

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL XIII - BOLI INFECȚIOASE**

BERZESCU STANCA - PATRICIA



TEZA DE DOCTORAT

**LAVAJUL BRONHOALVEOLAR: UN INSTRUMENT
PENTRU STUDIEREA INFLAMAȚIEI ȘI A
MICROBIOMULUI ÎN PATOLOGIA RESPIRATORIE**

- R E Z U M A T -

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. HABIL. OANCEA CRISTIAN

**Timișoara
2023**

INTRODUCERE

Incidența globală a diagnosticului de cancer pulmonar și a deceselor cauzate de această boală este în creștere. Reprezintă principala cauză a deceselor prin cancer, atât la bărbați, cât și la femei, având cea mai mare prevalență dintre toate tipurile de cancer. În ciuda disponibilității a numeroase abordări terapeutice, rata de supraviețuire la cinci ani pentru pacienții cu cancer pulmonar se situează în jurul valorii de 15%. O proporție semnificativă din pacienții cu cancer pulmonar sunt diagnosticați într-un stadiu avansat, ceea ce contribuie la un prognostic nefavorabil pe termen lung. Acest fapt de datorează în primul rând lipsei de teste clinice non-invazive pentru depistarea și diagnosticarea precoce a acestei boli. În consecință, devine imperios necesară identificarea unor biomarkeri specifici pentru diagnosticarea cancerului pulmonar cât mai precoce.

Mai multe studii au evidențiat rolul jucat de inflamația cronică în procesul de carcinogeneză. Acest lucru este valabil nu numai în stadiile incipiente ale malignității, ci și în fazele ulterioare, inclusiv în stadiul conversiei maligne, invaziei și metastastazării. Atât răspunsurile imune înnăscute, cât și cele dobândite subliniază legătura funcțională dintre inflamație și cancer. Celulele inflamatorii și celulele tumorale eliberează deopotrivă citokine și chemokine, proteine care joacă roluri esențiale în intensificarea activității celulare și a sistemului umoral.

S-a demonstrat că citokinele inflamatorii, cum ar fi IFN-gamma, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70 și TNF-alfa joacă un rol în răspunsul imun asociat cu progresia cancerului.

Având în vedere interacțiunea complexă dintre cancerul pulmonar și răspunsurile inflamatorii și imunitare ale organismului, există un potențial semnificativ în explorarea citokinelor specifice prezente în lichidul de lavaj bronhoalveolar (BALF). În consecință, obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua semnificația diagnostică și prognostică a citokinelor selectate din BALF. Prin analiza prezenței și concentrațiilor acestora, scopul nostru este de a determina dacă aceste citokine specifice pot servi în mod fiabil ca indicatori ai prezenței, stadiului sau progresiei cancerului pulmonar.

Mai mult, microbiota pulmonară constituie un ecosistem complex care cuprinde diverse microorganisme, incluzând bacterii, fungi și virusuri. Se crede că aceste microorganisme influențează homeostazia pulmonară și contribuie la

procesele patologice. Disbioza, caracterizată de un dezechilibru în compoziția microbiotei pulmonare, a fost implicată în apariția și progresia diverselor afecțiuni pulmonare, printre care cancerul pulmonar și bronhopneumopatia obstructivă cronică. Explorarea microbiotei bronșice la persoanele afectate de cancer pulmonar și de afecțiuni pulmonare benigne este promițătoare pentru descoperirea unor potențiali biomarkeri pentru depistarea precoce și identificarea unor ținte terapeutice pentru intervenții adaptate.

Este demn de remarcat faptul că spitalizarea și procedurile de diagnostic invazive pot afecta semnificativ pacienții, ducând la apariția anxietății și a depresiei. Mediul spitalicesc, marcat de un mediu necunoscut, de pierderea autonomiei personale și de aprehensiunea față de necunoscut, poate declanșa simptome psihologice și poate exacerba problemele de sănătate mintală preexistente.

Confluența acestor trei domenii de cercetare - dinamica citokinelor, microbiota bronșică și implicațiile diagnosticului invaziv - prezintă o perspectivă holistică asupra sănătății pulmonare. Pe măsură ce această teză se desfășoară, se străduiește să îndeplinească aceste elemente, bazându-se pe interdependențele lor și pe semnificația lor colectivă în modelarea înțelegerii noastre despre bolile respiratorii.

PARTEA GENERALĂ

Sistemul respirator este o componentă principală a fiziologiei umane, iar starea sa de sănătate este esențială pentru bunăstarea generală. Plămânii, în special, joacă un rol important în asigurarea unei oxigenări adecvate pentru întregul corp. Bolile care afectează plămânii pot avea un impact semnificativ asupra calității vieții și asupra rezultatelor generale asupra sănătății. Dintre acestea, cancerul pulmonar și bolile pulmonare cronice se remarcă prin prevalența și semnificația lor clinică.

Cancerul pulmonar este principala cauză a deceselor cauzate de cancer la nivel mondial. Acesta provine în principal din celulele epiteliale ale plămânilor și poate fi clasificat în două tipuri principale: cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) și cancer pulmonar cu celule mici (SCLC). NSCLC reprezintă aproximativ 85% din toate cazurile de cancer pulmonar și include subtipuri precum adenocarcinomul, carcinomul scuamos și carcinomul cu celule mari. Factorii de risc pentru cancerul

pulmonar includ fumatul, expunerea la radon, azbest și anumiți alți poluanți din mediu.

Bolile pulmonare interstițiale (ILD) sunt reprezentate de un grup vast, eterogen de boli distincte care afectează parenchimul pulmonar prin inflamație și fibroză. Această categorie de boli pulmonare include entități precum fibroza pulmonară idiopatică, pneumonita de hipersensibilitate sau pneumonita în organizare. Pacienții cu ILD se prezintă cu simptome nespecifice, precum tuse seacă, dispnee progresivă și disconfort toracic, care pot duce la o întârziere în stabilirea diagnosticului.

Având în vedere etiologiile și manifestările lor diverse, bolile pulmonare necesită un spectru de teste diagnostice. Acestea variază de la proceduri non-invazive, cum ar fi radiografia toracică sau testele funcționale pulmonare, până la proceduri invazive sau minim-invazive, precum biopsia sau bronhoscopia. Fiecare modalitate oferă perspective specifice asupra sănătății pulmonare și a potențialelor patologii.

În ceea ce privește cancerul pulmonar, acesta rămâne o provocare semnificativă pentru sistemul sanitar, deoarece un număr tot mai mare de indivizi sunt diagnosticați și decedază din cauza acestei boli. Este imperioasă identificarea unor biomarkeri pentru a facilita stabilirea diagnosticului cât mai precoce de cancer pulmonar.

Inflamația cronică este recunoscută ca un factor esențial în procesul de carcinogeneză, influențând diferite stadii de dezvoltare a cancerului, inclusiv transformarea malignă, invazia și metastazarea. Înțelegerea rolului citokinelor în contextul cancerului pulmonar are potențialul de a oferi informații valoroase pentru identificarea de noi markeri pentru diagnostic și prognostic, precum și pentru dezvoltarea de terapii țintite. De asemenea sunt studii care au arătat că disbioza microbiotei pulmonare este implicată în patogeniza și evoluția diverselor boli respiratorii, inclusiv în cancerul pulmonar.

Este esențială continuarea cercetărilor pentru a descoperi rolurile precise ale citokinelor și ale microbiotei pulmonare în cancerul pulmonar cu scopul de a identifica noi biomarkeri care pot contribui la stabilirea diagnosticului, predicția prognosticului și evaluarea eficacității tratamentului în rândul acestor pacienți.

PARTEA SPECIALĂ

1. NIVELUL CITOKINELOR ÎN SER ȘI ÎN LICHIDUL DE LAVAJ BRONHOALVEOLAR LA PACIENȚII CU CANCER PULMONAR ȘI BOLI PULMONARE CRONICE: UN STUDIU COMPARATIV PROSPECTIV.

Mai multe studii au evidențiat rolul jucat de inflamația cronică în procesul de carcinogeneză. Acest lucru este valabil nu numai în stadiile incipiente ale malignității, ci și în fazele ulterioare, inclusiv în stadiul conversiei maligne, invaziei și metastazării. Atât răspunsurile imune înnăscute, cât și cele dobândite subliniază legătura funcțională dintre inflamație și cancer. Celulele inflamatorii și celulele tumorale eliberează deopotrivă citokine și chemokine, proteine care joacă roluri esențiale în intensificarea activității celulare și a sistemului umoral.

Există studii care demonstrează potențialul de detectare a anumitor citokine din lichidul de lavaj bronhoalveolar sau din sânge în diagnosticul diferențial al cancerului pulmonar. Citokinele inflamatorii, precum IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70 și TNF- α , au fost implicate în răspunsul imun asociat cu progresia cancerului. IFN-gamma, produsă în principal de celulele NK și de celulele T, joacă un rol crucial în creșterea prezentării antigenului și a activității citotoxice a celulelor T. IL-1 β , catalogată drept o citokină proinflamatorie, este recunoscută pentru promovarea angiogenezei și a invazivității celulelor tumorale. În mod similar, IL-2 este o citokină secretată de celulele T ca răspuns la stimularea antigenică, jucând un rol esențial în proliferarea celulelor T și în activitatea celulelor NK. Alte interleukine pot favoriza creșterea tumorală prin inhibarea funcției celulelor T efectoare și stimularea funcției celulelor T reglatoare.

Se postulează că TNF- α , IFN- γ , TGF- β , VEGF și diversele interleukine se numără printre cele mai importante citokine implicate în dezvoltarea cancerului pulmonar și au potențialul de a servi ca markeri de diagnostic, prognostic și răspuns la tratament. În consecință, obiectivele cercetării au fost extinse pentru a include o examinare a relației dintre nivelurile proteinelor inflamatorii, și anume IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 și IL-12p70, atât în sânge, cât și în lichidul de lavaj bronhoalveolar (BALF). Mai mult, studiul își propune să compare aceste niveluri de

proteine între pacienții diagnosticați cu cancer pulmonar și cei cu afecțiuni pulmonare benigne.

La acest studiu au participat 33 de pacienți diagnosticați cu cancer pulmonar și 33 de pacienți cu afecțiuni pulmonare benigne ca grup de control. Diagnosticul de cancer pulmonar a fost confirmat prin examinarea histopatologică și imunohistochimică a probelor de biopsie bronșică. Vârsta medie a pacienților cu cancer pulmonar a fost de 62,7 ani, în timp ce grupul de control a avut o vârstă medie de 58,2 ani, fără o diferență de vârstă semnificativă din punct de vedere statistic. Cu toate acestea, grupul de pacienți cu cancer pulmonar a avut un indice de masă corporală (IMC) mediu semnificativ mai mic decât grupul de control, iar distribuția lor pe categorii de IMC a fost, de asemenea, semnificativ diferită. Majoritatea pacienților cu cancer pulmonar au fost de sex masculin, dar această diferență de gen nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Istoricul de fumat a fost de asemenea mai răspândit în rândul pacienților cu cancer pulmonar, cu un istoric de fumat mediu de pachete de țigări pe an semnificativ mai mare.

Examinarea datelor clinice a arătat că tusea a fost frecventă în ambele grupuri, fără diferențe semnificative în ceea ce privește tipul de tuse. Durerea toracică a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu cancer pulmonar, în timp ce hemoptizia, febra și oboseala nu au prezentat diferențe semnificative statistic. Pierderea în greutate a fost semnificativ mai frecventă în rândul pacienților cu cancer pulmonar. Dispneea și severitatea acesteia, măsurată cu ajutorul scorurilor de dispnee modificate de Consiliul de Cercetare Medicală (mMRC), au fost comparabile între grupuri. Anorexia a fost absentă la pacienții cu cancer pulmonar, dar prezentă în grupul de control, în timp ce wheezingul și stridorul au fost semnificativ mai frecvente la pacienții din grupul de control. Durata de apariție a simptomelor a fost semnificativ mai scurtă la cei cu cancer pulmonar, aceștia având un scor mai mare al indicelui de comorbiditate Charlson (CCI).

Studiile privind funcția pulmonară au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește modelele spirometrice între cele două grupuri, pacienții cu cancer pulmonar prezentând o prevalență mai mare a disfuncțiilor ventilatorii obstructive și mixte. Gradul de disfuncție respiratorie bazat pe volumul expirator forțat în 1 s (FEV1) a fost similar între cele două grupuri. Analiza de laborator a markerilor serici a arătat niveluri semnificativ mai ridicate ale markerilor inflamatori (CRP, ESR, leucocite, neutrofile, IL-1, IL-6 și feritină) la pacienții cu cancer pulmonar în

comparație cu martorii, atât la evaluarea inițială, cât și la o lună după tratament. Analiza lavajului bronșic a evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește markerii inflamatori (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF- α și IFN- γ) între pacienții cu cancer pulmonar și cei din grupul de control, atât la evaluarea inițială, cât și la o lună după tratament. Nivelurile de citokine din lichidul de lavaj bronhoalveolar s-au corelat semnificativ, cu asocieri notabile între mai multe citokine. De asemenea, citokinele din ser și cele din lavaj au prezentat corelații semnificative.

	IFN- γ	IL-1b	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	IL-12p70	TNF- α
IFN- γ	1	0.285	0.418	0.199	0.157	0.122	0.526	0.199
IL-1b	0.285	1	0.461	0.181	0.394	0.086	0.309	0.228
IL-2	0.418	0.461	1	0.293	0.261	0.335	0.502	0.286
IL-4	0.199	0.181	0.293	1	0.215	0.307	0.461	0.394
IL-6	0.157	0.394	0.261	0.215	1	0.241	0.197	0.203
IL-10	0.122	0.086	0.335	0.307	0.241	1	0.277	0.355
IL-12p70	0.526	0.309	0.502	0.461	0.197	0.277	1	0.182
TNF- α	0.199	0.228	0.286	0.394	0.203	0.355	0.182	1

Figura 1 - Matrice de corelație a citokinelor din lichidul de lavaj bronhoalveolar.

În concluzie, acest studiu a evidențiat diferențe și asocieri semnificative în ceea ce privește parametrii clinici, markerii inflamatori serici și din lichidul de lavaj bronhoalveolar între pacienții diagnosticați cu cancer pulmonar și cei cu boli pulmonare benigne. Aceste constatări subliniază importanța înțelegerii profilurilor inflamatorii distincte asociate cu aceste afecțiuni, deoarece acestea dețin potențialul de a ghida dezvoltarea de terapii țintite sau de strategii de diagnostic. În special, studiul a arătat că citokinele specifice cancerului din lichidul de lavaj au prezentat creșteri mai timpurii și mai pronunțate în comparație cu nivelurile lor din sângele periferic. Cele mai puternice corelații au fost observate între IL-6 serică și IL-6 din

lichidul de lavaj, precum și între IL-1 serică și IL-1 β din BALF. Aceste rezultate ar putea avea implicații semnificative pentru practica clinică, putând contribui la diagnosticarea și prognosticul cancerului pulmonar. Cu toate acestea, este esențial să se efectueze cercetări suplimentare pentru a valida aceste constatări și a explora implicațiile clinice mai largi ale acestora, inclusiv valoarea de diagnostic și prognostic a acestor citokine în gestionarea cancerului pulmonar.

2. ASOCIEREA DINTRE IFN- γ , TNF-A ȘI INTERLEUKINE ÎN LICHIDUL DE LAVAJ BRONHOALVEOLAR ȘI CANCERUL PULMONAR: O ANALIZĂ PROSPECTIVĂ

Cercetările actuale se concentrează pe elucidarea rolului citokinelor în cancerul pulmonar și pe identificarea potențialilor biomarkeri care pot fi utilizați pentru diagnostic, evaluarea prognosticului și evaluarea răspunsurilor terapeutice. Numeroase studii au evidențiat utilitatea potențială a detectării citokinelor specifice, inclusiv a interleukinelor, a factorilor de necroză tumorală și a factorilor de creștere tumorală, în probele de lichid de lavaj bronhoalveolar sau de sânge pentru a diagnostica diferențiat cancerul pulmonar și a monitoriza proliferarea celulelor canceroase.

Obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua semnificația diagnostică și prognostică a următoarelor citokine din BALF: IFN-gamma, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70 și TNF-alfa. Prin analiza concentrației acestora, scopul nostru este de a determina dacă aceste citokine specifice pot servi în mod fiabil ca indicatori ai prezenței, stadiului sau progresiei cancerului pulmonar.

Prin urmare, odată cu disponibilitatea unor metode precise de diagnostic și prognostic, medicii pot adapta mai eficient tratamentele la nevoile individuale ale pacienților. Astfel, cel de-al treilea obiectiv al acestui studiu este de a investiga modul în care citokinele identificate și concentrațiile lor pot influența deciziile în gestionare clinică a pacienților cu cancer pulmonar. Prin stabilirea unor legături clare între profilurile citokinelor și rezultatele pacienților, acest studiu își propune să contribuie la dezvoltarea unor strategii terapeutice mai precis direcționate, asigurându-se că cei care se luptă cu această boală devastatoare primesc cele mai bune planuri de tratament disponibile.

În acest studiu, 33 de participanți au fost clasificați în două grupuri pe baza caracteristicilor lichidului de lavaj bronhoalveolar (BALF): 22 aveau BALF cu caracter inflamator, în timp ce 11 aveau BALF neinflamator. Vârsta medie în grupul inflamator a fost de 60,3 ani, în timp ce în grupul neinflamator, aceasta a fost de 59,2 ani, fără diferențe de vârstă semnificative din punct de vedere statistic. Indicele mediu de masă corporală (IMC) a fost similar între cele două grupuri. Distribuția pe sexe a arătat un procent mai mare de bărbați în grupul inflamator, dar această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Antecedentele de fumat și media pachetelor-an de fumat au fost comparabile între grupuri. Scorul de dispnee Modified Medical Research Council (mMRC) și scorul Charlson Comorbidity Index (CCI) nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri. Disfuncția respiratorie măsurată prin FEV1 a fost, de asemenea, similară.

Investigațiile diagnostice nu au evidențiat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește localizarea tumorii între cele două grupuri, dar metastazele au fost mai frecvente în grupul inflamator. Dimensiunea tumorii nu a prezentat nicio diferență semnificativă. În grupul inflamator, carcinomul pulmonar cu celule mici (SCLC) a fost mai frecvent, în timp ce în grupul neinflamator a fost predominant adenocarcinomul (ACC). Rezultatele imunohistochimice nu au fost semnificativ diferite între grupuri.

Analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar (BALF) la momentul diagnosticului a arătat diferențe semnificative între grupurile inflamatorii și cele neinflamatorii pentru mai mulți markeri inflamatori, inclusiv IFN-gamma, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12p70 și TNF-alfa. Aceste diferențe au persistat în timpul urmăririi, indicând că acești markeri pot face diferența între pacienții cu cancer pulmonar cu BALF de tip inflamator și neinflamator.

Analiza graficului caracteristicilor de funcționare a receptorului (ROC) a arătat că IL-12p70 a avut cea mai mare valoare AUC, urmată de IL-2, IL-6, IL-4, TNF-alfa, IL-10, IL-1b și IFN-gamma, indicând asocierea lor semnificativă cu riscul de cancer pulmonar. Procentele de sensibilitate și specificitate au arătat că IL-6 a avut cea mai mare sensibilitate, în timp ce IL-1b a avut cea mai mare specificitate.

Analiza de regresie cu factori ajustați pentru markerii inflamatori a indicat că IL-6 a prezentat cel mai mare odds ratio, sugerând că pacienții cu niveluri mai ridicate de IL-6 au un risc semnificativ mai mare de cancer pulmonar. IL-12p70 a prezentat, de asemenea, un risc semnificativ crescut, la fel ca IL-2 și IL-1b, deși într-o măsură mai mică. IL-10 a avut o asociere modestă cu riscul de cancer pulmonar,

În timp ce TNF-alfa nu a avut un impact semnificativ asupra riscului. Aceste constatări oferă informații valoroase despre asocierile dintre markerii inflamatori specifici și riscul de cancer pulmonar, putând contribui la diagnosticarea precoce și la evaluarea riscului acestei boli.

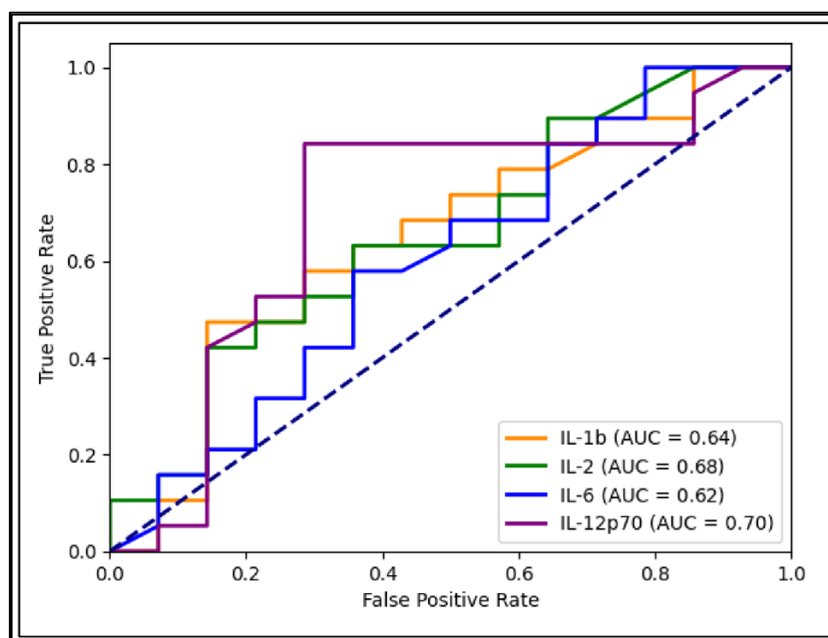


Figura 2 - Analiza graficului ROC.

Pe scurt, acest studiu a constatat că pacienții cu citologie inflamatorie a lichidului de lavaj bronhoalveolar (BALF) au avut niveluri ridicate de markeri inflamatori specifici, inclusiv IFN-gamma, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10 și IL-12p70, în comparație cu cei cu BALF neinflamator și cu grupul de control. Analiza de urmărire a demonstrat, de asemenea, că unii dintre acești markeri, cum ar fi IFN-gamma, IL-1b, IL-2, IL-4 și IL-6, și-au menținut niveluri mai ridicate în timp. Analiza graficelor caracteristicilor de funcționare a receptorului (ROC) a arătat că IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12p70 și TNF-alfa au fost asociate în mod semnificativ cu cancerul pulmonar, deși capacitatea lor de a face distincția între cancerul pulmonar și alte afecțiuni a fost relativ modestă.

Mai mult, analiza de regresie a indicat că pacienții cu cancer pulmonar au avut șanse semnificativ mai mari de a avea niveluri ridicate de IL-1b, IL-2, IL-6 și IL-12p70 peste anumite valori prag. Cu toate acestea, este important de menționat că sunt necesare cercetări suplimentare cu eșantioane de dimensiuni mai mari și perioade de urmărire mai lungi pentru a explora pe deplin implicațiile acestor citokine

inflamatorii găsite în BALF. Astfel de investigații pot ajuta la clarificarea utilității potențiale a acestor markeri inflamatori în diagnosticul, prognosticul și managementul cancerului pulmonar.

3. MICROBIOTA BRONȘICĂ ȘI NIVELUL DE STRES ASOCIAT CU METODELE INVAZIVE DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERUL PULMONAR VS. BOLILE PULMONARE BENIGNE: UN STUDIU TRANSVERSAL.

Progresele recente în cercetarea microbiomului au amplificat recunoașterea noastră a rolului potențial jucat de microbiota pulmonară în starea de sănătate și bolile respiratorii. Microbiota pulmonară constituie un ecosistem complex care cuprinde diverse microorganisme, incluzând bacterii, fungi și virusuri. Se crede că aceste microorganisme influențează homeostazia pulmonară și contribuie la procesele patologice. Disbioza, caracterizată de un dezechilibru în compoziția microbiotei pulmonare, a fost implicată în apariția și progresia diverselor afecțiuni pulmonare, printre care cancerul pulmonar și bronhopneumopatia obstructivă cronică. Explorarea microbiotei bronșice la persoanele afectate de cancer pulmonar și de afecțiuni pulmonare benigne este promițătoare pentru descoperirea unor potențiali biomarkeri pentru depistarea precoce și identificarea unor ținte terapeutice pentru intervenții adaptate.

În plus, un număr tot mai mare de studii sugerează existența axei intestin-plămân, o rețea de comunicare bidirecțională care conectează microbiomul intestinal și cel pulmonar, care ar putea avea un impact asupra nivelului de stres și anxietate resimțit de pacienți. De exemplu, s-a observat că modificările induse de stres în microbiota intestinală influențează microbiota pulmonară și, invers, modificările din microbiota pulmonară pot afecta reciproc intestinul, influențând potențial dezvoltarea bolilor pulmonare și bunăstarea psihologică a indivizilor. Prin urmare, deslușirea interacțiunii dintre microbiota bronșică și nivelul de stres al pacienților are potențialul de a oferi informații valoroase pentru elaborarea unor strategii de atenuare a anxietății și de îmbunătățire a calității generale a vieții persoanelor supuse unor proceduri pulmonare invazive. În plus, pacienții care se confruntă cu cancerul pulmonar și cu afecțiuni pulmonare cronice pot experimenta niveluri sporite de anxietate și depresie din cauza incertitudinii care înconjoară prognosticul și a impactului potențial al bolii lor asupra vieții de zi cu zi.

Obiectivul principal al acestui studiu este de a efectua o analiză comparativă a microbiotei bronșice la persoanele supuse bronhoscopiei, în special la pacienții cu cancer pulmonar și la cei cu boli pulmonare benigne. Această analiză își propune să urmărească potențialul rol al microbiotei bronșice în dezvoltarea acestor boli și să exploreze legăturile potențiale dintre compoziția microbiotei și bunăstarea psihologică a pacienților. În plus, acest studiu își propune să evalueze nivelurile de stres resimțite de persoanele supuse unor investigații pulmonare invazive, incluzând pacienți cu cancer pulmonar, dar și cu afecțiuni pulmonare benigne. Prin examinarea prevalenței anxietății și depresiei în aceste grupuri de pacienți, ne propunem să obținem o înțelegere mai profundă a impactului psihologic al procedurilor de diagnostic invazive și al mediului spitalicesc asupra sănătății lor mintale. Aceste cunoștințe vor fi cruciale pentru dezvoltarea unor intervenții specifice menite să atenueze anxietatea și să îmbunătățească bunăstarea generală a pacienților în timpul spitalizării și după aceea.

În acest studiu, cercetătorii au efectuat o analiză cuprinzătoare a două grupuri de pacienți: grupul cu cancer pulmonar și grupul benign cu boli pulmonare cronice. Cohorta a inclus 33 de pacienți din fiecare grup, iar caracteristicile acestora au fost examinate, inclusiv datele demografice, IMC și istoricul fumatului. Studiul a constatat că nu a existat nicio diferență de vârstă semnificativă din punct de vedere statistic între grupul malign și cel benign. Cu toate acestea, grupul malign a avut un IMC mediu semnificativ mai mic în comparație cu grupul benign. Distribuția de gen a variat între grupuri, cu o proporție mai mare de bărbați în grupul malign, deși această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Statusul de fumat a arătat un procent mai mare de fumători actuali sau foști fumători în grupul malign, dar această disparitate nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. În mod special, a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește istoricul de fumat pe pachete de ani, ceea ce indică faptul că indivizii din grupul malign au avut un istoric de fumat mai extins.

Ambele grupuri au avut un procent comparabil de persoane care au raportat expunerea la particule și noxe respiratorii, dar această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. În ceea ce privește datele clinice, studiul a constatat rate similare ale prezenței tusei între cele două grupuri. Durerea toracică a fost semnificativ mai frecvent raportată în grupul malign, în timp ce alte simptome, cum ar fi hemoptizia, febra și dispneea, nu au prezentat diferențe semnificative din

punct de vedere statistic. Pierderea în greutate a fost semnificativ mai frecventă în grupul malign, în timp ce anorexia a fost observată exclusiv în grupul benign. Fatigabilitatea a fost raportată de ambele grupuri, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Wheezingul și stridorul au fost mai răspândite în grupul benign.

Rezultatele investigației spirometrice au evidențiat o diferență semnificativă în ceea ce privește distribuția tiparelor, grupul malign prezentând o prevalență mai mare a disfuncției ventilatorii obstructive și mixte, în timp ce grupul benign a avut o prevalență mai mare a disfuncției ventilatorii restrictive. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește gradul de disfuncție respiratorie măsurat prin FEV1. În plus, analiza lichidului de lavaj bronhoalveolar a arătat diferențe semnificative în ceea ce privește prezența diverselor microorganisme între grupurile maligne și benigne, incluzând *Acinetobacter* spp., *Candida* spp. și virusul Parainfluenzae. Rezultatele citologice au indicat, de asemenea, diferențe semnificative în ceea ce privește prezența celulelor atipice, a limfocitelor și a eozinofilelor.

Studiul a evaluat și bunăstarea psihologică a pacienților cu ajutorul unor scale și sondaje. Atât la momentul inițial, cât și pe parcursul urmăririi, grupul de pacienți cu cancer pulmonar a prezentat o stare de performanță ECOG semnificativ mai scăzută, un scor Karnofsky mai mic, un scor GAD-7 mai mare (indicând simptome de anxietate mai severe) și un scor PHQ-9 mai mare (indicând simptome de depresie mai severe) în comparație cu grupul de pacienți cu boli pulmonare benigne. În mod similar, rezultatele chestionarului Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) la momentul diagnosticului nu au arătat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește scorurile de anxietate între grupuri, dar grupul cu cancer pulmonar a avut scoruri de depresie semnificativ mai mari. La urmărire, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește scorurile de anxietate sau depresie între grupuri.

În concluzie, acest studiu a pus în lumină disparitățile în microbiota bronșică între pacienții cu cancer pulmonar și cei cu boli pulmonare benigne care au efectuat bronhoscopie în scop diagnostic. În special, *Candida* spp. au fost mai răspândite în grupul benign, în timp ce *Acinetobacter* spp. și virusul Parainfluenza au fost găsite exclusiv în grupul malign. În plus, pacienții cu cancer pulmonar au prezentat niveluri de stres mai ridicate, anxietate mai severă și simptome de depresie mai mari în comparație cu omologii lor benigni, iar aceste distincții au persistat în timpul

evaluărilor în dinamică. Este demn de remarcat faptul că grupul de pacienți cu cancer pulmonar a prezentat scoruri ECOG și Karnofsky semnificativ mai mici, indicând o stare de performanță mai slabă. Aceste constatări subliniază necesitatea unor investigații suplimentare privind rolul microbiotei bronșice în dezvoltarea și progresia cancerului pulmonar, precum și influența stresului, a anxietății și a depresiei asupra rezultatelor pacienților în contextul investigațiilor pulmonare invazive.

CONTRIBUȚII PERSONALE

În concluzie, putem spune că obiectivele cercetării științifice au fost atinse deoarece am demonstrat următoarele:

- Dozarea citokinelor din BALF în vederea cuantificării inflamației pulmonare determinate de diverse patologii respiratorii, cu stabilirea unor intervale de referință pentru aceste investigații.
- Evaluarea citokinelor din plasmă și BALF la pacienții cu cancer pulmonar comparativ cu cei cu patologie pulmonară benignă, evaluând interrelația dintre inflamația pulmonară locală și inflamația sistemică.
- Variabilitatea citokinelor analizate între loturile studiate indică potențialul utilizării lor ca biomarkeri de diagnostic și prognostic în diferite patologii, precum cancerul pulmonar studiat în prezenta lucrare.
- Studiarea microbiotei pulmonare, cu demonstrarea predominanței anumitor microorganisme în cancerul pulmonar comparativ cu patologia benignă, confirmă implicarea microbiomului în patogeneza diferitelor boli.
- Rezultatele obținute secundar evaluării stării psihice și a stării de performanță ne arată povara psihologică asociată diagnosticelor cu prognostic rezervat.

DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Deși această teză de doctorat include un proces de cercetare riguros și complex, există direcții viitoare de cercetare pe care dorim să le urmăm:

- Restrângerea profilului citokinelor de studiu în cancerul pulmonar și dozarea acestora atât în BALF cât și în ser pe grupuri mai mari de pacienți, cu scopul de a valida cea mai fiabilă metodă de dozare și utilitatea lor în diagnosticul și managementul bolii.
- Aprofundarea înțelegerii rolului microbiotei pulmonare în patogeniza cancerului pulmonar cu scopul de a identifica utilitatea microbiomului în dezvoltarea de noi terapii țintite.
- Evaluarea factorilor de stres psihologic asociați cu comunicarea unui diagnostic cu prognostic rezervat, precum și cu efectuarea investigațiilor invazive, în vederea necesității implementării unor programe de consiliere psihologică pentru acești pacienți.