

NAUČNOM VEĆU

MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 06.10.2011. godine određena je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata Mr sci med dr Maje Ercegovac pod nazivom „**Analiza uticaja kliničkih faktora, plućne funkcije i obima resekcije pluća na nastanak postoperativnih komplikacija kod bolesnika operisanih zbog primarnog karcinoma pluća**“, čiji je mentor Prof.dr. Dragan Subotić, u sledećem sastavu:

1. Prof. dr. Radoslav Jaković, Medicinski fakultet u Beogradu
2. Prof. dr. Predrag Peško, Medicinski fakultet u Beogradu
3. Prof. dr. Dragan Mandarić, Medicinski fakultet u Beogradu (u penziji)
4. Prof. dr. Branislava Milenković, Medicinski fakultet u Beogradu
5. Prof. dr. Zorica Lazić, Medicinski fakultet u Kragujevcu

Na osnovu pregledane priložene doktorske disertacije Komisija podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „Analiza uticaja kliničkih faktora, plućne funkcije i obima resekcije pluća na nastanak postoperativnih komplikacija kod bolesnika operisanih zbog primarnog karcinoma pluća“ je prikazana na 119 strana, podeljena na 7 poglavlja, sadrži 54 tabele, 43

grafikona i citira 147 bibliografskih jedinica. Struktura rada sadrži sve bitne elemente i ispunjava kriterijume doktorske disertacije.

Uvodni deo je napisan na 22 strane, podeljen na četiri podpoglavlja i detaljno opisuje probleme vezane za preoperativnu procenu rizika za nastanak postoperativnih komplikacija kod bolesnika koji su kandidati za hirurško lečenje primarnog karcinoma pluća, sa posebnim osvrtom na probleme u procesu donošenja odluke o optimalnom modalitetu lečenja ovih bolesnika. Uvod obrađuje različite kliničke faktore rizika koji mogu da utiču na postoperativni morbiditet i mortalitet, pre svega plućnu funkciju odnosno značaj udružene hronične opstruktivske bolesti pluća. Dat je jezgrovit prikaz značaja procene različitih udruženih oboljenja, posebno kardiovaskularnih, pušenja, nutritivnog statusa, životne dobi, neoajduvantne hemioterapije u preoperativnoj evaluaciji bolesnika. Poseban deo se odnosi na patofiziološke efekte različitih obima hirurške resekcije pluća na respiratorni i kardiovaskularni sistem. Najveći deo uvoda se bavi značajem preoperativne procene kliničkih faktora, plućne funkcije i kardiovaskularnog sistema. Dati su prikazi različitih sistema bodovanja („skoring sistema“), uz analizu složenosti pojedinih sistema i razloge za njihovu ograničenu primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Metode procene plućne funkcije su detaljno opisane sa naglaskom na potrebu procene kako ventilatorne tako i respiratorne funkcije odnosno gasne razmene kao i potrebu primene složenijih testova procene kardiorespiratorne rezerve kod bolesnika kod kojih se planira resekcija pluća. Posebno su prikazane sistematizacije postoperativnih komplikacija.

Ciljevi rada su jasno definisani i prikazani na jednoj strani. Osnovni cilj rada je bilo sagledavanje uticaja pojedinačnih i potom i udruženih potencijalnih faktora rizika (klinički faktori kao što su udružena oboljenja, plućna funkcija, obim resekcije pluća) na postoperativni morbiditet i mortalitet što bi moglo da doprinese efikasnijoj preoperativnoj identifikaciji bolesnika sa povišenim rizikom, prevenciji postoperativnih komplikacija, njihovom ranom prepoznavanju i efikasnom lečenju a time i smanjivanju neposrednog postoperativnog mortaliteta, dužine lečenja u Jedinici intenzivne nege kao i ukupne postoperativne hospitalizacije. Poseban i vrlo značajan cilj istraživanja je procena dinamike promene odnosno oporavka plućne funkcije u neposrednom postoperativnom periodu kod bolesnika bez i sa različitim postoperativnim komplikacijama.

Materijal i metode su izložene na 6 strana i predstavljaju prikaz izvođenja kliničke prospektivne studije. Ispitivanje je obuhvatilo 60 bolesnika operisanih zbog primarnog, nemikrocelularnog karcinoma pluća, u Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Kroz prospektivnu studiju su analizirani različiti klinički faktori, plućna funkcija, stadijum i patohistološki tip karcinoma pluća i obim resekcije pluća u odnosu na neposredni postoperativni tok-promene u vrednostima testova plućne funkcije i gasne razmene, morbiditet i mortalitet, dužinu lečenja u Jedinici intenzivne nege i dužinu postoperativnog hospitalnog lečenja. Analizirani klinički faktori su obuhvatili demografske karakteristike bolesnika, pušenje, nutritivni status, laboratorijske analize, stanje kardiovaskularnog sistema, udružena oboljenja. Preoperativna procena plućne funkcije je kod svih bolesnika obuhvatila standardnu spirometriju, merenje difuzijskog kapaciteta, gasne analize arterijske krvi i ergospirometriju. Kod svih bolesnika je izračunat previđeni postoperativni forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi, kao i indeks hronične opstruktivske bolesti pluća. Procena stepena buloznog emfizema je sprovedena na osnovu nalaza kompjuterizovane tomografije pluća. Preoperativna procena stadijuma nemikrocelularnog karcinoma, postavljanje indikacija za hiruršku intervenciju i obim hirurške resekcije su vršeni po prihvaćenim onkološkim standardima. Bolesnici su u odnosu na obim resekcije podeljeni u tri grupe-sublobarne resekcije, lobektomije, pneumonektomije. Sve resekcije su učinjene po standardnim hirurškim principima. Postoperativna nega je sprovedena na standardni način, mere postoperativne rehabilitacije su primenjene kod svih bolesnika. Procena neposrednih postoperativnih parametara plućne funkcije (FVC, FEV1, VC, PEF 75) je vršena merenjem mirne i forsirane spirometrije, prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana. Kao neposredni postoperativni morbiditet i mortalitet su definisani svi događaji-komplikacije odnosno smrtni ishod tokom hospitalizacije odnosno unutar prvih 30 dana posle hirurške intervencije. Postoperativne komplikacije su sistematizovane na respiratorne, komplikacije u vezi za hirurškom intervencijom, kardiološke i ostale (pogoršanje udruženog oboljenja). Posebno je analizirana dužina lečenja u Jedinici intenzivne nege kao i dužina postoperativne hospitalizacije.

U statističkoj analizi su razmatrani relevantni parametri i obeležja definisani ciljevima istraživanja i pretpostavljenim hipotezama. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Primenjene su sledeće metode statističke obrade: deskriptivna statistička analiza, testiranje rezultata testovima parametarske i neparametarske statistike: Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Studentov t-test, χ^2 (Chi-square) test, ANOVA procedura u analizi varijanse, korelaciona analiza, multipla regresiona analiza (stepwise), logistička regresiona analiza. Testiranje značajnosti je izvršeno na nivou verovatnoće $p < 0.05$.

Rezultati istraživanja su prikazani na 51 strani, tekstualno kao i na 54 tabele i 43 grafikona. Prikaz rezultata ispitivanja je podeljen na 5 podpoglavlja. U prvom su detaljno analizirane demografske i kliničke karakteristike bolesnika uključenih u studiju. Dat je prikaz pola i starosti bolesnika, korelacije ova dva parametra, nutritivnog statusa, prikazanog kroz BMI. Posebno je analizirana zastupljenost aktivnih, bivših pušača i nepušača, kao i parametara laboratorijskih analiza (albumini, hemoglobin) koji po pretpostavci mogu da utiču na postoperativni tok. U ovom delu je prikazana vrsta i učestalost udruženih oboljenja kod bolesnika operisanih zbog primarnog karcinoma pluća uz posebno detaljan prikaz učestalosti kardioloških oboljenja uopšte i potom pojedinih kardioloških problema. Svi klinički parametri su posebno analizirani u odnosu na pol bolesnika. Drugo poglavlje rezultata je potpuno posvećeno preoperativnim i postoperativnim karakteristikama disajne funkcije i gasne razmene. Prikazana je komparativna analiza parametara disajne funkcije u odnosu na pol bolesnika, analizirana zastupljenost hronične opstruktivske bolesti pluća u ispitivanoj grupi bolesnika u odnosu na kriterijume GOLD klasifikacije kao i prema izolovano posmatranim vrednostima procenta FEV1, odnosno prema vrednostima koje se smatraju graničnim za povećni rizik od postoperativnih komplikacija. Značajan deo ispitivanja predstavlja prikaz ranih postoperativnih rezultata vrednosti standardne spirometrije, pre svega FEV1%, merenih prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana i korelacija pojedinačnih vrednosti sa preoperativno izračunatim predviđenim postoperativnim FEV1% (ppo FEV1%). Zapaža se statistički značajna razlika izmerenih i ppo vrednosti prvog i trećeg postoperativnog dana, dok prosečne vrednosti FEV1 sedmog postoperativnog dana dostižu vrednosti koje se značajno ne razlikuju od ppo FEV1%.

Hirurško lečenje je klasifikovano na sublobarne resekcije, lobektomije, koje su bile i najzastupljeni obim resekcije i pneumonektomije i posebno je analizirano u odnosu na demografke karakteristike bolesnika, stadijum bolesti i patohistološki nalaz. Najveći broj bolesnika je operisan u II b stadijumu bolesti uz predominaciju skvamocelularnog karcinoma

kod bolesnika muškog pola. Najveći broj sublobarnih resekcija je izveden kod bolesnika starijih od 70 godina. Postoperativne komplikacije su podeljenje na respiratorne, hirurške, kardiološke i ostale (pogoršanja udruženih oboljenja) i evidentirani su svi postoperativni događaji, ne samo značajne, životno ugrožavajuće komplikacije. Analizirana je ukupna učestalost komplikacija, koja je značajna, imajući u vidu karakteristike bolesnika odnosno učestalost udruženih oboljenja u ispitivanoj grupi. Takođe je detaljno prikazana učestalost pojedinih grupa i pojedinačnih komplikacija unutar grupe. Rezultati pokazuju najveću učestalost hirurških komplikacija odnosno unutar grupe produženog gubitka vazduha, a slede respiratorne komplikacije. Mortalitet u ispitivanoj grupi bolesnika je nizak i iznosio je 1,6%. Prikazana je i analiza dužine lečenja u Jedinici intenzivne nege kao i ukupne postoperativne hospitalizacije, što je korelirano sa prisustvom postoperativnih komplikacija. Najobimniji deo prikaza rezultata istraživanja predstavlja korelaciono-regresiona analiza osnovnih postavki istraživanja, odnosno analiza svih podgrupa osnovnog uzorka (pretpostavljeni faktori rizika) u odnosu na vrste postoperativnih komplikacija. Korelirane su postoperativne komplikacije u odnosu na pol, starost, nutritivni status bolesnika, analizirane laboratorijske parametre, vrednosti preoperativno procenjenje disajne funkcije, transfer faktora i potrošnje kiseonika. Značajne rezultate ove studije predstavlja analiza postoperativnih vrednosti plućne funkcije u odnosu na grupe bolesnika bez i sa različitim postoperativnim komplikacijama, kojom je pokazano da su kod bolesnika sa postoperativnim respiratornim komplikacijama statistički značajno lošije vrednosti prvog postoperativnog dana kao i da se postoperativne vrednosti plućne funkcije (VC i FEV1) popravljaju i do sedmog postoperativnog dana dostižu vrednosti koje nisu značajno različite od ppo FEV1 bez obira na pojavu i vrstu postoperativnih komplikacija. Na osnovu ispitivanja povezanosti obima resekcije sa postoperativnim komplikacijama, pokazalo se da je kod bolesnika sa najčešćim komplikacijama (hirurškim i respiratornim) dominantan oblik resekcije bila lobektomija. Stadijum bolesti, veličina tumora i patohistološki nalaz nisu značajno povezani sa učestalošću postoperativnih komplikacija, osim što je u grupi bolesnika sa respiratornim komplikacijama u statistički značajno većem broju zastupljen skvamocelularni karcinom. Primenom regresione analize je procenjen udruženi i pojedinačni uticaj relevantnih prediktora (kliničkih faktora, plućne funkcije i obima resekcije) u pojavi različitih postoperativnih komplikacija.

Diskusija je napisana na 20 strana i sadrži vrlo detaljnu analizu i poređenje rezultata kandidata sa aktuelnom i savremenom svetskom literaturom. Poređenje i dodatno objašnjenje

dobijenih rezultata je vrlo sistematično i prati datu pretpostavku studije kao i prikazane rezultate. Jasno su navedene specifičnosti sprovedene studije odnosno segment u kojem, zbog nepostojanja istovetno dizajniranih studija u dostupnoj literaturi (odnosi se na postoperativnu procenu plućne funkcije), nije bilo moguće adekvatno poređenje sa tuđim rezultatima. Kandidat je pokazao razlike dobijenih rezultata u odnosu na pojedine studije i pokušao da ih objasni.

Zaključci su izneti vrlo detaljno i u odnosu na svaki pojedinačni analizirani parametar, na ukupno 6 strana. Osnovni zaključci su: kardiološki i ostali komorbiditeti su bili prisutni kod oko polovine operisanih bolesnika, bez obzira na pol; muškarci operisani zbog primarnog karcinoma pluća su najčešće pušači, dok kod žena ne postoji značajno veća zastupljenost pušača u odnosu na nepušače; značajna većina operisanih bolesnika je prema indeksu telesne mase bila normalne ili prekomerne uhranjenosti; izmereni parametri plućne funkcije i gasne razmene u proseku su bolji kod žena a po parametrima FVC, FEV1, HOBP indeksu, ppo FEV1 ove razlike su signifikantne; hroničnu opstrukcijsku bolest pluća prema GOLD kriterijumima je imalo 55% bolesnika, bez razlike u odnosu na pol i sa podjednakom zastupljenošću blage i srednje teške forme. Merenje neposredne postoperativne plućne funkcije ukazuje da postoji signifikantan trend porasta prosečnih vrednosti FVC% i FEV1% u svakom postoperativnom danu merenja (trećem u odnosu na prvi i sedmom u odnosu na treći) i to u oba pola; sedmog postoperativnog dana prosečne vrednosti FEV1% dostižu vrednosti koje se statistički značajno ne razlikuju u odnosu na preoperativno predviđene (ppo) vrednosti FEV1%, u oba pola ispitanika. Verovatnoća pojave postoperativnih komplikacija se ne razlikuje u odnosu na pol ispitanika; hirurške komplikacije su najčešće, slede respiratorne i kardiološke sa manjom i približno jednakom verovatnoćom. Bolesnici u ispitivanoj grupi koji nisu imali postoperativne komplikacije u proseku su bili mlađi za 2,9 godina u odnosu na grupu sa hirurškim komplikacijama do oko 5 godina u odnosu na grupu sa respiratornim komplikacijama. U ispitivanoj grupi, prediktor za nastanak pojedinih komplikacija nisu bile preoperativne vrednosti standardne spirometrije; značajna većina bolesnika sa postoperativnim komplikacijama je imala preoperativne vrednosti koeficijenta difuzije manje od 80% od predviđenih vrednosti. Predložena granična vrednost povišenog rizika za maksimalnu potrošnju kiseonika (VO2max) od 15ml/kg/min nije bila povezana sa hirurškim i kardiološkim komplikacijama; nešto veći procenat bolesnika u grupi sa respiratornim komplikacijama sa VO2max manjim od 15ml/kg/min nameće potrebu dodatnog statističkog testiranja na većem uzorku bolesnika. Prosečne vrednosti dužine lečenja u JIN i ukupne

postoperativne hospitalizacije signifikantno su veće, po svim vrstama komplikacija u odnosu na bolesnike bez postoperativnih komplikacija. Po rezultatima logističke regresione analize signifikantni klinički parametri za nastanak postoperativnih hirurških komplikacija su starost bolesnika i kardiološki komorbiditet; za nastanak respiratornih komplikacija značajni su pokazatelji preoperativnog FVC, odnosa FEV1/FVC kao i HOBP indeksa dok je za nastanak postoperativnih kardioloških komplikacija signifikantan klinički prediktor bio kardiološki komorbiditet, preoperativne vrednosti FVC i VC. U modelu predikcije bilo koje postoperativne komplikacije nakon resekcije zbog primarnog karcinoma pluća, značajna je vrednost odnosa FEV1/FVC%.

Literatura je predstavljena na 12 strana, sa ukupno 147 referenci. Uglavnom su korišćeni savremeni radovi koji se sa različitih aspekata bave analiziranom problematikom. Kandidat je pokazao sposobnost analiziranja i poređenja tuđih i sopstvenih rezultata.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Najznačajniji rezultat ovog rada je pokazano postojanje jasnog trenda oporavka parametara disajne funkcije u ranom postoperativnom toku, čak i kod pacijenata sa postoperativnim komplikacijama. Naime, konstatovan je porast vrednosti FVC% and FEV₁% izmerenih prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana i to uz značajne razlike zavisno od dana merenja, naročito između trećeg i sedmog dana. Navedeni trend oporavka disajne funkcije posle operacije kod pacijenata sa komplikacijama nije se značajno razlikovao od trenda kod operisanih bez komplikacija.

Navedeni trend poboljšanja disajne funkcije konstatovan je nezavisno od toga da li je bio odstranjen gornji ili donji režanj, kao i kod pacijenata sa pneumonektomijom.

Što se tiče oksigenacije u arterijskoj krvi, sličan trend pogoršanja pO₂ konstatovan je tokom prva tri dana kako kod pacijenata sa respiratornim i hirurškim, tako i kod pacijenata bez postoperativnih komplikacija. Laka hiperkapnija, koja je postojala prvog postoperativnog dana, postepeno se normalizovala u svim analiziranim grupama, osim kod pacijenata sa srčanim postoperativnim komplikacijama.

Navedene promene disajne funkcije i gasnih analiza ostvarene su u grupi operisanih kod kojih je srčani komorbiditet postojao kod 55%, HOBP lakog stepena kod 20%, a umerenog kod 35% pacijenata.

Ovo ispitivanje je pokazalo da je i resekcija obima pneumonektomije, u odsustvu značajnog srčanog komorbiditeta, moguća i kod pacijenata sa potrošnjom kiseonika i nešto nižom od 15/ml/kg/min. koja je prihvaćena kao granična vrednost za ovaj parametar nezavisno od planiranog obima resekcije.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Pri ovoj vrsti analize neophodno je istaći da na osnovu nama dostupne literature, praktično nema radova koji analiziraju trend postoperativnog oporavka disajne funkcije kod pacijenata sa postoperativnim komplikacijama. Najveći broj radova iz ove oblasti odnosi se na analizu načina promene disajne funkcije i razlike u učestalosti postoperativnih komplikacija zavisno od toga da li postoji npr. respiratorni ili srčani komorbiditet, a ne na analizu promene parametara disajne funkcije zavisno od toga da li su postojale postoperativne komplikacije ili ne. U tom smislu i rezultati ove studije predstavljaju novinu, s obzirom na odavno utvrđen značaj preoperativne disajne funkcije i oksigenacije u arterijskoj krvi kao faktora koji značajno doprinose nastanku postoperativnih komplikacija (Abolhoda A, Liu D, Brooks A, Burt M. Prolonged air leak following radical upper lobectomy: an analysis of incidence and possible risk factors. Chest 1998;113:1507–10. Isowa N, Hasegawa S, Bando T, Wada H. Preoperative risk factors for prolonged air leak following lobectomy or segmentectomy for primary lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:951). Ova studija je pokazala da uticaj navedenih faktora ne mora biti dominantan, a to je i najznačajniji doprinos ove studije kliničkoj praksi.

Aktuelnost i značaj dobijenih rezultata proističe i iz činjenice da je vrednost različitih metoda procene postoperativne disajne funkcije najpouzdanija oko 6 meseci posle operacije, dok način njene promene u prvim danima posle operacije, tj. u periodu kada je rizik komplikacija najviši, još uvek nije detaljno sagledan (G. Varela, A. Brunelli, G. Rocco, R. Marasco, M. F. Jiménez, V. Sciarra, J. L. Aranda, T. Gatani. Predicted *versus* observed FEV₁ in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:644–648.).

Od praktičnog značaja je i činjenica da je navedeni trend ranog oporavka disajne funkcije, čak i kod pacijenata sa komplikacijama, konstatovan upravo u periodu kada svoj maksimum dostiže i evakuacija vazduha putem drena, što je slučaj tokom prva 3-4 dana posle lobektomije kod oko 22% operisanih (Bruneli A, Monteverde M, Borri A, Salati M, Marasco RD, Fianchini A. Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 1205-10.).

Kako su neke studije ukazale na manji gubitak disajne funkcije posle donje i srednje, u odnosu na gornju lobektomiju (Kushibe k, Kawaguchi T, Kimura M, Takahama M, Tojo T, Taniguchi S. Influence of the site of lobectomy and chronic obstructive pulmonary disease on pulmonary function: a follow-up analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8: 529-533.), rezultat ove studije da u pogledu trenda oporavka ovaj faktor nije imao uticaja, isto tako je od praktičnog značaja za preoperativnu selekciju.

Rezultat ove studije da se trend oporavka disajne funkcije održava i posle pneumonektomije, predstavlja potvrdu ranije objavljenih rezultata da uobičajnom procenom postoperativne disajne funkcije postoperativni FEV₁ posle pneumonektomije može biti značajno podcenjen (Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, Zoia MC, Casali I, Orlandoni G and Cerveri I. Lung cancer resection: the prediction of postsurgical outcomes should include long-term functional results. *Chest* 2001;120:37-42.). To praktično znači da je pneumonektomija čak i kod obolelih sa HOBP moguća češće nego što se do sada mislilo.

,

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze

Subotic D, Ercegovac M, Mandaric D, Herth F, Andric Lj, Gajic M. Does preoperatively created right to left shunt adequately reflect hypoxemia during pneumonectomy for lung cancer? *Med Hypotheses* 2011,doi 10.1016

E. Zaključak

Na osnovu navedenog smatramo da navedena disertacija, ne samo da ispunjava sve neophodne uslove propisane od strane Medicinskog fakulteta u Beogradu, već predstavlja i značajan doprinos za hiruršku praksu. Zbog toga predlažemo Veću da prihvati završenu doktorsku tezu Dr Maje Ercegovic i odobri njenu javnu odbranu.

Beograd, 02.12.2011.

Mentor

Prof.dr.Dragan Subotić

Komisija

Prof.dr. Radoslav Jaković

Prof. dr. Predrag Peško

Prof. dr. Dragan Mandarić

Prof. dr. Branislava Milenković

Prof. dr. Zorica Lazić