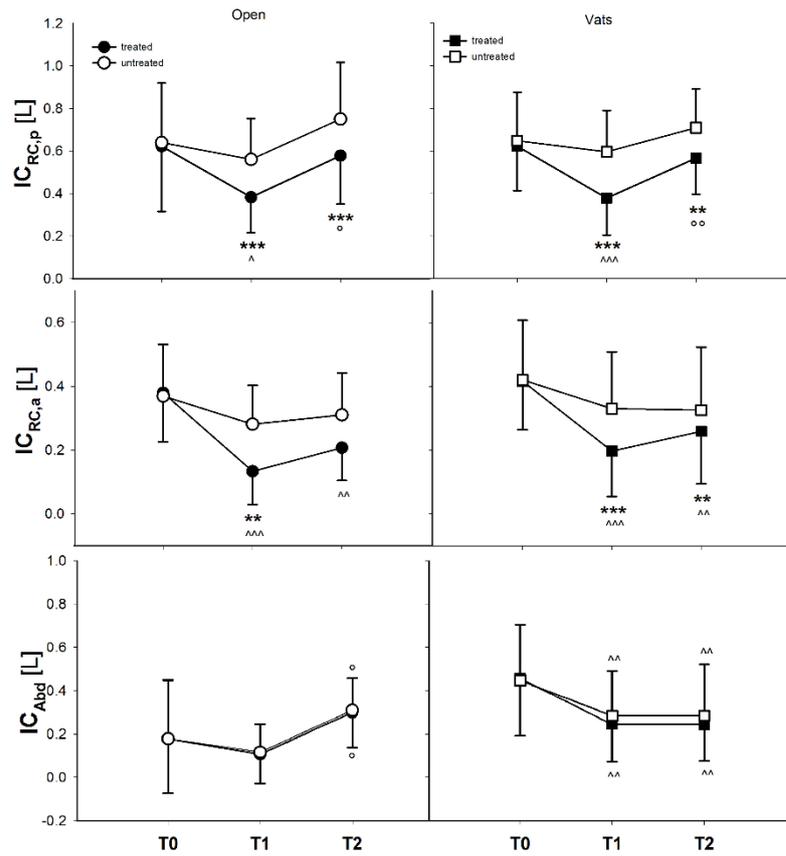


Figura 3.10 Andamento temporale del contributo alla capacità inspiratoria IC dei due emitoraci (treated ed untreated) nei compartimenti della chest wall totale (rc,p, rc,a e abd) per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Treated vs Untreated: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

3.4.3 Expiratory Reserve Volume

Per quanto riguarda il volume di riserva espiratoria della parete toraco-addominale in toto (figura 3.11), a differenza degli altri parametri precedentemente analizzati non vi sono differenze a T0 tra i due gruppi, e neanche nei successivi time-point. Entrambi i gruppi presentano una riduzione di questo parametro a T1 ma non vi è significatività statistica.

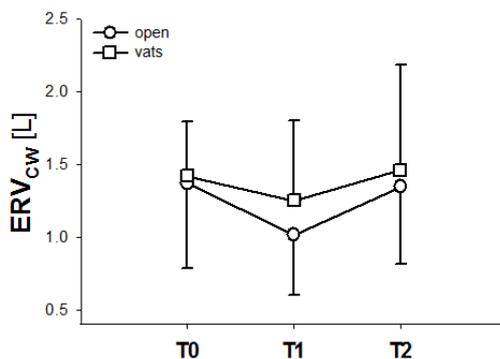


Figura 3.11 Andamento temporale del volume di riserva espiratoria ERV per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

Infatti come possiamo notare in figura 3.12, a livello addominale, nell'acquisizione T0, i due gruppi non presentano differenze. Esiste una diminuzione statisticamente significativa nel gruppo Open passando da T0 a T1 ($p=0.014$), i cui valori vengono confermati a T2, mentre nel gruppo VATS aumentano leggermente, pur non essendo questo aumento statisticamente rilevante.

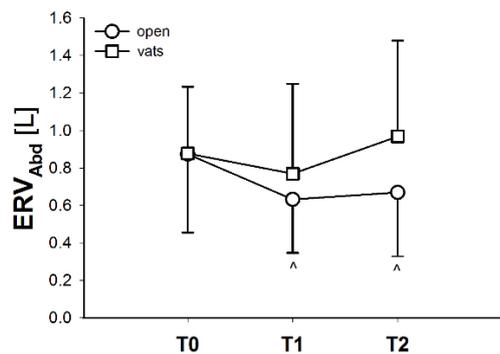


Figura 3.12 Andamento temporale del volume di riserva espiratoria ERV nel compartimento addominale (abd) per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

Distinguendo lato trattato e non trattato (figura 3.13), a livello della gabbia toracica polmonare troviamo una differenza statisticamente significativa a T1 sia per il gruppo Open ($p=0.009$) che nel

gruppo VATS ($p < 0.001$) ed entrambe si riducono al T2, infatti per nessuno dei due gruppi è stata rilevata significatività statistica.

Anche nella gabbia toracica addominale c'è una differenza a T1 tra lato trattato e suo controlaterale sia nel gruppo Open ($p = 0.023$) che nel gruppo VATS ($p = 0.004$) e per il gruppo Open permane anche a T2 ($p = 0.0262$). Nell'addome gli andamenti dei due lati sono coincidenti nei tre time-point, in ogni gruppo entrambi gli emitoraci si riducono a T1, ma in modo significativo soltanto il lato trattato del gruppo Open.

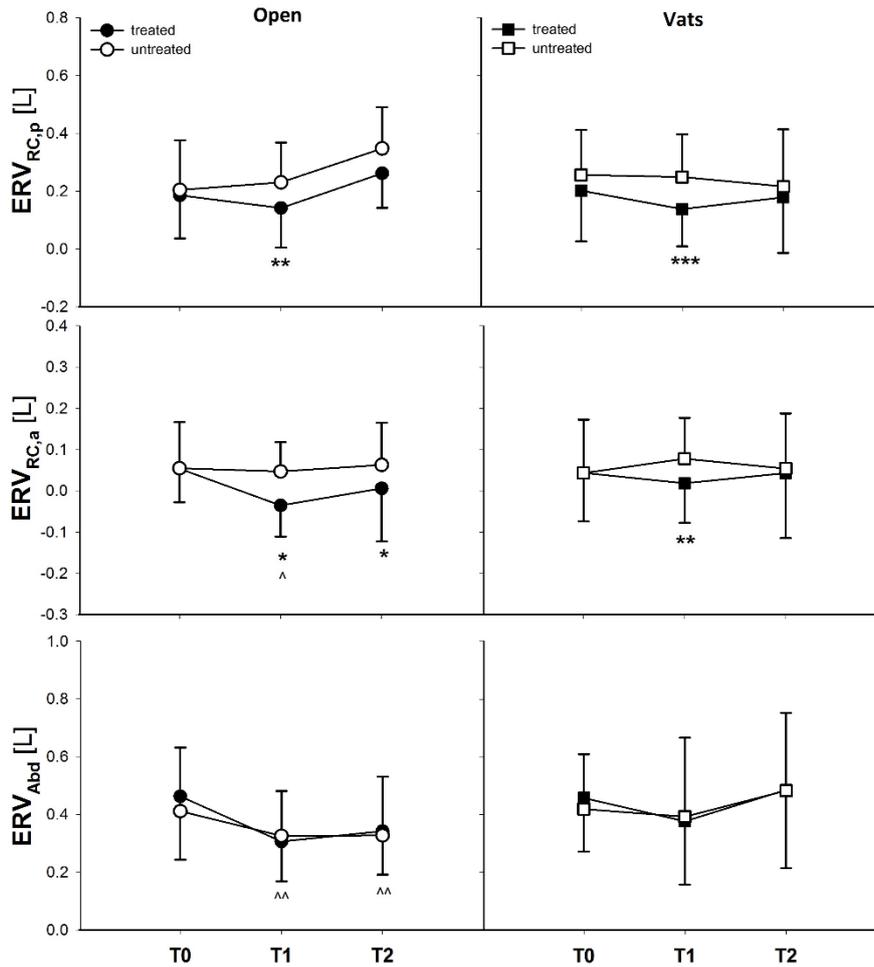


Figura 3.13 Andamento temporale del contributo al volume di riserva espiratoria ERV dei due emitoraci (treated ed untreated) nei compartimenti della chest wall totale (rc,p, rc,a e abd) per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Treated vs Untreated: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

3.4.3 Inspiratory Reserve Volume

Analizzando i volumi di riserva inspiratoria della parete toraco-addominale in toto (figura 3.14), a T0 il gruppo Open al T0 è statisticamente inferiore al gruppo VATS ($p=0.003$), differenza che rimane ma si riduce negli altri time-point.

Entrambi i gruppi passando da T0 a T1 subiscono una riduzione rilevante ($p<0.001$ per entrambi), a T2 nel gruppo Open vengono ripristinati i valori iniziali mentre nel gruppo VATS sono ridotti.

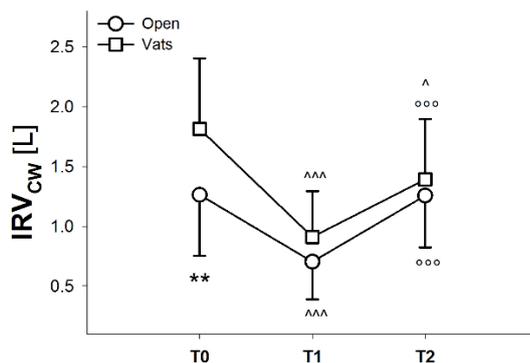


Figura 3.14 Andamento temporale del volume di riserva inspiratoria IRV per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

Scomponendo nei diversi compartimenti (figura 3.15), si può notare che la diversità a T0 è dovuta all'addome in cui i due gruppi differiscono in modo significativo ($p=0.009$).

Nella gabbia toracica polmonare (rc,p), i gruppi a T0 si comportano in modo analogo, e anche a T1, riducendosi rispetto a T0 in modo significativo ($p=0.003$ per il gruppo Open e $p=0.002$ per il gruppo VATS). A T2 nel gruppo VATS vengono ripristinati i valori iniziali a differenza del gruppo Open, ma non sono state registrate differenze tra i due gruppi in questo time-point.

Nella gabbia toracica polmonare (rc,a) vi è una riduzione a T1 che è statisticamente significativa soltanto per il gruppo VATS.

A livello addominale (abd), a T1 il gruppo Open è inferiore al gruppo VATS seppur con una differenza minore ($p=0.017$) rispetto a quella a T0. Il gruppo VATS diminuisce in modo statisticamente significativo a T1 e rimane invariato a T2 rispetto a T1; il gruppo Open non subisce differenze statisticamente significative, soltanto un aumento a T2 rispetto a T1 ($p=0.031$).

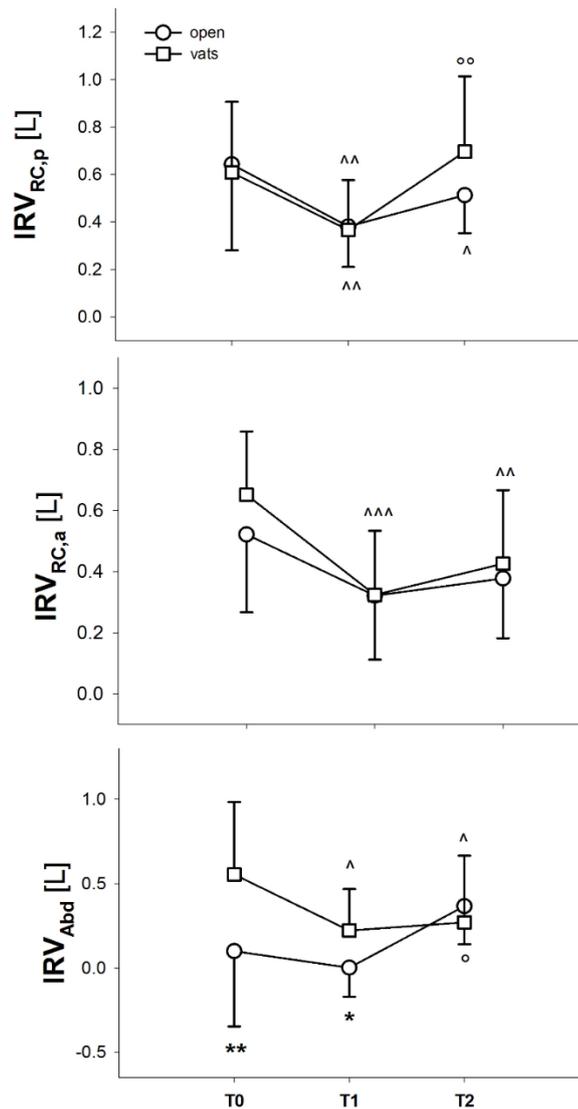


Figura 3.15 Andamento temporale del contributo al volume di riserva inspiratoria dei tre compartimenti che costituiscono la chest wall totale (rc,p, rc,a e abd) per il gruppo Open e per il gruppo VATS. (Open vs VATS: *; T1 vs T0 ^, T2 vs T0 ^, T2 vs T1: °)

Analizzando i contributi di lato non trattato e lato sano (figura 3.16), questi sono sempre coincidenti a T0 in ogni compartimento e in entrambi i gruppi. A T1, partendo dalla gabbia toracica polmonare (rc,p) il lato trattato è significativamente inferiore al lato non trattato per entrambi i gruppi ($p=0.036$ per il gruppo open e $p=0.019$ per il gruppo VATS), differenza che si annulla a T2 nel gruppo VATS ma rimane nel gruppo Open ($p=0.029$).

Nella gabbia toracica addominale (rc,a) la differenza tra lato trattato e non trattato è significativa soltanto a T1 in entrambi i gruppi ($p=0.003$ per il gruppo Open e $p=0.004$ per il gruppo VATS). A T2 la differenza si riduce diventando statisticamente non rilevante.

3.4 Ventilazione, Frequenza respiratoria e Volume corrente

La nostra analisi, in riferimento al test di esercizio, si è focalizzata su quei parametri che ci permettono di valutare le modifiche che il pattern respiratorio dei soggetti subisce.

Analizzando i dati raccolti durante esercizio provenienti dalle acquisizioni optoelettroniche, abbiamo valutato la ventilazione e le sue componenti, frequenza e volume corrente per entrambi i gruppi di lavoro, confrontando dapprima gli andamenti di ciascun gruppo nel tempo.

	Open			VATS		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
QB	11	11	8	20	20	13
0%	11	11	8	20	20	13
20%	11	11	8	20	20	13
40%	11	11	8	20	20	13
60%	10	10	8	20	19	13
80%	10	9	8	20	19	13
100%	10	7	8	20	18	13

Tabella 3.5 Numerosità del campione ai diversi carichi di lavoro.

La media del massimo carico di lavoro raggiunto è per il gruppo Open 66.36 ± 14.33 Watt, inferiore alla media di 72.75 ± 15.08 Watt del gruppo VATS, ma la differenza non è statisticamente rilevante ($p=0.126$).

Come si può notare dalla tabella 3.5, a T0 e a T2 tutti i pazienti hanno concluso il test da sforzo arrivando al carico massimo previsto, mentre a T1 la numerosità si riduce in entrambi i gruppi, in particolare nel gruppo Open 4 pazienti non hanno concluso la prova, 2 nel gruppo VATS.

Implementando un modello lineare misto che confrontasse l'andamento del parametro in esame al variare dei tempi di acquisizione (esempio: ventilazione \sim time + workload + (1|pazienti) + (side|workload)), abbiamo confrontato due a due ogni time-point (i confronti con il T2 sono stati effettuati escludendo dall'analisi i pazienti che hanno effettuato soltanto le prime due acquisizioni) per ogni parametro oggetti di interesse, e laddove trovate differenze, analizzato le interazioni con il secondo metodo descritto nel capitolo 2. In appendice sono riportati alcuni dei "summary" più significativi.

Come si può notare dal grafico in figura 3.5, per quanto riguarda la ventilazione nel gruppo Open c'è un leggero aumento al T1 rispetto al T0 soltanto al carico massimo ($p=0.015\%$ al 100%).

Implementando il modello analogo a quello della ventilazione, per quanto riguarda la frequenza abbiamo riscontrato un aumento statisticamente significativo a T1 rispetto al T0, in particolare al 60% del carico ($p=0.036$), all'80% ($p=0.002$) e al 100% ($p=0.01$); e il ripristino dei valori iniziali di T0 nell'acquisizione T2; tra T1 e T2 le differenze sono significative ed i valori registrati a T1 sono sempre maggiori di quelli a T2 anche partendo da respiro spontaneo ($p=0.03$), arrivando all'80% e al 100% in cui è stato calcolato un $p\text{-value}<0.001$.

Per il volume corrente, vi è una riduzione di T1 rispetto a T0, in particolare a respiro spontaneo ($p=0.018$) e poi a partire dal 60% del carico. I valori sono ripristinati a T2, infatti non sono state trovate differenze tra T0 e T2 ma un aumento significativo dei valori di T2 rispetto a T1 al 40% e nei carichi più elevati.

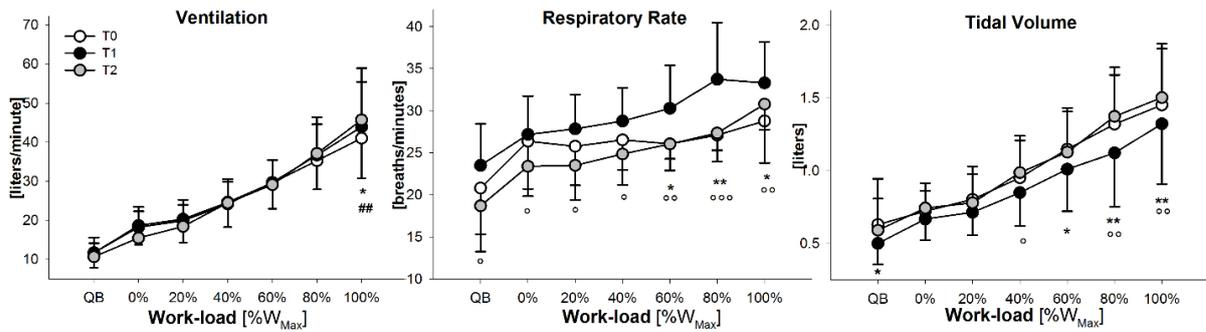


Figura 3.15 Ventilazione, Frequenza respiratoria e Volume corrente del gruppo OPEN in funzione del carico di lavoro durante le 3 acquisizioni. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #).

Nel gruppo VATS l'andamento della ventilazione nel secondo (T1) tempo di acquisizione è significativamente maggiore dei valori registrati nel primo (T0) a partire dall'inizio della pedalata (0% del carico, $p=0.02$) ed aumentando progressivamente all'aumentare del carico ($p=0.004$ al 20%, $p=0.004$ al 40%, $p=0.001$ al 60% e $p<0.001$ all'80% e al 100%); anche l'andamento dei valori a T2 sono maggiori di quelli di T0 in modo significativo in quasi tutti i carichi ($p=0.001$ allo 0%, $p=0.006$ al 40%, $p=0.002$ al 60%, e $p<0.001$ all'80% e al 100%); infine, tra T1 e T2 non ci sono differenze.

Anche la frequenza, in questo gruppo presenta un significativo aumento a T1 rispetto a T0 a partire dallo 0% del carico ($p=0.001$), ed in modo più marcato in tutti gli altri carichi dove è stato calcolato un $p\text{-value}<0.001$; le differenze tra T2 e T0 si riducono, ma rimangono significative tra il 40% ed

il carico massimo; T1 si presenta sempre maggiore di T2 ma non ci sono differenze, a parte all'80% del carico.

Il Tidal Volume presenta invece un andamento coincidente nei tre tempi di acquisizione (Figura 3.6).

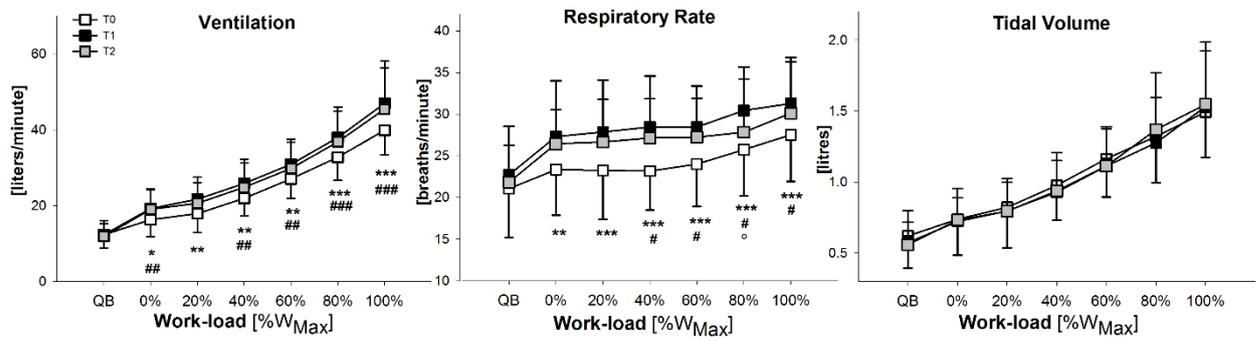


Figura 3.6 Ventilazione, Frequenza respiratoria e Volume corrente del gruppo VATS in funzione del carico di lavoro durante le 3 acquisizioni. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #).

3.5 Scale di Borg

Da questi primi risultati abbiamo analizzato mediante modello lineare misto i valori della scala di Borg chiesti ai pazienti durante le acquisizioni a respiro spontaneo, al 60% del carico di lavoro, e alla fine dell'esercizio. Sia il gruppo Open che il gruppo VATS presentano un aumento significativo di questi valori a T1 per quanto riguarda il respiro (BB) che viene ripristinato a T2 ad eccezione dei valori al 60% del carico nel gruppo Open; l'andamento che riguarda l'affaticamento alle gambe (BL) come si può notare in figura 3.7 non presenta invece differenze durante le tre acquisizioni.

Abbiamo confrontato, quindi, i valori di scala di Borg riguardante il respiro al T1 tra i due gruppi: il gruppo VATS presenta una generale diminuzione ma non è presente una differenza statisticamente significativa ($p=0.557$).

La scala di Borg che riguarda l'affaticamento alle gambe non presenta differenze né tra i diversi time point e né tra i due gruppi.

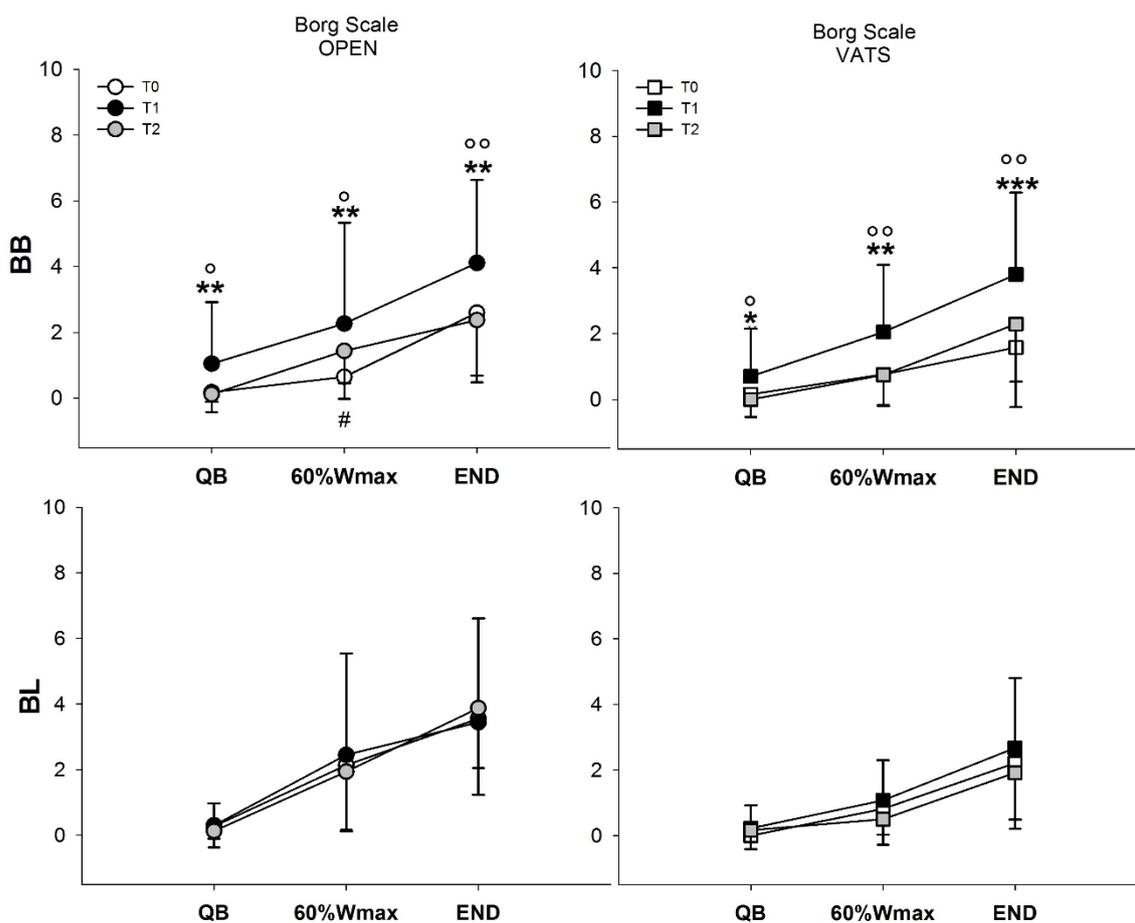


Figura 3.7 Andamento dei valori di scala di Borg chiesti ai pazienti nei due gruppi. (T0 vs T1: *; T0 vs T2: #; T1 vs T2°).

3.6 Cinematica respiratoria

3.6.1 Volumi correnti nel tempo

Partendo dai risultati delle analisi dei tidal volume, e sfruttando la possibilità che offre il sistema di scomporre il torace in compartimenti, ne abbiamo analizzato i relativi contributi.

Partendo dal gruppo Open, sempre implementando un modello lineare misto, confrontando due a due i tre tempi di acquisizione, ed escludendo dai confronti con i T2 i pazienti che non hanno effettuato l'ultima prova, abbiamo riscontrato una diminuzione dell'intero volume della gabbia toracica a T1 in particolare durante respiro spontaneo ($p=0.007$), e a partire dal 60% del carico fino al carico massimo; a T2 la differenza rispetto a T0 si riduce ma si mantiene significativa a QB ($p=0.01$), 60% ($p=0.04$) e a carico massimo ($p=0.01$). Tra T1 e T2 le differenze sono soltanto ai carichi elevati, in cui T2 è significativamente superiore ($p=0.024$ all'80% e $p=0.01$ al 100%), come si può notare in figura 3.8 (a). La diminuzione a T1 del volume della gabbia toracica è dovuto alla riduzione di entrambe le sue componenti, polmonare e addominale. Per quanto riguarda la gabbia toracica polmonare (figura 3.8(c)) le differenze tra T0 e T1 sono significative a respiro spontaneo ($p=0.021$), gli andamenti sono poi coincidenti fino al 40% del carico, ed a partire dal 60% vi è una diminuzione dei valori di T1 ($p=0.05$), che diviene sempre più marcata all'aumentare del carico ($p=0.001$ all'80% e $p<0.001$ al 100%); tra T0 e T2 non vi sono differenze e tra T1 e T2 abbiamo riscontrato una sola differenza al carico massimo ($p=0.013$).

Nella gabbia toracica addominale (figura 3.8(e)) l'andamento del volume corrente è maggiore a T0 rispetto a T1 ma le differenze sono significative soltanto a respiro spontaneo ($p=0.03$) ed a partire dall'80% del carico ($p=0.005$), per confermarsi al 100% ($p=0.002$). Anche i valori di T2 sono minori di quelli di T0, in particolare a respiro spontaneo ($p=0.03$), al 60% del carico ($p=0.021$) e a carico massimo ($p=0.011$). Tra T1 e T2 non ci sono differenze.

Passando al gruppo VATS, i volumi dell'intera gabbia toracica (figura 3.8(b)) si mantengono costanti in tutte e tre le acquisizioni ed anche le sue suddivisioni polmonare (figura 3.8(d)) e addominale (figura 3.8(f)) non presentano differenze, ad eccezione dell'80% nella gabbia toracica polmonare in cui i valori di T2 sono significativamente maggiori di quelli di T1. A livello addominale troviamo un aumento del volume a T2 rispetto alle altre acquisizioni ma non è stata rilevata significatività statistica.

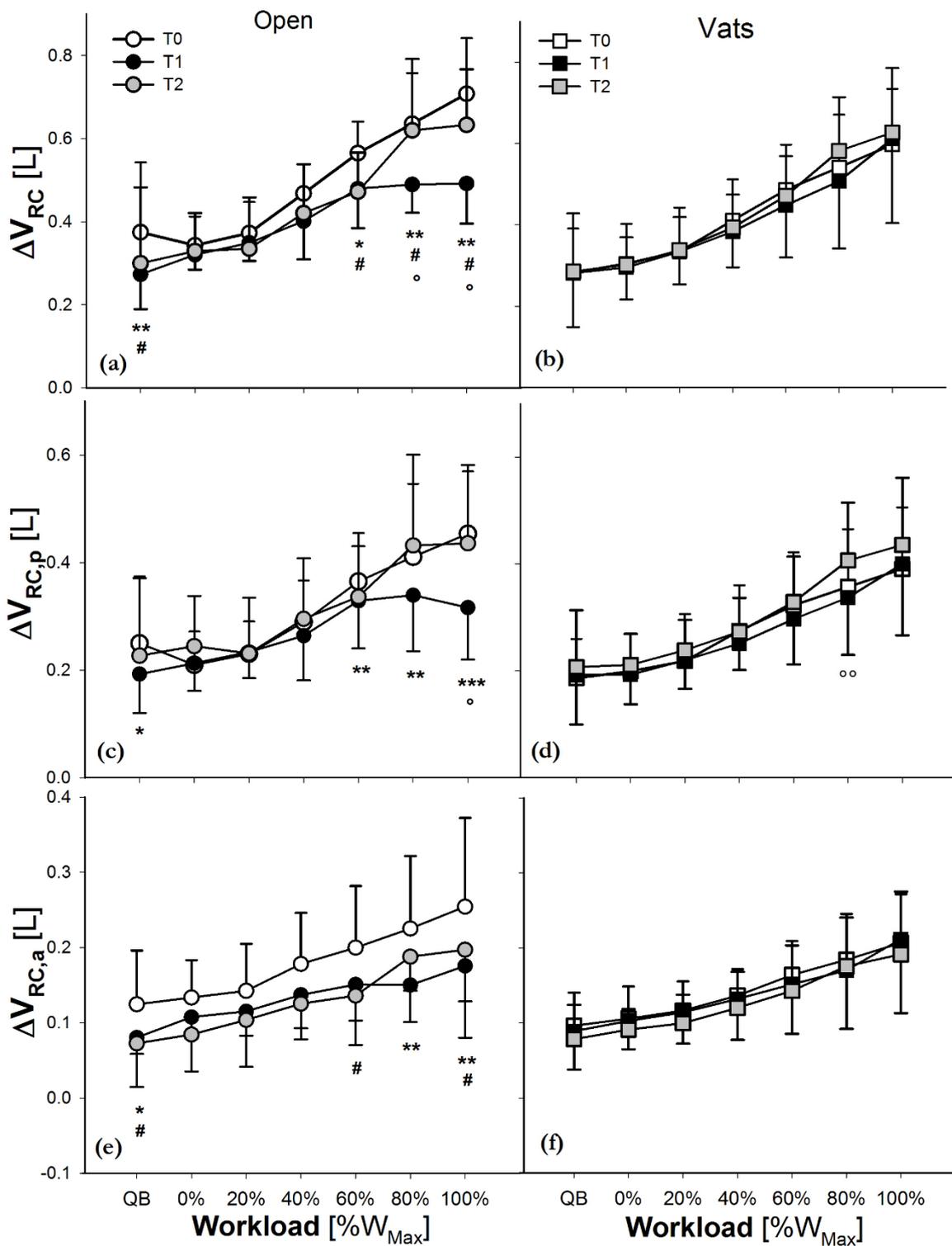


Figura 3.8 Andamenti dei volumi correnti della gabbia toracica totale (RC) e dei suoi compartimenti (RC,p ed RC,a) per entrambe le tecniche di accesso in funzione del carico di lavoro (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

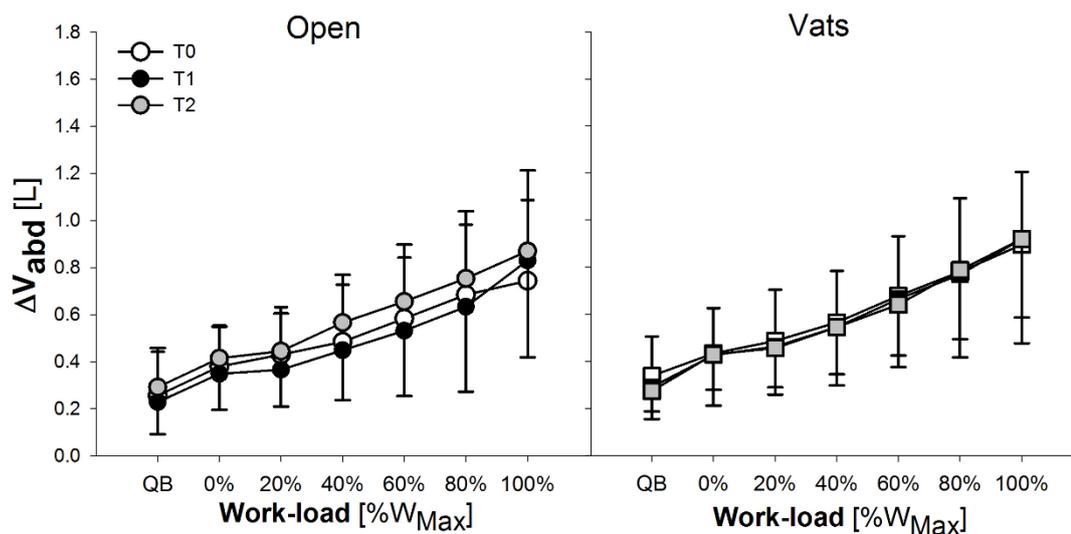


Figura 3.9 Andamenti delle variazioni di volume dell'addome (abd) per entrambe le tecniche di accesso in funzione del carico di lavoro (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

3.6.2 Confronto dei volumi correnti tra emitoraci

Abbiamo confrontato a questo punto, le differenze tra lato trattato e lato sano per ogni compartimento ad ogni tempo di acquisizione, partendo dalla gabbia toracica polmonare, sede effettiva dell'accesso chirurgico durante intervento di lobectomia polmonare (figura 3.10 e 3.11). Questa analisi ci ha permesso di evidenziare come a T0 i volumi correnti dei due emitoraci siano i medesimi per entrambe le tecniche, considerando che si tratta di un tempo pre-operatorio, mentre la maggior differenza tra i volumi, con una minore espansione del lato operato, si ha a T1, all'aumentare del carico del test da sforzo, ed è una differenza sempre significativa sia nei soggetti del gruppo Open, sia in quelli del gruppo VATS.

In particolare per il gruppo Open è stato calcolato un p-value=0.0138 a respiro spontaneo e allo 0% del carico, p=0.006 al 20% e p<0.001 nel resto dei carichi. Per il Gruppo VATS a respiro spontaneo p=0.003, p=0.005 allo 0% e p<0.001 in tutti gli altri carichi.

Nel terzo e ultimo tempo di acquisizione la differenza tra i due emitoraci si riduce per entrambi i gruppi pur rimanendo significativa specialmente ai carichi elevati. Per il gruppo Open è significativa

allo 0% ($p=0.05$), e poi a partire dal 60% del carico); stesso andamento anche per il gruppo VATS a partire dal 40% del carico di lavoro ($p=0.039$) ed aumentando negli altri carichi ($p<0.001$).

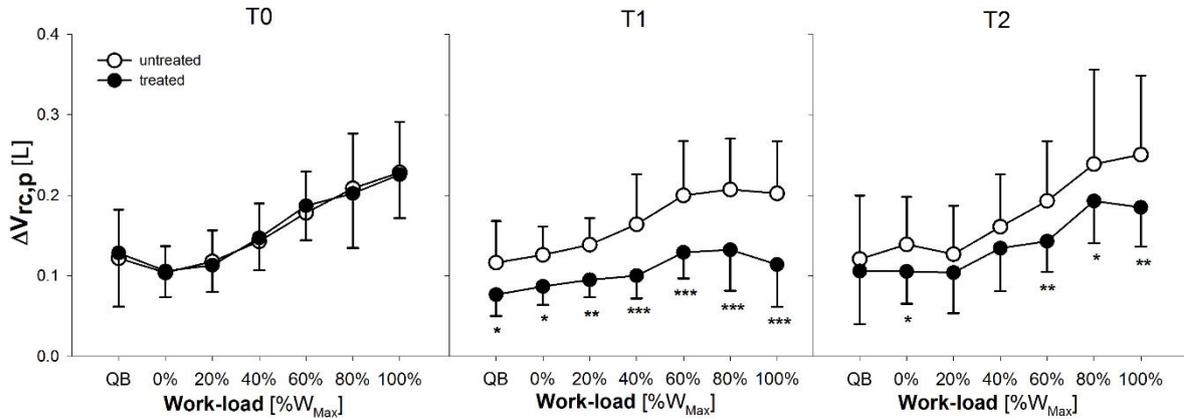


Figura 3.10 Andamento dell'espansione della gabbia toracica polmonare (RC,p) suddivisa tra lato trattato e lato sano in funzione del carico di lavoro per i pazienti del gruppo OPEN nei tre tempi di acquisizione.

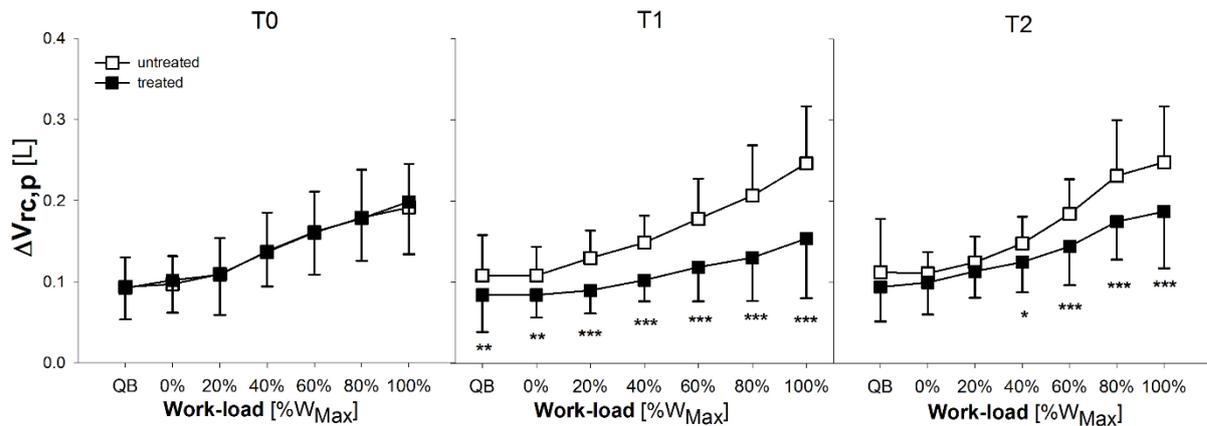


Figura 3.11 Andamento dell'espansione della gabbia toracica polmonare (RC,p) suddivisa tra lato trattato e lato sano in funzione del carico di lavoro per i pazienti del gruppo VATS nei tre tempi di acquisizione.

Passando alla gabbia toracica addominale (figura 3.12 e 3.13), le differenze a T1 tra i due emitoraci sono meno marcate rispetto alla gabbia toracica polmonare, ma comunque significative. A T1 nel gruppo Open il lato trattato è minore del lato non trattato in modo statisticamente rilevante al 40% del carico ($p=0.026$), al 60% ($p=0.021$), all'80% ($p=0.001$) e 100% ($p<0.001$); nel gruppo VATS lo è a partire dal 40% ($p=0.014$), e la significatività aumenta all'aumentare del carico. A T2 per il gruppo Open il lato trattato è inferiore a quello non trattato al 40% del carico ($p=0.045$) ed ai

carichi elevati ($p < 0.001$ per l'80 e 100% del carico); per il gruppo VATS soltanto ai carichi elevanti ed in modo meno marcato ($p = 0.008$ per 80 e 100% del carico).

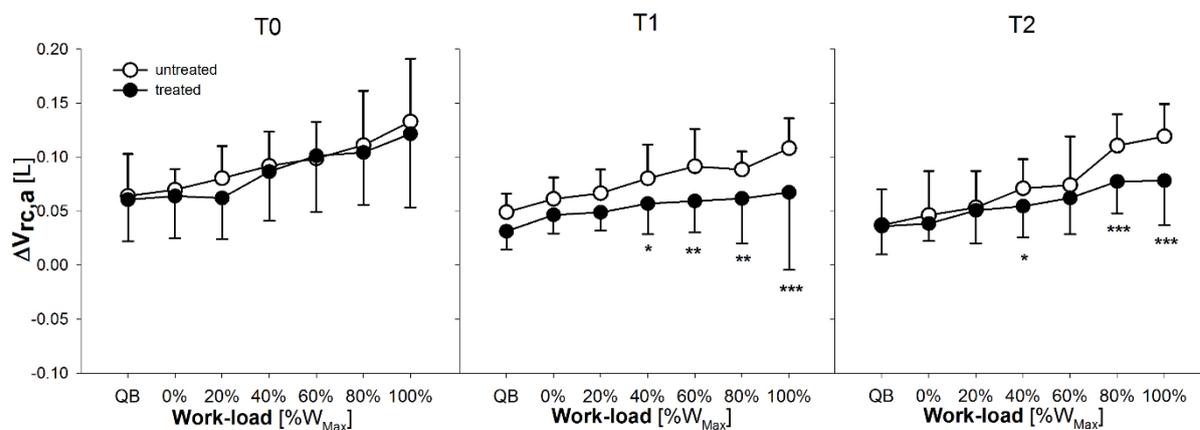


Figura 3.12 Andamento dell'espansione della gabbia toracica addominale (RC,a) suddivisa tra lato trattato e lato sano in funzione del carico di lavoro per i pazienti del gruppo Open nei tre tempi di acquisizione.

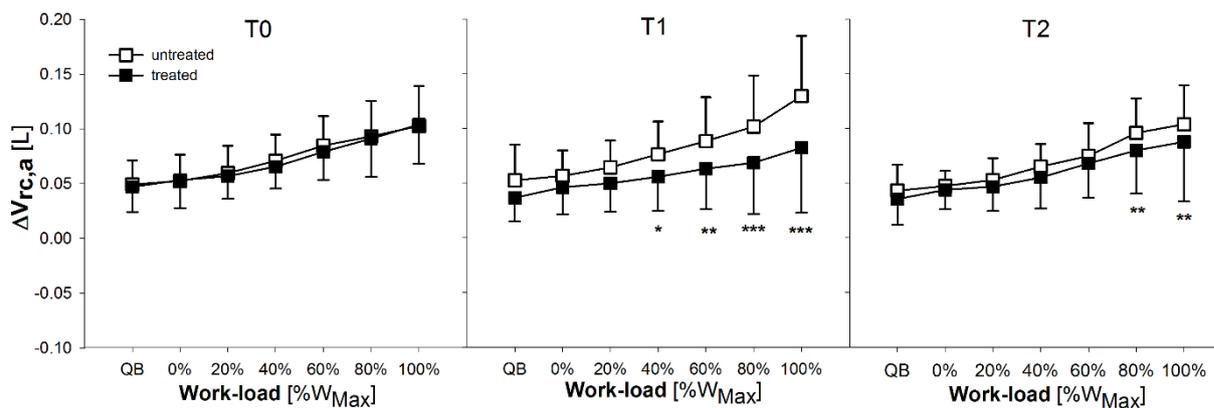


Figura 3.13 Andamento dell'espansione della gabbia toracica addominale (RC,a) suddivisa tra lato trattato e lato sano in funzione del carico di lavoro per i pazienti del gruppo VATS nei tre tempi di acquisizione.

L'analisi è stata effettuata anche per i volumi addominali, e sia per il gruppo Open (figura 3.14) che per il gruppo VATS (figura 3.15) lato trattato e non trattato procedono coincidenti tra di loro in tutti i tre tempi di acquisizione.

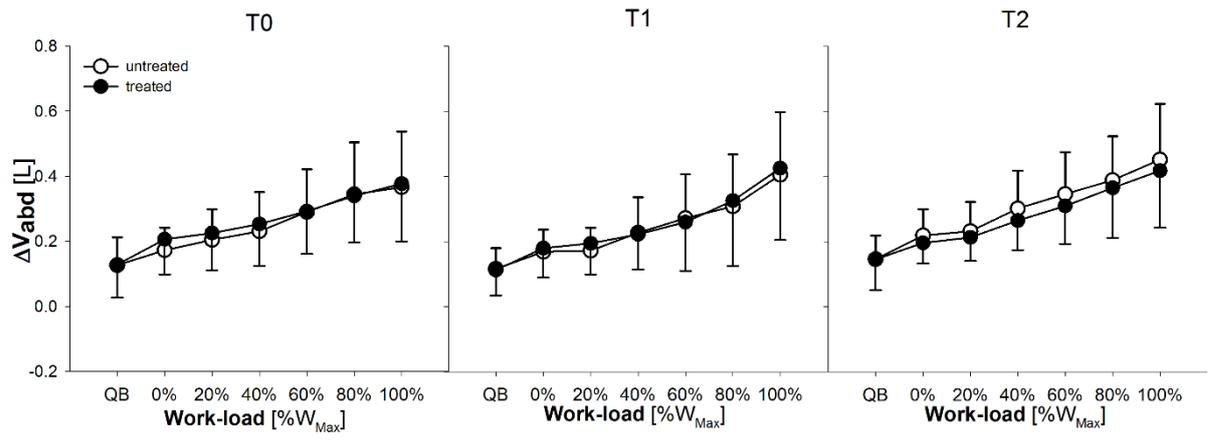


Figura 3.14 Andamento dell'espansione dell'addome suddiviso tra lato trattato e lato sano in funzione del carico di lavoro per i pazienti del gruppo OPEN nei tre tempi di acquisizione.

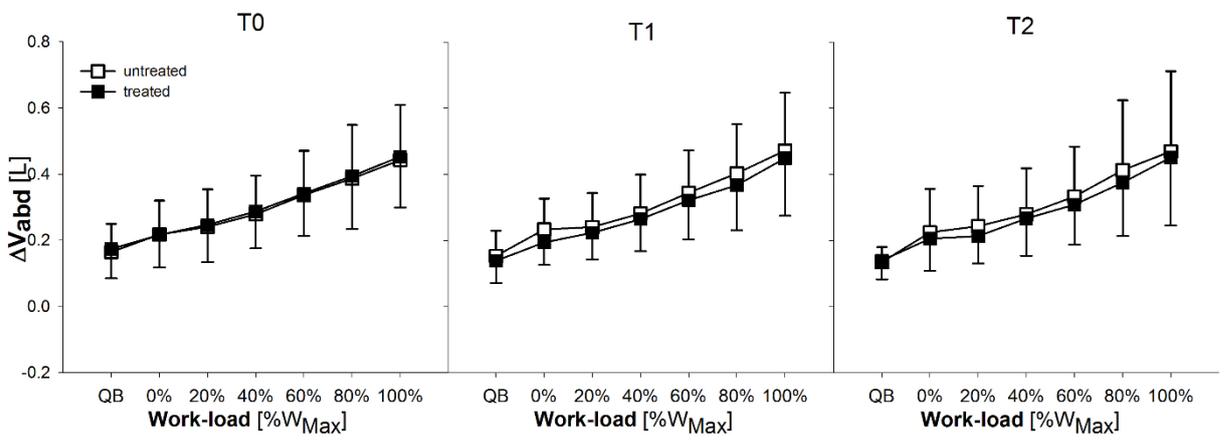


Figura 3.15 Andamento dell'espansione dell'addome suddiviso tra lato trattato e lato sano in funzione del carico di lavoro per i pazienti del gruppo VATS nei tre tempi di acquisizione.

3.6.3 Confronto dei volumi correnti degli emitoraci tra i time point

Per ogni compartimento sono stati confrontati gli andamenti nel tempo di ciascun emitorace, trattato e non trattato.

Partendo dal gruppo Open, i volumi del lato trattato nella gabbia toracica (figura 3.16(a)) presentano a T1 rispetto a T0 una diminuzione significativa: in particolare a QB, e dal 40% al 100% del carico ($p < 0.001$); anche a T2 i volumi registrati sono inferiori rispetto a T0, nello specifico a QB ($p = 0.002$), 40% ($p = 0.013$), 60% ($p = 0.001$), 80% ($p = 0.012$) e 100% ($p < 0.0010$); i volumi di T2 sono superiori a quelli di T1 ma soltanto ai carichi più elevati vi è significatività statistica (all'80% $p = 0.02$ e al 100% $p = 0.012$). La gabbia toracica polmonare (figura 3.16 (c)) riflette in gran parte l'andamento della gabbia toracica totale: i volumi registrati a T1 sono inferiore a quelli di T0 ed in particolare a respiro spontaneo, dal 40% del carico massimo e con un $p\text{-value} < 0.001$ a partire dal 60%; T0 è significativamente maggiore di T2 (anche se in modo meno marcato rispetto a T1), a respiro spontaneo ($p = 0.02$), 60% del carico ($p = 0.03$) e a carico massimo ($p = 0.004$); T1 e T2 sono statisticamente diversi soltanto ai carichi più elevati in cui T2 è maggiore di T1 ($p = 0.045$ all'80% e $p = 0.006$ al 100%).

Nella gabbia toracica addominale (figura 3.16 (e)), i volumi di T0 sono sempre superiori a quelli di T1, e lo sono in modo statisticamente rilevante a riposo ($p = 0.007$), al 40% del carico ($p = 0.038$), al 60% ($p = 0.008$), all'80% ($p = 0.001$) e al carico massimo ($p < 0.001$); i valori di T0 sono anche superiori a quelli di T2, in modo meno rilevante fino all'80% (in questi carichi è stato calcolato un $p\text{-value}$ compreso tra 0.05 e 0.01); non sono state trovate differenze tra gli andamenti di T1 e T2 si riscontra un parziale recupero nella gabbia toracica polmonare in cui vi è un aumento dei volumi correnti a T2, evidente in figura 3.14 (c), nei carichi più elevati.

Non vi sono differenze, invece, tra T1 e T2 a livello della gabbia toracica addominale (figura 3.9 (e)).

Analizzando poi il lato non trattato, i volumi della gabbia toracica totale (figura 3.16 (b)) sono superiori a T0 rispetto a T1 nei carichi più elevati ma non è stata trovata significatività statistica; l'unica differenza è stata trovata nel confronto tra T1 e T2 con una leggera superiorità dell'ultimo tempo di acquisizione ($p = 0.045$ all'80% e $p = 0.046$ al 100%); nei compartimenti polmonare e addominale (figura 3.16 (d), (f)) non sono state rilevate differenze significative tra i tempi di acquisizione, sebbene ai carichi elevati l'andamento di T1 sia inferiore a quello degli altri time-point, e quello di T2 superiore a quello di T0.

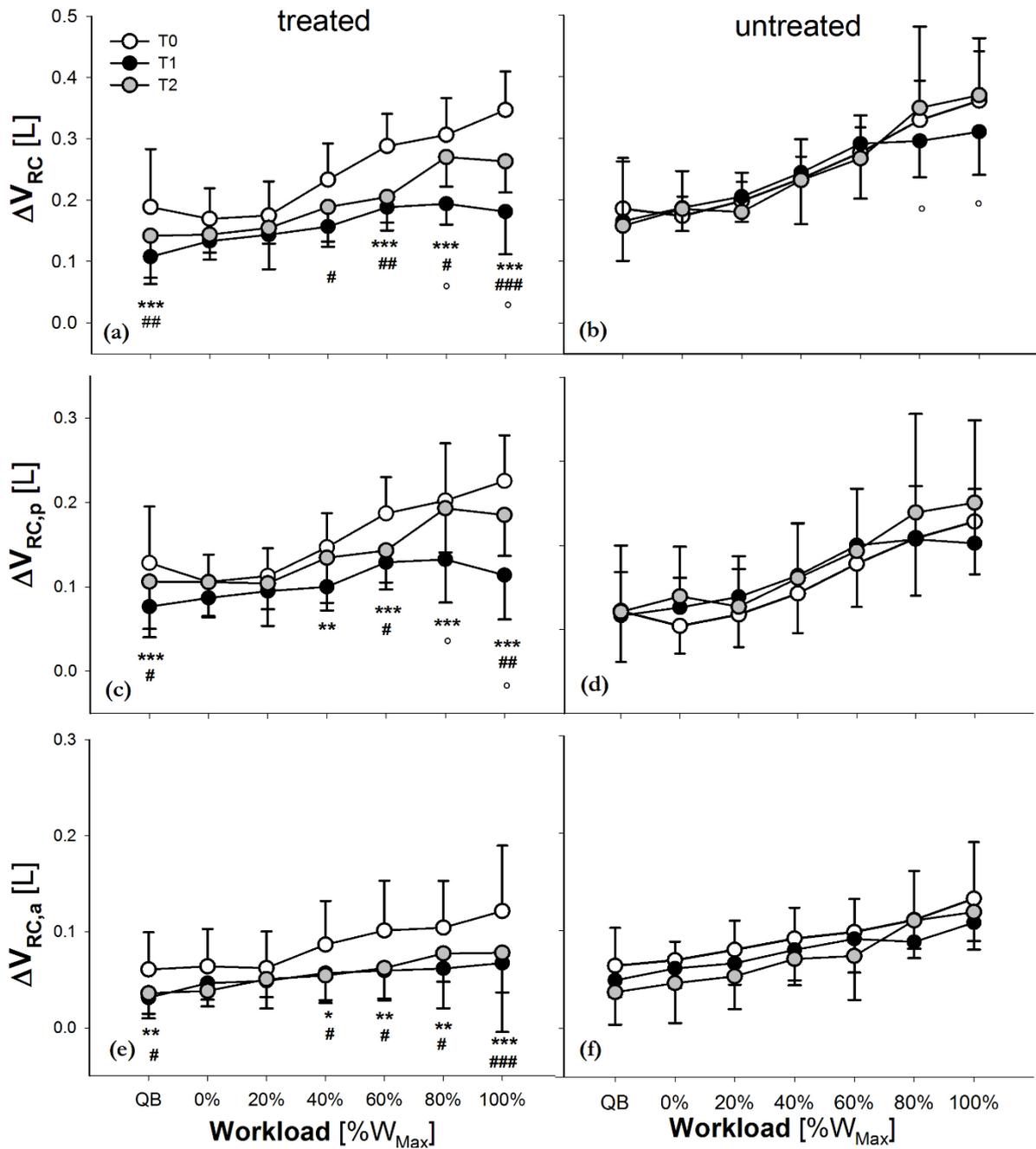


Figura 3.16 Andamento nelle tre acquisizioni dei volumi correnti nella gabbia toracica (RC) e nelle sue due suddivisioni (RC,p ed RC,a) del lato sottoposto ad intervento e del lato sano in funzione del carico di lavoro per il gruppo OPEN.
 (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

Passando al gruppo VATS ed analizzando la gabbia toracica totale per quanto riguarda l'emitorace trattato (figura 3.17(a)), l'andamento di T1 è inferiore a quello di T0 in particolare al 40% del carico ($p=0.01$), 60% ($p=0.001$) e all'80% e 100% del carico massimo ($p<0.001$); a T2 vi è un parziale recupero infatti è sempre inferiore ai valori di T0 ma in modo significativo soltanto al 100% del carico ($p=0.01$). Tra T1 e T2 non sono state trovate differenze statisticamente significative. Scomponendo la gabbia toracica nei suoi compartimenti, quello polmonare (figura 3.17 (c)) riflette in parte il comportamento del totale per le differenze tra T0 e T1 ($p=0.04$ al 20%, $p=0.003$ al 20% e $p<0.001$ dal 60 al 100% del carico); tra T0 e T2 non sono state trovate differenze statisticamente significative, mentre l'andamento di T1 è statisticamente inferiore a quello di T2, anche se in modo meno marcato che rispetto a T0. Nel compartimento inferiore l'andamento di T0 è superiore a quello di T1 a partire dal 60% del carico in cui $p=0.05$, all'80% in cui $p=0.015$ e al carico massimo ($p=0.006$); T0 è superiore anche a T2 ed in particolare ai elevati ($p=0.04$ all'80% e $p=0.008$ al 100%); gli andamenti di T1 e T2 sono quasi coincidenti e non sono state trovate differenze.

Il lato non trattato, a differenza del lato trattato, presenta un andamento differente. Nella gabbia toracica totale (figura 3.17 (b)) l'andamento di T1 presenta valori superiori a quelli di T0, in modo significativo a partire dal 60% del carico fino al carico massimo ($p=0.018$ al 60% del carico, $p=0.008$ all'80% e $p<0.001$ al 100%); anche l'andamento di T2 è superiore a quello di T0 ai carichi elevati ($p=0.004$ all'80% e $p=0.008$ al 100%); tra T1 e T2 non sono state trovate differenze.

L'andamento di T1 è superiore a quello di T0 anche a livello della gabbia toracica polmonare (figura 3.17 (d)) ed statisticamente significativo al 60% del carico ($p=0.03$), 80% ($p=0.008$) e carico massimo ($p<0.001$); come nel compartimento totale, T2 è superiore a T0 ed in particolar modo ai carichi elevati e non sono state trovate differenze statisticamente significative tra T1 e T2.

Nella gabbia toracica addominale (figura 3.17 (c)), gli andamenti sono coincidenti fino al carico massimo, in cui T1 è maggiore di T0 ($p<0.001$) e di T2 ($p=0.003$).

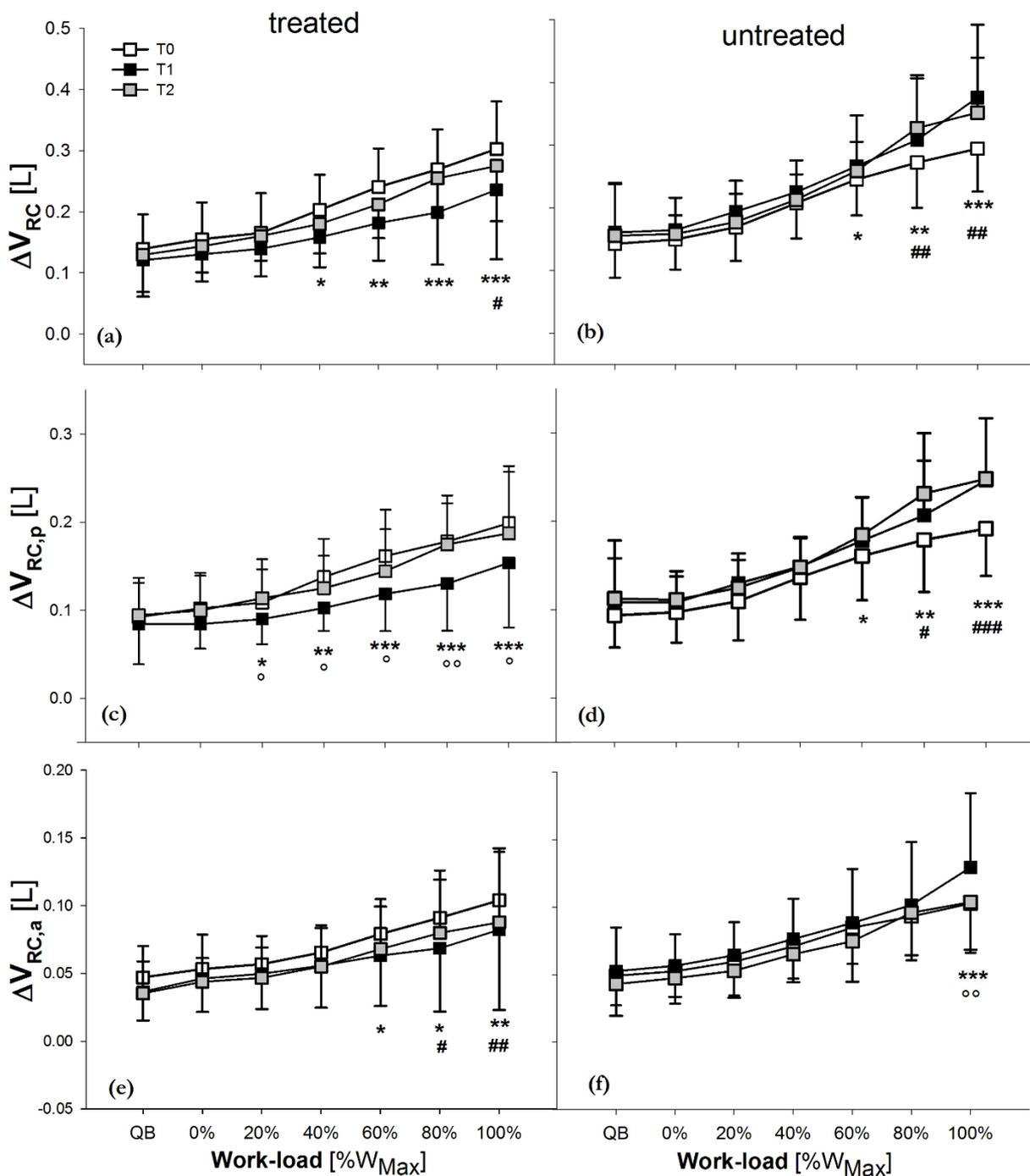


Figura 3.17 Andamento nelle tre acquisizioni dei volumi correnti nella gabbia toracica (RC) e nelle sue due suddivisioni (RC,p ed RC,a) del lato sottoposto ad intervento e del lato sano in funzione del carico di lavoro per il gruppo VATS. (T0vsT1 *, T1vsT2 °, T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

Effettuando la stessa analisi sul compartimento addominale, per il gruppo Open vi è un aumento del lato non trattato (figura 3.18) a T2 rispetto a T0 e T1.

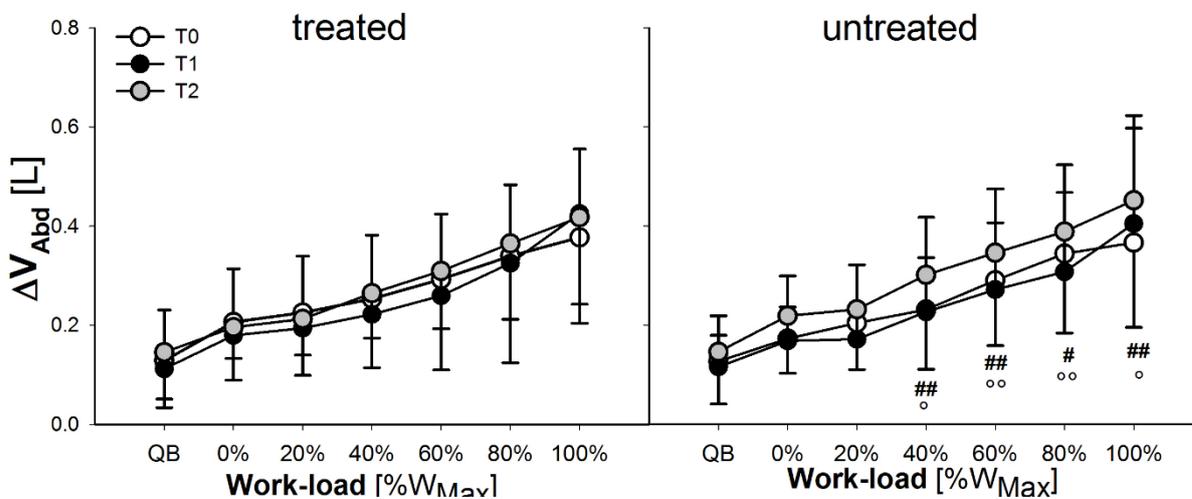


Figura 3.18 Andamento nelle tre acquisizioni dell'espansione dell'addome(Abd) del lato sottoposto ad intervento e del lato sano in funzione del carico di lavoro per il gruppo OPEN. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

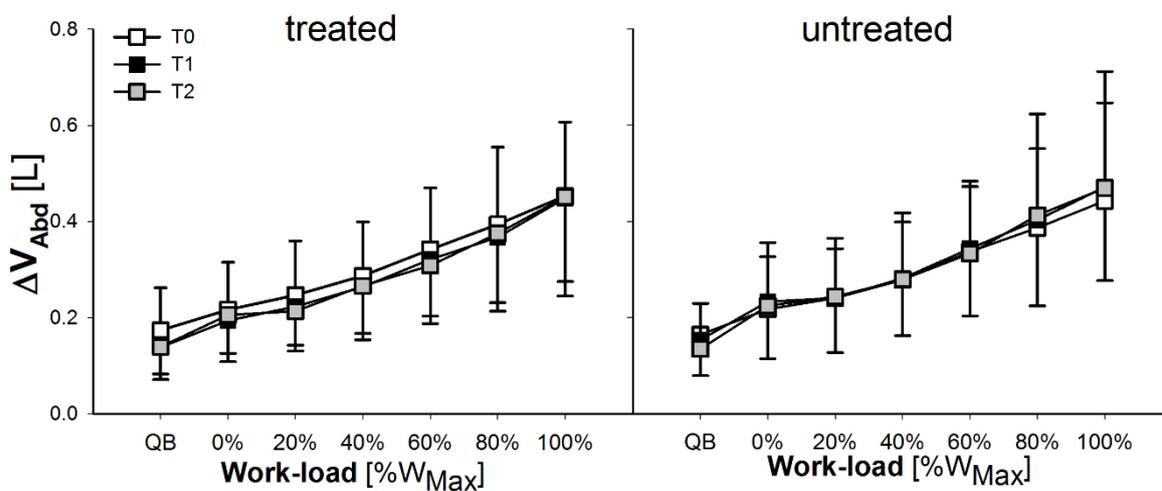


Figura 3.19 Andamento nelle tre acquisizioni dell'espansione dell'addome(Abd) del lato sottoposto ad intervento e del lato sano in funzione del carico di lavoro per il gruppo VATS. T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento.

3.7 Volumi operazionali

Abbiamo analizzato i volumi di fine espirazione e fine inspirazione dell'intera parete toraco-addominale confrontando gli andamenti temporali in funzione del carico di lavoro, ma non abbiamo trovato differenze statisticamente significative per nessuno dei due gruppi di pazienti, sebbene a T1 il volume di fine inspirazione nel gruppo Open sia inferiore (a parità del volume di fine espirazione).

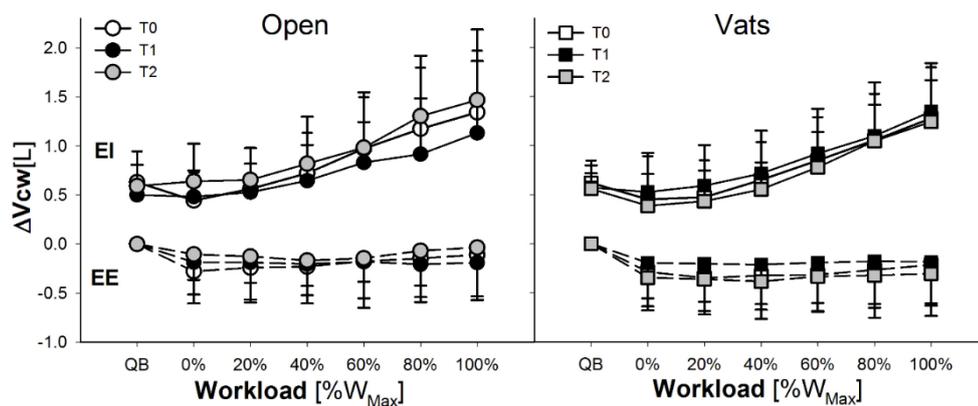


Figura 3.18 Andamento dei volumi di fine inspirazione (linea continua) e fine espirazione (linea tratteggiata) della chest-wall in funzione del carico di lavoro per i due gruppi. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

Partendo dai risultati in figura 3.8 sugli andamenti dei volumi correnti compartimentali confrontati nel tempo, ne siamo andati a valutare i volumi operazionali di fine inspirazione ed espirazione. Per il gruppo open la riduzione a T1 dell'espansione della gabbia toracica è dovuta ad una diminuzione del volume di fine inspirazione, in particolare del lato trattato a respiro spontaneo ed ai carichi più elevati, mentre il lato sano non presenta differenze (figura 3.19)

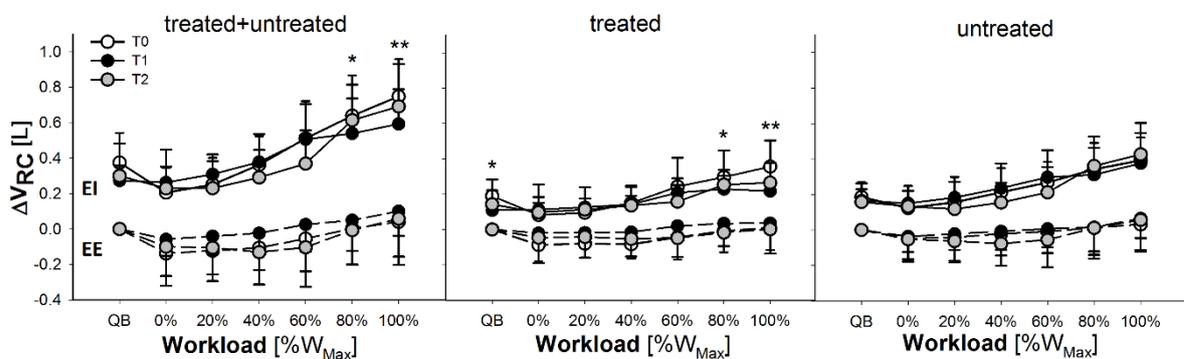


Figura 3.19 Andamento dei volumi di fine inspirazione (linea continua) e fine espirazione (linea tratteggiata) della gabbia toracica totale e poi scomposta in emitorace trattato e sano per il gruppo OPEN. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

Per il gruppo VATS non erano state riscontrate variazioni del volume corrente della gabbia toracica totale tra le acquisizioni nel tempo, e neanche nei volumi operazionali di questo compartimento. Valutando però i volumi di fine inspirazione abbiamo riscontrato una diminuzione statisticamente significativa del lato trattato a T1 ai massimi carichi e la relativa compensazione del lato non trattato che presenta un aumento rispetto a T0 in particolare al 100% del carico comportandosi comportandosi dualmente. Non vi sono differenze tra i volumi di fine espirazione.

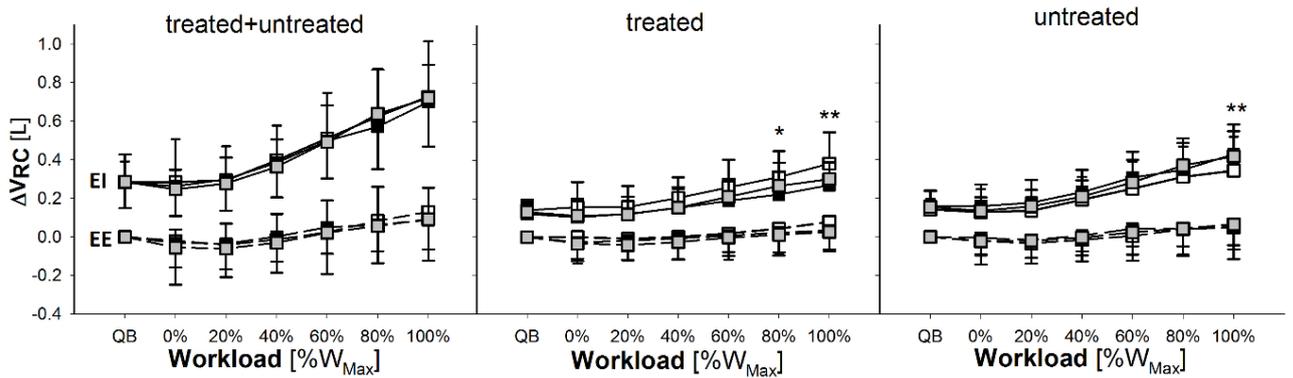


Figura 3.19 Andamento dei volumi di fine inspirazione (linea continua) e fine espirazione (linea tratteggiata) della gabbia toracica totale e poi scomposta in emitorace trattato e sano per il gruppo VATS. (T0vsT1 *; T1vsT2 °; T0vsT2 #. Le scale utilizzate sono le stesse tra ogni compartimento).

3.8 Studio della muscolatura

Per la valutazione della muscolatura, in particolare dei muscoli gran dorsale, dentato anteriore e gran pettorale è stata calcolata la differenza tra i valori acquisiti nell'acquisizione pre-operatoria T0 e quella nel post-operatorio a due mesi T2, essendo solo questi i time-point in cui il protocollo ne prevedeva la valutazione ed effettuata un'analisi OneWay ANOVA per il confronto tra i due gruppi.

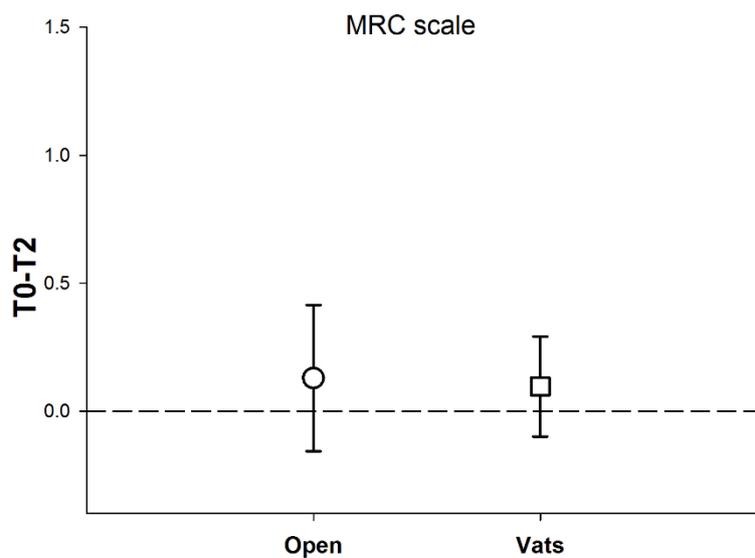


Figura 3.20 Media delle differenze tra i valori della scala MRC raccolti a T0 e T2 per il gruppo Open e VATS.

Come visibile anche dal grafico in figura 3.20 non vi è differenza tra i due gruppi.

3.9 Valutazione del dolore

È stata sottoposta ai pazienti la NRS per il dolore nell'adulto e registrate quindi le risposte che venivano date. Quest'indagine è stata svolta nei tre momenti fondamentali dello studio: pre-operatoriamente (T0), ad una settimana dall'intervento (T1) ed a due mesi (T2). I dati, avendo la loro distribuzione superato il test di normalità, sono stati sottoposti ad un'analisi Two-way RM ANOVA che prende contemporaneamente in considerazione l'appartenenza ai gruppi di studio (open vs VATS) e le misurazioni ripetute nel tempo (figura 3.21).

Il dolore viene riferito dai pazienti con differenze statisticamente significative sia al variare del parametro tempo, sia tra i due gruppi Open e VATS ($p=0.0117$). In particolare, tutti i pazienti, di entrambi i gruppi, pre-operatoriamente non riferiscono alcun tipo di dolore. Questo invece viene riferito al tempo T1, con un'intensità maggiore dai soggetti appartenenti al gruppo Open. Al tempo T2 poi, tutti i pazienti riferiscono una miglioramento della sintomatologia dolorosa e si annulla la differenza tra gli appartenenti al gruppo Open e gli appartenenti al gruppo VATS.

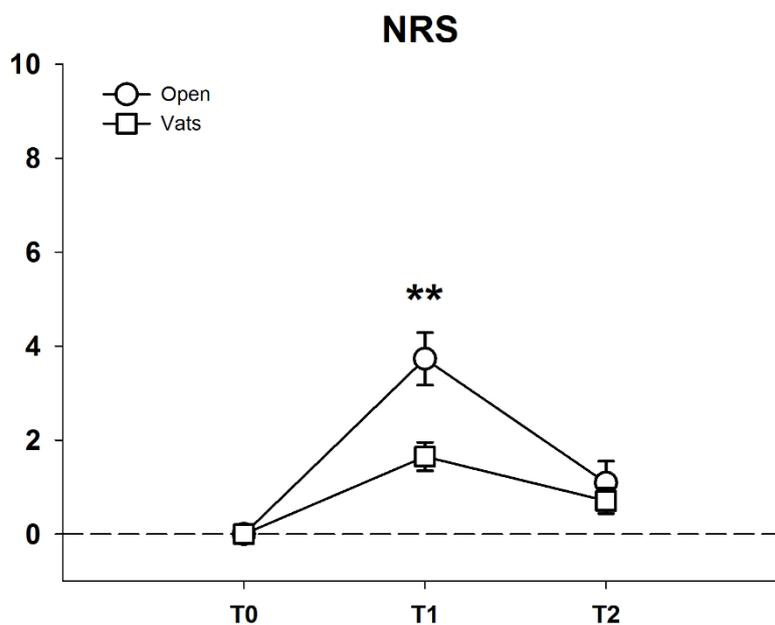


Figura 3.21 Andamento della scala del dolore NRS nel tempo per i due gruppi.

Capitolo 4

Conclusioni

Questo lavoro di tesi nasce dalla collaborazione tra il dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria del Politecnico ed il reparto di Chirurgia Toracica del Policlinico di Milano, avente la finalità di valutare il differente impatto sulla funzionalità e cinematica respiratoria delle tue tecniche di accesso all'emitore per l'intervento di lobectomia per il tumore del polmone, ovvero la toracotomia Open e la toracosopia video-assistita (VATS).

In questo studio sono stati valutati una serie di parametri riferiti al pattern respiratorio di 31 pazienti che eseguivano manovre di funzionalità respiratoria ed esercizio a carico incrementale, classificati in base all'intervento a cui sono stati sottoposti.

I parametri acquisiti nella misurazione pre-operatoria (T0) sono stati confrontati statisticamente con quelli acquisiti nella fase del primo post-operatorio, ovvero da 4 ad un massimo di 10 giorni dall'intervento (T1) e con quelli a due mesi dall'operazione (T2). T1 e T2 sono stati confrontati anche tra di loro. L'espansione dell'emitore sottoposto ad intervento è stata confrontata con il controlaterale sano per ogni acquisizione.

I risultati confermano quanto riportato in letteratura: in entrambi i gruppi, a pochi giorni dall'intervento indipendentemente dall'accesso chirurgico, vi è una compromissione dei parametri di funzionalità respiratoria analizzati tramite spirometria (FVC e FEV1) e test del cammino che diminuiscono in modo statisticamente significativo.

A T0 il gruppo Open presenta valori di FVC e FEV1 significativamente inferiori al gruppo VATS. Anche l'analisi della manovra di capacità vitale acquisita con OEP è ridotta nel gruppo Open a causa di un ridotto contributo addominale durante capacità inspiratoria. I due compartimenti toracici, invece, sono risultati coincidenti nei due gruppi di pazienti. Il volume di riserva inspiratoria, di conseguenza, risulta ridotto negli Open mentre il volume di riserva espiratoria non

presenta differenze con l'altro gruppo. Il ridotto contributo addominale durante IC potrebbe essere causato da una configurazione maggiormente appiattita della cupola diaframmatica a causa delle aumentate dimensioni dei polmoni.

In entrambi i gruppi, i dati provenienti da OEP confermano la diminuzione dei parametri a T1 per la riduzione dell'espansione di tutti i compartimenti della chest-wall: in ogni compartimento il lato trattato si espande meno rispetto a se stesso nel time-point precedente e rispetto al contro-laterale nello stesso time-point. Considerato che l'escursione della manovra FVC è composta dalla capacità inspiratoria IC e dalla riserva espiratoria ERV, abbiamo constatato che quest'ultima rimane invariata, mentre è la prima a ridursi (per riduzione del lato trattato), in entrambi i gruppi in modo significativo.

A T2 in entrambi i gruppi, si conferma la riduzione della capacità inspiratoria della gabbia toracica addominale, e soltanto nel gruppo VATS vengono ripristinati i valori iniziali per la gabbia toracica polmonare. Nel gruppo Open vi è un aumento della capacità inspiratoria dell'addome, anche se non statisticamente significativo, che risulta in un aumento del volume totale della chest-wall che torna ad essere quello di T0 ed è come se l'intervento annullasse la differenza iniziale tra i due gruppi, aumentando il volume addominale e totale nel gruppo Open.

Le conclusioni più rilevanti derivano dai risultati provenienti dal test da sforzo. Nel confronto tra T0 e T1, la ventilazione del gruppo Open rimane invariata (a parte un leggero aumento al 100% del carico), poiché la frequenza respiratoria aumenta ed il volume corrente dell'intera parete toraco-addominale diminuisce e queste variazioni sono statisticamente significative ai carichi elevati.

Nel gruppo VATS, invece, la ventilazione aumenta. Questo incremento è causato da valori significativamente maggiori di frequenza respiratoria, mentre il volume corrente rimane invariato, a differenza di ciò che accade nel gruppo Open.

A T1 il lato trattato, a livello di entrambi i compartimenti della gabbia toracica, sia nel gruppo Open che nel gruppo VATS, si espande in modo ridotto rispetto al time-point precedente e rispetto al controlaterale sano nello stesso time-point. La differenza sta nel lato sano: infatti nel gruppo VATS, in modo significativo ai carichi elevati, questo presenta un'espansione maggiore rispetto a T0, garantendo il volume corrente iniziale sia nella gabbia toracica polmonare che addominale. Nel gruppo Open, invece, probabilmente a causa di una maggiore algia confermata anche dai valori della scala del dolore NRS, il lato non trattato non compensa la diminuzione di volume del lato sottoposto ad intervento. Tutto ciò risulta in una riduzione del volume corrente della gabbia toracica e quindi anche della totalità della chest-wall.

In riferimento al confronto tra i valori iniziali e T2 (prova acquisita ad almeno due mesi dopo l'intervento) nel gruppo Open vi è un ripristino sia della frequenza che del volume corrente. Permane la riduzione dell'espansione della gabbia toracica, che come a T1 è dovuta al lato trattato che non riesce più ad espandersi come all'inizio in modo statisticamente significativo. La diminuzione del lato trattato in questo time-point è localizzata a livello della gabbia toracica addominale, mentre in quella polmonare sono ripristinati in parte i valori di partenza. Nel compartimento addominale vi è un aumento di volume dell'emittoce sano statisticamente significativo ai carichi elevati che rende il volume corrente totale uguale a quello dell'acquisizione pre-operatoria.

Nel gruppo VATS come a T1, ed a differenza del gruppo Open, l'espansione della gabbia toracica rimane la stessa registrata a T0 e si ripristina l'espansione del lato trattato a livello della gabbia toracica polmonare.

A distanza di due mesi dall'intervento possiamo concludere che il compartimento che ne risente maggiormente, in entrambi i gruppi, sia la gabbia toracica addominale che è situata sotto la ferita chirurgica.

Dai risultati derivanti dall'analisi della manovra FVC e delle sue componenti, non emerge il meccanismo di compensazione attuato dal gruppo VATS durante esercizio.

Uno dei limiti di questo studio è il numero non molto elevato di pazienti operati con tecnica Open. All'inizio dell'esperimento i due gruppi sono partiti in numero abbastanza bilanciato, ma col tempo non sono cresciuti con la stessa intensità: il gruppo VATS è diventato più numeroso per una generale tendenza dei medici ad utilizzare la tecnica Open solo se necessario, in quanto comportava un maggior numero di giornate di degenza e maggior dolore riferito.

Altro punto debole è il non aver caratterizzato i polmoni dei pazienti a T0: questo avrebbe potuto chiarire la questione sulla diversità iniziale a livello dell'addome tra i due gruppi.

Rimane irrisolto il motivo per cui il gruppo VATS mantenga anche a T2 un'elevata frequenza respiratoria che risulta in una maggiore ventilazione.

Un punto di forza è l'aver utilizzato un approccio statistico che ha permesso l'analisi a 2 vie anche con distribuzioni di dati non normalizzate, considerata la non elevata dimensione del campione.

In riferimento ai risultati ottenuti ci si aspetta un confronto con i dati ricavati da altre tipologie di indagine, ad esempio l'integrazione di pletismografia optoelettronica e valutazione dei segnali EMG acquisiti durante le diverse manovre e durante esercizio per poter avere un confronto dell'attività di contrazione muscolare dei muscoli intercostali prima e dopo l'intervento chirurgico.

Se il numero di pazienti dovesse aumentare sarebbe utile effettuare analisi incrociate classificando i pazienti, oltre in base al tipo di intervento effettuato, anche per quanto riguarda il lobo asportato, superiore o inferiore, e nel caso di polmone destro anche medio.

Rimane solo un'ipotesi il motivo per il quale a T0 i pazienti che saranno poi stati sottoposti a tecnica Open presentino durante la manovra e a livello addominale (tranne per quanto riguarda il volume di riserva espiratoria) dei valori inferiori al gruppo VATS: sarebbe utile capirne il motivo integrando immagini TAC che mostrino la posizione della lesione e immagini ecografiche che rilevino l'attività del diaframma. Aumentando il numero dei pazienti si potrebbe verificare se questo fatto è confermato e sia fonte di previsione sul tipo di intervento a cui verranno sottoposti.

Possiamo concludere che l'approccio chirurgico più invasivo del gruppo Open si traduca con il coinvolgimento di tutto il compartimento della gabbia toracica, ed il lato non trattato non riesca a compensare la diminuzione del controlaterale come avviene per il gruppo VATS.

Di seguito sono riportati alcuni schemi conclusivi per riassumere le variazioni che avvengono nei due gruppi.

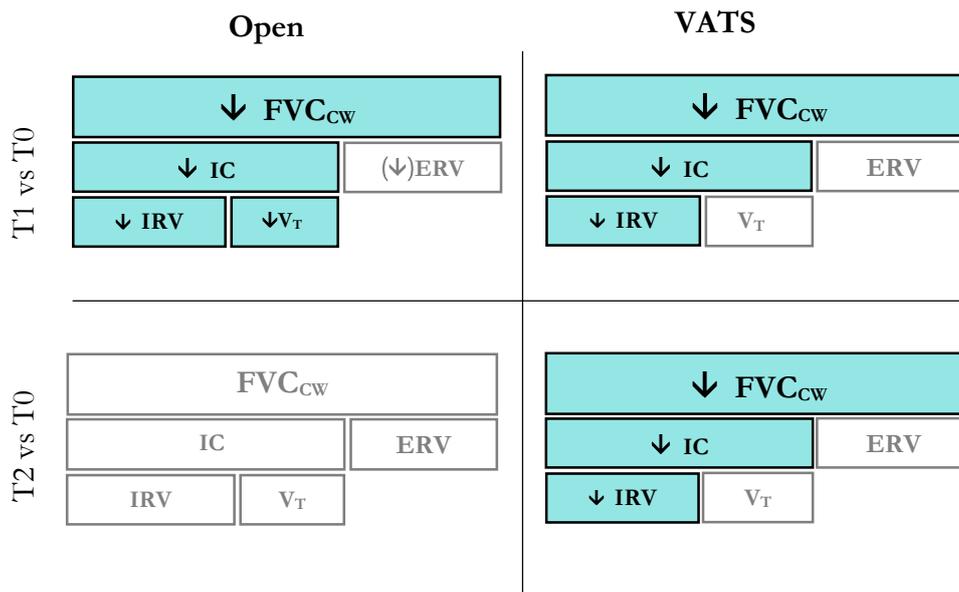


Figura 4.1 Confronto tra T1 e T0 e tra T2 e T0 della manovra di capacità vitale forzata FVC e dei volumi che la compongono per la chest-wall (CW). Ogni parametro considerato è la somma dei parametri nei blocchi sottostanti. I blocchi in azzurro corrispondono ai parametri che subiscono variazioni secondo le frecce statisticamente significative e i blocchi bianchi a quelli che rimangono invariati; le frecce grigie nei blocchi bianchi sono riportate in caso di variazione dalla quale non è emersa significatività statistica.

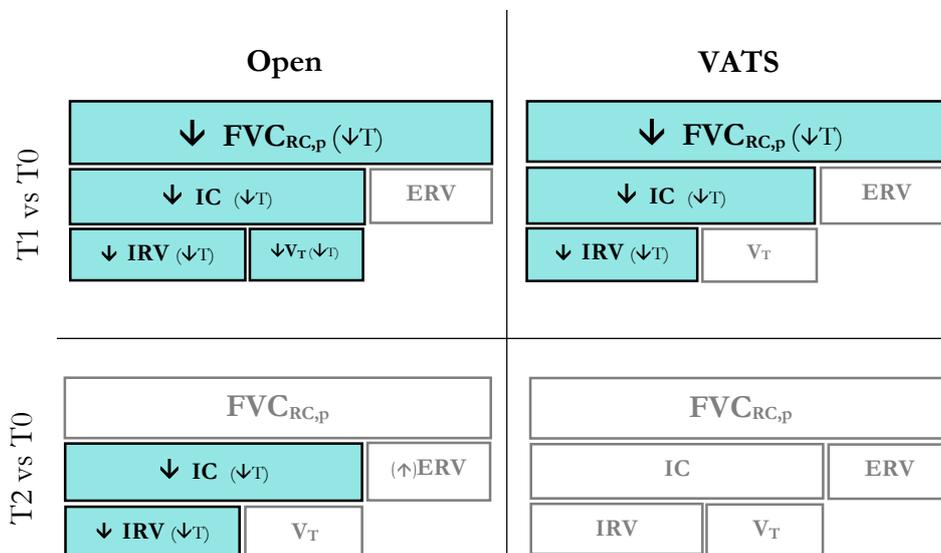


Figura 4.2 Confronto tra T1 e T0 e tra T2 e T0 della manovra di capacità vitale forzata FVC e dei volumi che la compongono per la gabbia toracica polmonare (RC,p). Per la simbologia vedi figura 4.1.

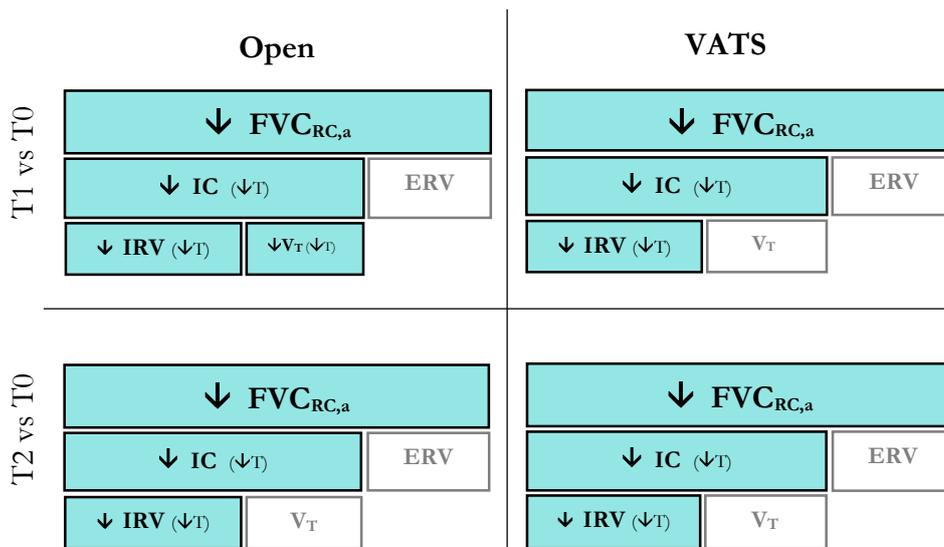


Figura 4.3 Confronto tra T1 e T0 e tra T2 e T0 della manovra di capacità vitale forzata FVC e dei volumi che la compongono per la gabbia toracica addominale (RC,a). Per la simbologia vedi figura 4.1.

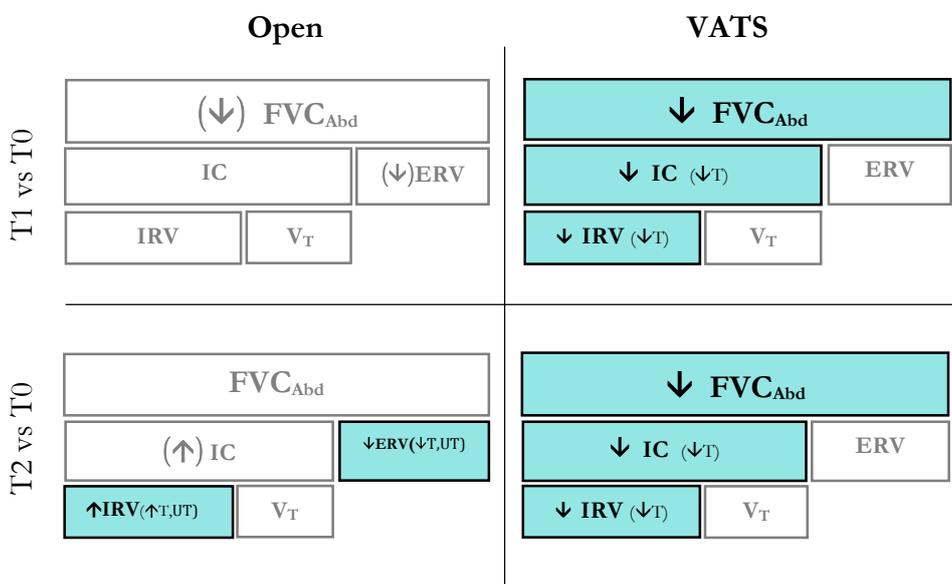


Figura 4.4 Confronto tra T1 e T0 e tra T2 e T0 della manovra di capacità vitale forzata FVC e dei volumi che la compongono per l'addome (Abd). Per la simbologia vedi figura 4.1.

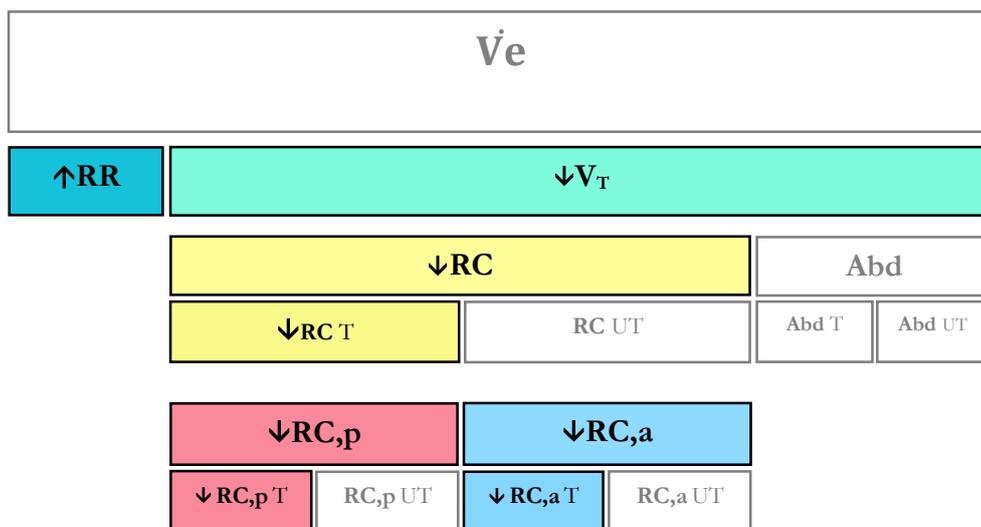


Figura 4.5 Confronto di T1 rispetto a T0 per la ventilazione, frequenza respiratoria, tidal volume totale e compartimentale durante il test da sforzo per il gruppo Open. I blocchi evidenziati corrispondono ai parametri che subiscono variazioni secondo le frecce statisticamente significative e i blocchi bianchi a quelli che rimangono invariati; le frecce grigie nei blocchi bianchi sono riportate in caso di variazione dalla quale non è emersa significatività statistica.

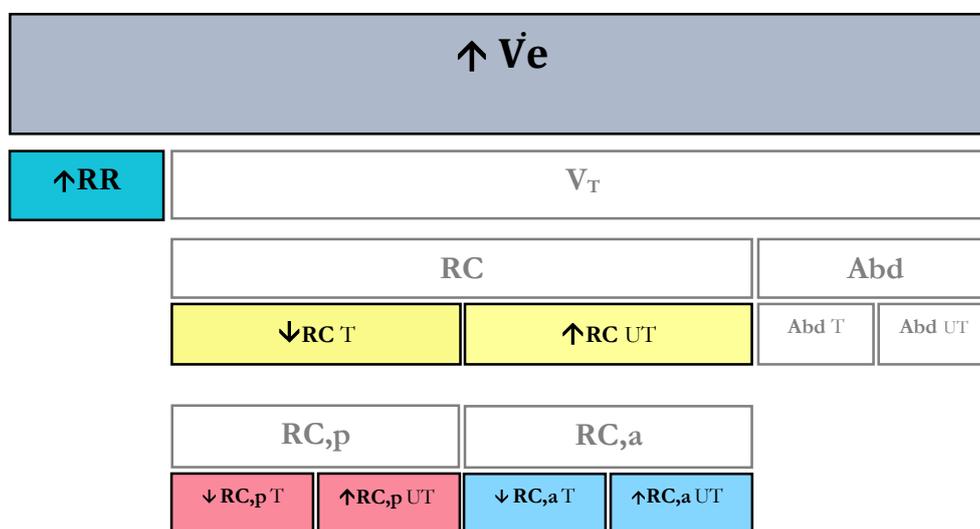


Figura 4.6 Confronto di T1 rispetto a T0 per la ventilazione, frequenza respiratoria, tidal volume totale e compartimentale durante il test da sforzo per il gruppo VATS.
Per la simbologia vedi figura 4.5.

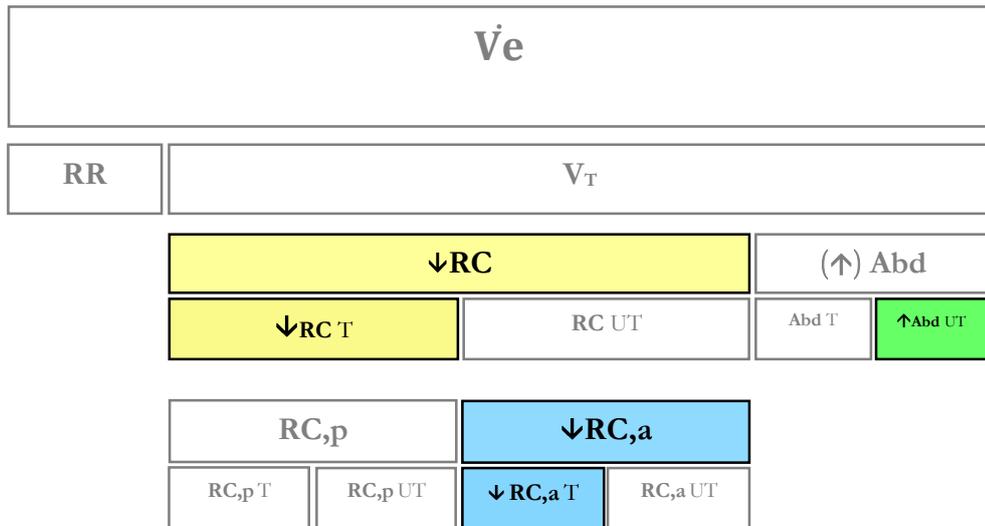


Figura 4.7 Confronto di T2 rispetto a T0 per la ventilazione, frequenza respiratoria, tidal volume totale e compartimentale durante il test da sforzo per il gruppo Open.
Per la simbologia vedi figura 4.5.

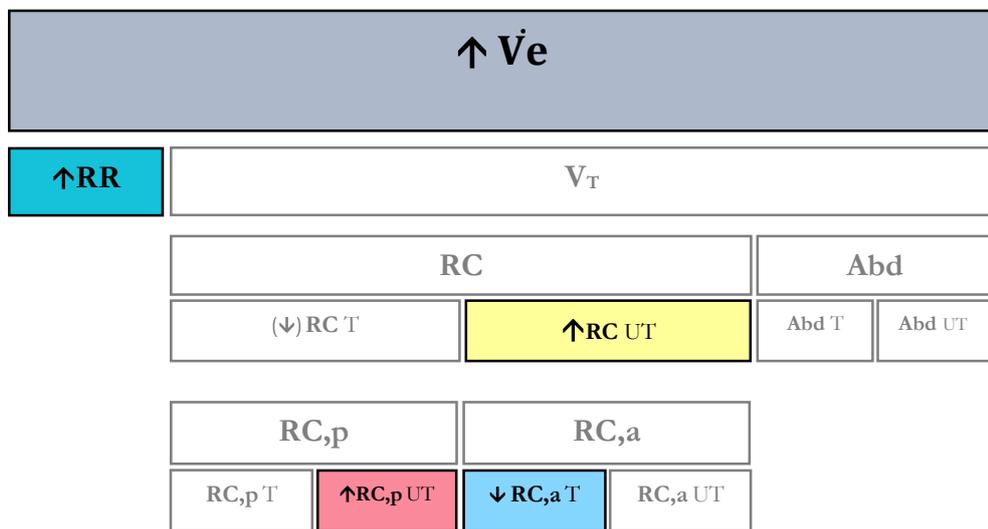


Figura 4.8 Confronto di T2 rispetto a T0 per la ventilazione, frequenza respiratoria, tidal volume totale e compartimentale durante il test da sforzo per il gruppo VATS.
Per la simbologia vedi figura 4.5.

T0				T1				T2							
V_T T=UT				V_T T<UT				V_T T=UT rest → 40%				V_T T<UT 60% → W_M			
RC T=UT		Abd T=UT		RC T<UT		Abd T=UT		RC T=UT rest → 40%		Abd T=UT		RC T<UT 60% → W_M		Abd T=UT	
RC,p T=UT	RC,a T=UT			RC,p T<UT	RC,a T<UT			RC,p T=UT rest → 40%	RC,a T=UT rest → 60%			RC,p T<UT 60% → W_M	RC,a T<UT 80% → W_M		

Figura 4.9 Confronto del volume del lato trattato (T) e non trattato (UT) in ogni time-point T0, T1 e T2 per il gruppo Open durante esercizio incrementale. I blocchi evidenziati corrispondono ai parametri in cui lato trattato e non trattato sono statisticamente diversi.

T0				T1				T2							
V_T T=UT				V_T T<UT				V_T T=UT rest → 40%				V_T T<UT 60% → W_M			
RC T=UT		Abd T=UT		RC T<UT		Abd T=UT		RC T=UT rest → 20%		Abd T=UT		RC T<UT 40% → W_M		Abd T=UT	
RC,p T=UT	RC,a T=UT			RC,p T<UT	RC,a T<UT			RC,p T=UT rest → 20%	RC,a T=UT rest → 60%			RC,p T<UT 40% → W_M	RC,a T<UT 80% → W_M		

Figura 4.10 Confronto del volume del lato trattato (T) e non trattato (UT) in ogni time-point T0, T1 e T2 per il gruppo Open durante esercizio incrementale. I blocchi evidenziati corrispondono ai parametri in cui lato trattato e non trattato sono statisticamente diversi.

Appendice

Di seguito sono riportati alcuni dei “summary” più significativi derivanti dall’implementazione del modello lineare misto, che come spiegato nel capitolo 2, la versione completa è servita a valutare trend e diversità globali (a sinistra), e la seconda versione è stata utilizzata per effettuare l’analisi delle interazioni.

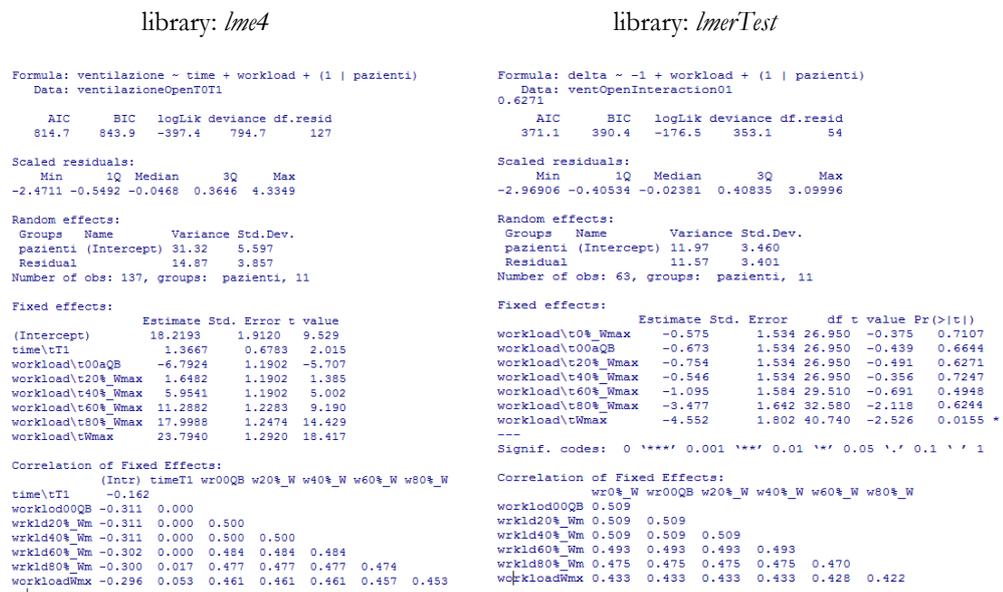


Figura 5.1 Confronto della ventilazione a T1 rispetto a T0 nel gruppo Open.

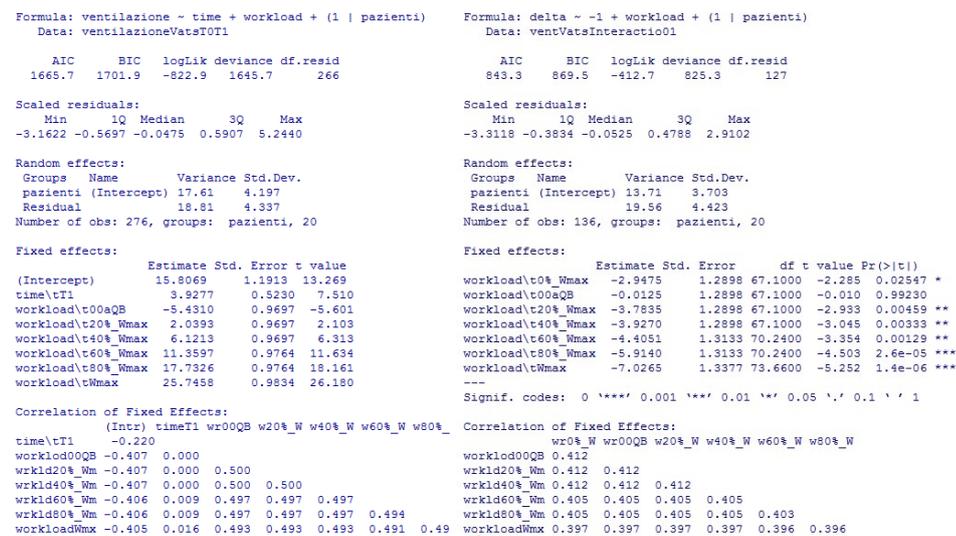


Figura 5.2 Confronto della ventilazione a T1 rispetto a T0 nel gruppo VATS.

```

Formula: frequency ~ time + workload + (1 | pazienti)
Data: frequenzaOpenT0T1

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
776.8    806.0   -378.4    756.8     127

Scaled residuals:
      Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.52779 -0.72788 -0.08201  0.60020  2.95206

Random effects:
Groups Name          Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 15.75    3.969
Residual              11.66    3.415
Number of obs: 137, groups: pazienti, 11

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)  25.172581  1.437222  17.515
time\tT1     -3.223592  0.600203   -5.371
workload\t00aQB -4.670476  1.054017  -4.431
workload\t20%_Wmax -0.003333  1.054017  -0.003
workload\t40%_Wmax  0.839048  1.054017  0.796
workload\t60%_Wmax  2.222728  1.087565  2.044
workload\t80%_Wmax  4.579206  1.104436  4.146
workload\tWmax     5.206667  1.143885  4.552

Correlation of Fixed Effects:
(Intr) timeT1 wr00QB w20%_W w40%_W w60%_W w80%_W
time\tT1      -0.191
workload00QB -0.367  0.000
wrkld20%_Wm  -0.367  0.000  0.500
wrkld40%_Wm  -0.367  0.000  0.500  0.500
wrkld60%_Wm  -0.356  0.000  0.485  0.485  0.485
wrkld80%_Wm  -0.354  0.017  0.477  0.477  0.474  0.474
workloadWmax -0.349  0.053  0.461  0.461  0.461  0.457  0.453
> |

Formula: delta ~ -1 + workload + (1 | pazienti)
Data: freqOpenInteraction01

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
365.2    384.5   -173.6    347.2     54

Scaled residuals:
      Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.4113 -0.6171 -0.1252  0.7338  2.3292

Random effects:
Groups Name          Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 16.007  4.001
Residual              9.892  3.145
Number of obs: 63, groups: pazienti, 11

Fixed effects:
              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
workload\t00%_Wmax  -0.6795    1.6093  20.5060  -0.422  0.6772
workload\t00QB     -2.5831    1.6093  20.5060  -1.605  0.1238
workload\t020%_Wmax -1.9742    1.6093  20.5060  -1.227  0.2338
workload\t040%_Wmax -2.1625    1.6093  20.5060  -1.344  0.1937
workload\t060%_Wmax -3.6689    1.6503  22.3020  -2.223  0.0366 *
workload\t080%_Wmax -5.7219    1.6987  24.5040  -3.368  0.0025 **
workload\t100%_Wmax -4.9627    1.8330  30.8820  -2.707  0.0110 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
              w00%_W wr00QB w020%_W w040%_W w060%_W w080%_W
workload00QB  0.618
wrkld020%_W  0.618  0.618
wrkld040%_W  0.618  0.618  0.618
wrkld060%_W  0.603  0.603  0.603  0.603
wrkld080%_W  0.586  0.586  0.586  0.586  0.579
wrkld100%_W  0.543  0.543  0.543  0.543  0.537  0.530
> |

```

Figura 5.3 Confronto della frequenza a T1 rispetto a T0 nel gruppo Open.

```

Formula: frequency ~ time + workload + (1 | pazienti)
Data: frequenzaVatsT0T1

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
1537.7   1573.9   -758.8   1517.7     266

Scaled residuals:
      Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.7587 -0.5569 -0.0810  0.5682  4.0912

Random effects:
Groups Name          Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 20.34    4.510
Residual              11.31    3.362
Number of obs: 276, groups: pazienti, 20

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)  23.1626    1.1580  20.003
time\tT1     4.3167    0.4055  10.645
workload\t00aQB -3.5930    0.7519  -4.779
workload\t20%_Wmax  0.3798    0.7519  0.505
workload\t40%_Wmax  0.4858    0.7519  0.646
workload\t60%_Wmax  1.2067    0.7571  1.594
workload\t80%_Wmax  3.0511    0.7571  4.030
workload\tWmax     4.3833    0.7625  5.748

Correlation of Fixed Effects:
(Intr) timeT1 wr00QB w20%_W w40%_W w60%_W w80%_W
time\tT1      -0.175
workload00QB -0.325  0.000
wrkld20%_Wm  -0.325  0.000  0.500
wrkld40%_Wm  -0.325  0.000  0.500  0.500
wrkld60%_Wm  -0.324  0.009  0.497  0.497  0.497
wrkld80%_Wm  -0.324  0.009  0.497  0.497  0.497  0.494
workloadWmax -0.323  0.016  0.493  0.493  0.493  0.491  0.491

Formula: delta ~ -1 + workload + (1 | pazienti)
Data: freqVatsInteraction01

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
762.8    789.0   -372.4    744.8     127

Scaled residuals:
      Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.6672 -0.5484  0.1163  0.4897  4.3464

Random effects:
Groups Name          Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 15.903  3.988
Residual              9.697  3.114
Number of obs: 136, groups: pazienti, 20

Fixed effects:
              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
workload\t00%_Wmax  -3.971    1.131  41.670  -3.510  0.001090 **
workload\t00aQB     -1.967    1.131  41.670  -1.739  0.089426 .
workload\t20%_Wmax  -4.300    1.131  41.670  -3.801  0.000463 ***
workload\t40%_Wmax  -5.280    1.131  41.670  -4.667  3.16e-05 ***
workload\t60%_Wmax  -5.179    1.145  43.390  -4.523  4.67e-05 ***
workload\t80%_Wmax  -5.473    1.145  43.390  -4.780  2.04e-05 ***
workload\tWmax      -4.597    1.159  45.250  -3.966  0.000258 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
              w00%_W wr00QB w020%_W w040%_W w060%_W w080%_W
workload00QB  0.621
wrkld20%_Wm  0.621  0.621
wrkld40%_Wm  0.621  0.621  0.621
wrkld60%_Wm  0.614  0.614  0.614  0.614
wrkld80%_Wm  0.614  0.614  0.614  0.614  0.611
workloadWmax  0.606  0.606  0.606  0.606  0.603  0.603

```

Figura 5.4 Confronto della frequenza a T1 rispetto a T0 nel gruppo VATS.

```

Formula: vt ~ time + workload + (1 | pazienti)
Data: vtOpenTOT1

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
-80.5   -51.3    50.2   -100.5     127

Scaled residuals:
   Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.87194 -0.60913 -0.00383  0.66803  3.14264

Random effects:
 Groups Name      Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.05112  0.2261
Residual              0.02140  0.1463
Number of obs: 137, groups: pazienti, 11

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)    0.75165    0.07622    9.862
time\T1        -0.08014    0.02573   -3.115
workload\t0aQB -0.12619    0.04514   -2.796
workload\t20%_Wmax 0.06524    0.04514    1.445
workload\t40%_Wmax 0.20905    0.04514    4.631
workload\t60%_Wmax 0.37105    0.04659    7.965
workload\t80%_Wmax 0.52295    0.04731   11.054
workload\tWmax    0.66739    0.04900   13.620

Correlation of Fixed Effects:
      (Intr) timeT1 wr00QB w20%_W w40%_W w60%_W w80%_W
time\T1      -0.154
worklod00QB  -0.296  0.000
wrkld20%_Wm  -0.296  0.000  0.500
wrkld40%_Wm  -0.296  0.000  0.500  0.500
wrkld60%_Wm  -0.287  0.000  0.484  0.484  0.484
wrkld80%_Wm  -0.286  0.017  0.477  0.477  0.477  0.474
workloadWmx  -0.282  0.053  0.461  0.461  0.461  0.457  0.453

```

```

Formula: delta ~ -1 + workload + (1 | pazienti)
Data: vtOpenInteraction01

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
-40.8   -21.5    29.4   -58.8     54

Scaled residuals:
   Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.1287 -0.5151 -0.1081  0.4522  3.1214

Random effects:
 Groups Name      Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.01011  0.1005
Residual              0.01816  0.1347
Number of obs: 63, groups: pazienti, 11

Fixed effects:
              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
workload\t0%_Wmax    0.01000    0.05316  37.51000    0.188  0.85181
workload\t00aQB      0.13100    0.05316  37.51000    2.464  0.01844 *
workload\t20%_Wmax  0.04100    0.05316  37.51000    0.771  0.44542
workload\t40%_Wmax  0.06500    0.05316  37.51000    1.223  0.22910
workload\t60%_Wmax  0.11438    0.05594  40.72000    2.067  0.04516 *
workload\t80%_Wmax  0.18619    0.05790  44.33000    3.216  0.00243 **
workload\tWmax       0.20871    0.06485  52.45000    3.218  0.00221 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:
      wr0%_W wr00QB w20%_W w40%_W w60%_W w80%_W
worklod00QB  0.358
wrkld20%_Wm  0.358  0.358
wrkld40%_Wm  0.358  0.358  0.358
wrkld60%_Wm  0.344  0.344  0.344  0.344
wrkld80%_Wm  0.328  0.328  0.328  0.328  0.328
workloadWmx  0.293  0.293  0.293  0.293  0.291  0.288

```

Figura 5.5 Confronto del Tidal Volume a T1 rispetto a T0 nel gruppo Open.

```

Formula: vt ~ time + workload + (1 | pazienti)
Data: vtVatsTOT1

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
-139.2  -103.0    79.6   -159.2     266

Scaled residuals:
   Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.9650 -0.5478 -0.0470  0.4668  5.1885

Random effects:
 Groups Name      Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.04374  0.2091
Residual              0.02611  0.1616
Number of obs: 276, groups: pazienti, 20

Fixed effects:
              Estimate Std. Error t value
(Intercept)    0.74527    0.05418   13.757
time\T1        -0.03054    0.01949   -1.567
workload\t00aQB -0.13275    0.03613   -3.674
workload\t20%_Wmax 0.07925    0.03613    2.193
workload\t40%_Wmax 0.22275    0.03613    6.164
workload\t60%_Wmax 0.40512    0.03639   11.134
workload\t80%_Wmax 0.56563    0.03639   15.545
workload\tWmax    0.77860    0.03665   21.246

Correlation of Fixed Effects:
      (Intr) timeT1 wr00QB w20%_W w40%_W w60%_W w80%_W
time\T1      -0.180
worklod00QB  -0.333  0.000
wrkld20%_Wm  -0.333  0.000  0.500
wrkld40%_Wm  -0.333  0.000  0.500  0.500
wrkld60%_Wm  -0.333  0.009  0.497  0.497  0.497
wrkld80%_Wm  -0.333  0.009  0.497  0.497  0.497  0.494
workloadWmx  -0.332  0.016  0.493  0.493  0.493  0.491  0.491

```

```

formula: delta ~ -1 + workload + (1 | pazienti)
Data: vtVatsInteraction01

      AIC      BIC    logLik deviance df.resid
-41.8   -15.7    29.9   -59.8     126

Scaled residuals:
   Min       1Q   Median       3Q      Max
-5.6224 -0.4142  0.0075  0.5333  4.0435

Random effects:
 Groups Name      Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.02134  0.1461
Residual              0.02885  0.1699
Number of obs: 135, groups: pazienti, 20

Fixed effects:
              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
workload\t0%_Wmax    0.01500    0.05009  65.74000    0.299  0.766
workload\t00aQB      0.04750    0.05009  65.74000    0.948  0.346
workload\t20%_Wmax  0.02400    0.05009  65.74000    0.479  0.633
workload\t40%_Wmax  0.04800    0.05009  65.74000    0.958  0.341
workload\t60%_Wmax  0.05727    0.05099  68.79000    1.123  0.265
workload\t80%_Wmax  0.04727    0.05099  68.79000    0.927  0.357
workload\tWmax       -0.01764    0.05294  75.69000   -0.333  0.740

Correlation of Fixed Effects:
      wr0%_W wr00QB w20%_W w40%_W w60%_W w80%_W
worklod00QB  0.425
wrkld20%_Wm  0.425  0.425
wrkld40%_Wm  0.425  0.425  0.425
wrkld60%_Wm  0.418  0.418  0.418  0.418
wrkld80%_Wm  0.418  0.418  0.418  0.418  0.416
workloadWmx  0.402  0.402  0.402  0.402  0.401  0.401

```

Figura 5.6 Confronto del Tidal Volume a T1 rispetto a T0 nel gruppo VATS.

Formula: Vrcp ~ time + workload + (1 | pazienti)
Data: vrcpUTOpenTOT1

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
-485.6	-456.4	252.8	-505.6	127

Scaled residuals:
Min 1Q Median 3Q Max
-1.9140 -0.6148 -0.1610 0.5974 3.4443

Random effects:
Groups Name Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.001495 0.03866
Residual 0.001166 0.03415
Number of obs: 137, groups: pazienti, 11

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	t value
(Intercept)	0.108835	0.014115	7.710
time\T1	0.007027	0.006000	1.171
workload\t0aQB	0.004762	0.010538	0.452
workload\t20%_Wmax	0.012857	0.010538	1.220
workload\t40%_Wmax	0.039048	0.010538	3.705
workload\t60%_Wmax	0.071149	0.010873	6.544
workload\t80%_Wmax	0.094176	0.011042	8.529
workload\tWmax	0.110032	0.011436	9.622

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	timeT1	wr00QB	w20%_W	w40%_W	w60%_W	w80%_W
time\T1	-0.194					
workload00QB	-0.373	0.000				
wrkld20%_Wm	-0.373	0.000	0.500			
wrkld40%_Wm	-0.373	0.000	0.500	0.500		
wrkld60%_Wm	-0.362	0.000	0.485	0.485	0.485	
wrkld80%_Wm	-0.360	0.017	0.477	0.477	0.477	0.474
workloadWmx	-0.355	0.053	0.461	0.461	0.461	0.457 0.453

Formula: delta ~ -1 + workload + (1 | pazienti)
Data: rcpUtOpenInter01

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
-207.6	-188.4	112.8	-225.6	54

Scaled residuals:
Min 1Q Median 3Q Max
-2.51033 -0.55490 -0.07727 0.51587 2.24982

Random effects:
Groups Name Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.001247 0.03531
Residual 0.001182 0.03438
Number of obs: 63, groups: pazienti, 11

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
workload\t0%_Wmax	-0.0200000	0.0155851	25.5000000	-1.283	0.211
workload\t00aQB	0.0100000	0.0155851	25.5000000	0.642	0.527
workload\t20%_Wmax	-0.0190000	0.0155851	25.5000000	-1.219	0.234
workload\t40%_Wmax	-0.0140000	0.0155851	25.5000000	-0.898	0.377
workload\t60%_Wmax	-0.0152871	0.0160836	28.0000000	-0.950	0.350
workload\t80%_Wmax	-0.0019017	0.0166690	31.0200000	-0.114	0.910
workload\tWmax	0.0001248	0.0182808	39.2200000	0.007	0.995

Correlation of Fixed Effects:

wr0%_W	wr00QB	w20%_W	w40%_W	w60%_W	w80%_W
workload00QB	0.513				
wrkld20%_Wm	0.513	0.513			
wrkld40%_Wm	0.513	0.513	0.513		
wrkld60%_Wm	0.498	0.498	0.498	0.498	
wrkld80%_Wm	0.480	0.480	0.480	0.480	0.475
workloadWmx	0.438	0.438	0.438	0.438	0.433 0.427

Figura 5.7 Confronto del volume corrente della gabbia toracica polmonare del lato non trattato a T1 rispetto a T0 nel gruppo Open.

Formula: Vrcp ~ time + workload + (1 | pazienti)
Data: vrcpUTVatsTOT1

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
-908.7	-873.0	464.4	-928.7	252

Scaled residuals:
Min 1Q Median 3Q Max
-6.2749 -0.6620 -0.0345 0.5547 3.5708

Random effects:
Groups Name Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.0009966 0.03157
Residual 0.0014243 0.03774
Number of obs: 262, groups: pazienti, 19

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	t value
(Intercept)	0.095511	0.009767	9.779
time\T1	0.016346	0.004672	3.499
workload\t00aQB	-0.001316	0.008658	-0.152
workload\t20%_Wmax	0.018158	0.008658	2.097
workload\t40%_Wmax	0.040789	0.008658	4.711
workload\t60%_Wmax	0.069857	0.008721	8.010
workload\t80%_Wmax	0.083911	0.008721	9.621
workload\tWmax	0.116866	0.008787	13.300

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	timeT1	wr00QB	w20%_W	w40%_W	w60%_W	w80%_W
time\T1	-0.239					
workload00QB	-0.443	0.000				
wrkld20%_Wm	-0.443	0.000	0.500			
wrkld40%_Wm	-0.443	0.000	0.500	0.500		
wrkld60%_Wm	-0.442	0.009	0.496	0.496	0.496	
wrkld80%_Wm	-0.442	0.009	0.496	0.496	0.496	0.494
workloadWmx	-0.441	0.017	0.493	0.493	0.493	0.490 0.490

Formula: delta ~ -1 + workload + (1 | pazienti)
Data: rcpUtVatsInter01

AIC	BIC	logLik	deviance	df.resid
-427.5	-401.8	222.7	-445.5	120

Scaled residuals:
Min 1Q Median 3Q Max
-4.4008 -0.4060 0.0624 0.6151 2.6074

Random effects:
Groups Name Variance Std.Dev.
pazienti (Intercept) 0.0008474 0.02911
Residual 0.0014654 0.03828
Number of obs: 129, groups: pazienti, 19

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
workload\t0%_Wmax	-0.01213	0.01103	71.24000	-1.100	0.27522
workload\t00aQB	-0.01371	0.01103	71.24000	-1.242	0.21818
workload\t20%_Wmax	-0.01591	0.01103	71.24000	-1.442	0.15358
workload\t40%_Wmax	-0.00692	0.01103	71.24000	-0.627	0.53255
workload\t60%_Wmax	-0.02976	0.01126	74.57000	-2.643	0.01001 *
workload\t80%_Wmax	-0.03043	0.01126	74.57000	-2.703	0.00851 **
workload\tWmax	-0.05256	0.01150	78.21000	-4.572	1.78e-05 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

wr0%_W	wr00QB	w20%_W	w40%_W	w60%_W	w80%_W
workload00QB	0.366				
wrkld20%_Wm	0.366	0.366			
wrkld40%_Wm	0.366	0.366	0.366		
wrkld60%_Wm	0.359	0.359	0.359	0.359	
wrkld80%_Wm	0.359	0.359	0.359	0.359	0.358
workloadWmx	0.352	0.352	0.352	0.352	0.350 0.350

Figura 5.8 Confronto del volume corrente della gabbia toracica polmonare del lato non trattato a T1 rispetto a T0 nel gruppo VATS.

Bibliografia

- Aliverti A, Cala SJ, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon CM, Pedotti A, Scano G, Sliwinski P, Macklem PT, Yan S. "Human respiratory muscle actions and control during exercise". J Appl Physiol 83:1256-1269, 1997.
- Aliverti A, Dellacà R, Pelosi P, Chiumello D, Gattinoni L, Pedotti A. "Compartmental analysis of breathing in the supine and prone positions by optoelectronic plethysmography". Ann Biomed Eng. 2001; 29(1):60-70.
- Aliverti A, Dellacà R. *Meccanica della parete toraco-addominale*. Dispensa del corso di Aliverti A, "Bioingegneria del sistema respiratorio". Politecnico di Milano, 2013.
- Aliverti A, Pedotti A. *Opto-electronic plethysmography*. In Aliverti A, Brusasco V, Macklem PT, and Pedotti A, editors, "Mechanics of Breathing: pathophysiology, diagnosis and treatment", chapter 5. Springer, 2002.
- Aliverti A. *Misure di meccanica respiratoria: metodi e tecniche*. In A. Gullo, editor, "Medicina perioperatoria. Terapia intensiva. Emergenza", chapter 16. Springer-Verlag, 2003.
- Baayen RH, Davidson DJ, Bates DM. "Mixed-effects modeling with crossed random effects for subject and items". Journal of Memory and Language 59 (2008) 390-412.
- Belgers EH, Siebenga J, Bosch AM et al. "Complete video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy and its learning curve. A single center study introducing the technique in The Netherlands". Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010. 10(2): 176-80.
- Brouchet L, Marcheix B, Renaud C, Berjaud J, Dahan M. "Exeresi polmonari parziali". EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), "Tecniche Chirurgiche – Torace", 2006. 42-350.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G et al. "ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)". Eur Respir J, 2009. 34: 17-41.
- Burfeind WR, D'amico TA. "Thoracoscopic lobectomy". *Operative techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2004. 1: 879-86, 970-88.
- Cala SJ, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon CM, Pedotti A, Scano G, Sliwinski P, Macklem PT, Yan S. "Human respiratory muscle actions and control during exercise". J Appl Physiol 83(4): 1256–1269, 1997.
- Cnaan A, Laird N, Slasor P. "Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data". Statistics in medicine, vol. 16, 2349-2380, 1997.
- Dahan M, Berjaud J, Brouchet L, Pons F. "Principes du drainage thoracique". Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Thorax, 42-200, 2002.

- De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Kelly S. "How the abdominal muscles act on the rib cage". J Appl Physiol 1983;54:465-9.
- De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Macklem PT. "The Diaphragm: the muscles". Science 1981; 213:237-8.
- Deslauriers J, Mehran RJ. "Posterolateral Thoracotomy: Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery". 2003. 8(2): 51-7.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. "The New Lung Cancer Staging System". Chest, 2009. 136: 260-71.
- Ferrigno G, Pedotti A. "ELITE: A digital dedicated hardware system for movement analysis via real-time TV signal processing". Biomedical Engineering, IEEE Transactions on. 1985(11):943-950.
- Flores RM, Park BJ, Dycoco J, Aronova A, Hirth Y, Rizk NP, Bains M, Downey RJ, Rusch VW. "Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer". J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:11-8.
- Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P. "The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours". J Thorac Oncol, 2007. 2: 694-705.
- Guenette J et al., "Human respiratory muscle blood flow measured by near infrared spectroscopy and indocyanine green". J Appl Physiol, 1202–1210, 2008.
- Hansen HJ, Petersen RH, Christensen M. "Videoassisted thoracic surgery (VATS) lobectomy using a standardized anterior approach". Surg Endosc, 2011. 25: 1263–9.
- Hill K, Jenkins SC, Cecins N, Philippe DL, Hillman DR, Eastwood PR. "Estimating Maximum Work Rate During Incremental Cycle Ergometry Testing From Six-Minute Walk Distance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease". Arch Phys Med Rehabil 2008; 89:1782-7.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T et al. "An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease". Eur Respir J, 2014. 44: 1428–46.
- Iwasaki A, Shirakusa T, Kawahara K, et al. "Is video-assisted thoracoscopic surgery suitable for resection of primary lung cancer?" Thorac Cardiovasc Surgeon 1997; 45:13-15.
- Kenyon CM, Cala SJ, Yan S, et al. "Ribcage mechanics during quiet breathing and exercise in humans". J Appl Physiol 1997;83:1242-55.
- Konno K, Mead J. "Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing". J Appl Physiol 1967;22(3):407-422.
- Laird NM, Donnelly C, Ware JH. "Longitudinal studies with continuous responses", 1992

- Levasseur P. *“Principi generali della chirurgia di exeresi polmonare”*. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Parigi), Tecniche Chirurgiche-Torace, 42-230, 1992, 15 p.
- Lo Mauro A, D'Angelo MG, Romei M, Motta F, Colombo D, Comi GP, Pedotti A, Marchi E, Turconi AC, Bresolin N, Aliverti A. *“Abdominal volume contribution to tidal volume as an early indicator of respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy”*. Eur Respir, 2010. 35(5): 1118–25.
- Loring SH, Mead J. *“Action of the diaphragm on the ribcage inferred from a force-balance analysis”*. J Appl Physiol 1982;53:750-5.
- Loring SH, Woodbridge JA. *“Intercostal muscle action inferred from finite-element analysis”*. J Appl Physiol 1991 Jun;70(6):2712-8.
- Macklem PT. *“The act of breathing”*. Physiology. Vol. 5 no. 6, 233-237, 1990.
- McCullag P, Nelder JA. *“Generalized linear models”*. Vol 37. CRC press, 1989.
- McKenna JR Jr. *“VATS lobectomy with mediastinal lymphnode sampling or dissection”*, Chest Surg Clin North Am, 1995. 4: 223.
- McKenna RJ Jr, Wolf RK, Brenner M, et al. *“Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation?”* Ann Thorac Surg 1998; 66:1903-1908.
- Mead J. *“Functional Significance of the area of apposition of the diaphragm to ribcage”*. Am Rev Respir Dis 1979;119 (2 Pt 2):31-2.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. *“Standardisation of spirometry.”* Eur Respir J, 2005. 26(2): 319-38.
- Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, Van Beek E Jr. *“The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications”*. World J Radiol, 2012. 4(4): 128-134.
- Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. *“Pulmonary Function, Postoperative Pain, and Serum Cytokine Level After Lobectomy: A Comparison of VATS and Conventional Procedure”* Ann Thorac Surg 2001;72:362–5.
- Ng T, Ryder BA. *“Evolution to video-assisted thoracic surgery lobectomy after training: initial results of the first 30 patients”*. J Am Coll Surg 2006. 203:551-557.
- Noirclerc M, Chauvin G, Fuentes P, Giudicelli R, Le Treut P, Perelman M. *“Toracotomie”*. Encycl Méd Chir (Elsevier, Parigi), Tecniche Chirurgiche-Torace, 42-205, 4.5.11, 16p.
- Nomori H, Horio H, Naruke T, et al. *“What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery?”* Ann Thorac Surg 2001; 72:879-884.
- Nosotti M, Baisi A. *“Manuale di diagnosi e stadiazione dei tumori polmonari.”* Aracne Editrice, 2008. 129-34.
- Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M et al. *“Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy.”* J Rehabil Med, 2008. 40(8): 665-71.

- Raz DJ et al. "Natural History of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Early Detection." *Chest*, 2007. 132: 193-9.
- Roviaro G, Varoli F, Vergani C, et al. "Long-term survival after videothoroscopic lobectomy for stage I lung cancer". *Chest* 2004; 126:725-732.
- Shields TW, LoCicero J III, Reed CE, Feins RH. "General Thoracic Surgery". Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Shigemura N, Akashi A, Funaki S, et al. "Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:507-512.
- Shigemura N, Akashi A, Funaki S, et al. "Long-term outcomes after a variety of video-assisted thoracoscopic lobectomy approaches for clinical stage IA lung cancer: a multi-institutional study". *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:507-512.
- Spira A, Ettinger DS. "Multidisciplinary Management of Lung Cancer". *N Engl J Med*, 2004. 350: 379-92.
- Swanson SJ, Meyers BF, Gunnarsson CL, Moore M, Howington JA, Maddaus MA, McKenna RJ, Miller DL. "Video-assisted thoracoscopic lobectomy is less costly and morbid than open lobectomy: a retrospective multiinstitutional database analysis". *Ann Thorac Surg*, 2012. 93: 1027-32.
- Townsend CM, Beauchamp DR, Evers MB, Mattox KL. "Sabiston textbook of Surgery". Elsevier-Saunders, 2012.
- Troyer A, Loring SH. "Actions of the respiratory muscles". In Roussos C. *The Thorax. Part A: physiology*, Volume 85, chapter 19, Dekker, New York, 1995.
- Verbeke G, Molenberghs G. "Linear Mixed models for Longitudinal Data". Springer, 2009.
- Ward ME, Ward JW, Macklem PT. "Analysis of human chest wall motion using a twocompartment rib cage model". *J Appl Physiol* 1992;72(4):1338-1347.
- West JB. "Respiratory physiology: The essentials". Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Whitelaw WA, Feroah T. "Patterns of intercostal muscle activity in humans". *J Appl Physiol* 1989;67:208794.
- Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. "Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy". *Ann Thorac Surg* 2008; 86:2008-2016.
- Winter B. "A very basic tutorial for performing linear mixed effects analyses" (Tutorial 2), 2014.
- Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. "Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials". *Thorax*, 2006. 61(7): 597-603.

