

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-STV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj transkutane električne nervne stimulacije u rehabilitaciji pacijenata obolelih od karcinoma pluća sa neuropatijama nakon primenjene hemioterapije cisplatinom“

kandidata dr Sanje Tomanović Vujadinović, zaposlene na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Kliničkog centra Srbije, u Beogradu. Mentor je Prof.dr Dragana Jovanović, komentor Prof.dr Zorica Stević, komentor Doc.dr Emilija Dubljanin Raspopović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Ljiljana Marković Denić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Milica Lazović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof.dr Zorica Lazić, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Sanje Tomanović Vujadinović napisana je na ukupno 115 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 41 tabela, 2 grafikona i 19 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je data definicija karcinom pluća, predstavljene su epidemiološke karakteristike bolesti, opisana je klinička slika i profil pacijenata, navedeni su dijagnostički

postupci na osnovu kojih se postavlja dijagnoza, klasifikacija i stadijum bolesti. Takođe su detaljno prikazane neurološke komplikacije koje prate pacijente obolele od karcinoma pluća i ukazano je na oštećenja koja komplikuju kliničku sliku maligne bolesti i narušavaju kvalitet života obolelih. Poseban akcenat je stavljen na pojavu perifernih neuropatija koje predstavljaju neurološke komplikacije u okviru kliničke slike maligne bolesti. Detaljno je objašnjena multifaktorijalna etiologija perifernih neuropatija, izneti su aktuelni dijagnostički kriterijumi, a posebno je naglašena paraneoplastična priroda neuropatija, kao i pojava neuropatskih tegoba nakon primene cisplatinke hemioterapije. Prikazana je analiza neuropatskog bola sa osvrtom na skale koje procenjuju intenzitet i kvaliteta bola. U sklopu pronalaženja najefikasnijih vidova lečenja bolnih neuropatija, na adekvatan način je, u potpunosti opisan mehanizam delovanja transkutane električne nervedne stimulacije. Istaknuta je važnost evaluacije kvaliteta života ove populacije pacijenata. Izvršena je detaljna analiza testova kvaliteta života koji su specifično konstruisani za pacijente obolele od maligne bolesti i posebno za pacijente na hemioterapiji.

Ciljevi rada su precizno definisani. Odnose se na ispitivanje učestalosti paraneoplastičnih i neuropatija izazvanih cisplatinom hemioterapijom kod pacijenata obolelih od karcinomom pluća u našoj sredini, kao i utvrđivanju prediktora nastanka perifernih neuropatija indukovanih primenom hemioterapije cisplatinom. Sledeći postavljeni cilj ovog istraživanja je procena efikasnosti transkutane električne nervedne stimulacije na intenzitet bola kod pacijenata sa bolnom neuropatijom nakon hemioterapije. Kao poslednji cilj ovog istraživanja je procena kvaliteta života kod pacijenata sa bolnim neuropatijama pre i posle primene transkutane električne nervedne stimulacije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno je da se radi o panel studiji koja je trajala četiri godine i sprovedena je u Kliničkom centru Srbije na Klinici za pulmologiju, Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinici za neurologiju. Detaljno je opisan način intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključnje i isključenje iz studije. Ispitivanjem je obuhvaćeno 106 bolesnika sa dijagnostikovanom karcinomom pluća. Studija je podeljena je u tri faze. Prvi deo istraživanja obavljen je kroz prospektivnu kohortnu studiju, dok je u drugom delu praćena subkohorta bolesnika lećenih cisplatinom hemioterapijom, po principu panel studije. Treća faza istraživanja pratila je ispitanike sa klinički i elektrofiziološki dijagnostikovanom neuropatijom u dva vremena pre i posle primene transkutane električne nervedne stimulacije. U svrhu istraživanja sačinjen je sociodemografski upitnik, izvršen je klinički pregled svakog bolesnika, primenjeni su testovi za identifikovanje neuropatija,

kvaliteta života i testiranje neuropatskog bola kao i elektrofiziološka evaluacija svakog pacijenta. Za testove kvaliteta života korišćeni su upitnici FACT –L i EORTC QLQ - C30. Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja. Svi testovi i upitnici su prevedeni i lingvistički validizovani za srpski jezik. U okviru istraživanja izdvojena je subkohorta od 79 bolesnika od kojih je kod njih 19 izvršena detekcija antineuronalnih antitela iz serumabolesnika metodom indirektno imuno fluorescencije korišćenjem komercijalnog Euroimmun ag kita i sprovedena je u Genetskoj laboratoriji Klinike za neurologiju.

Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 105 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Izvršena je analiza zastupljenosti različitih podgrupa karcinoma u odnosu na muškarce i žene i uočena statistički značajna razlika. Kod muškaraca je najzastupljeniji skvamocelularni tip karcinoma, dok je kod žena najzastupljeniji mikrocilularni i adenokarcinom. Svi pacijenti su prošli neurološki skrining kroz paletu neuroloških testova i klinički pregled i uočeno je da je najveći broj pacijenata na početku ispitivanja mogao da obavlja lagane kućne i profesionalne poslove, a broj neuroloških simptoma varirao je u zavisnosti od uzrasta pacijenata, kao i u zavisnosti od dužine pušačkog staža. Najveći broj pacijenata ukupno je imao do 5 neuroloških simptoma. Veći broj simptoma (od 5-9, 10-14 i 15-19) javljao se najčešće kod starijih pacijenata, i to preko 50, 60 i 70 godina starosti. Takođe se uočava da je proporcionalno veći broj simptoma (5-9 i 10-14) kod pacijenata sa 30-40 i 40-50 godina pušačkog staža.

Elektrofiziološkom evaluacijom bolesnika na početku studije i nakon 4 meseca hemioterapije izvršena je procena učestalosti perifernih neuropatija. Incijalnom analizom kod trideset osam pacijenata i kod četrdeset pacijenata (iz izdvojene subkohorte) nakon hemioterapije je registrovana periferna neuropatija. Detaljno su analizirane grupe sa i bez neuropatija po

pitanju demografskih karakteristika i karakteristika bolesti i nije uočena statistički značajna povezanost između promjenjivih. Najučestaliji histopatološki tip karcinoma pluća povezan sa neuropatijama bio je skvamocelularni karcinom.

Svi pacijenti uključeni u studiju prošli su ispitivanje kvaliteta života upotrebom dva upitnika: FACT-L i QLQ-C30. Medijana na skali karcinoma pluća FACT-L upitnika nije se razlikovala između pacijenata sa i bez neuropatije, ali je ukupni skor (FACT-L Total Score) bio viši, 106 u odnosu na 99, kod pacijenata bez neuropatije, kao i indeks ishoda studije kod pacijenata sa neuropatijom (62 u odnosu na 60). S obzirom da su pacijenti sa neuropatijom na početku studije isključeni iz daljeg ispitivanja, njima nije praćena promena u kvalitetu života posle hemioterapije. Nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života između pacijenata kod kojih je odmah ustanovljeno prisustvo neuropatije u odnosu na one kod kojih neuropatija nije bila prisutna. Statistički značajna razlika nije utvrđena ni na jednoj od skala FACT-L upitnika. Što se tiče QLQ-C30 upitnika na početku studije, statistički značajna razlika utvrđena je u ukupnom QLQ-C30 skoru, gde su pacijenti bez neuropatije imali medijanu od 84, a pacijenti sa neuropatijom medijanu od 76 poena. Statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez neuropatije utvrđena je i na skali „fizičko funkcionisanje“ gde su pacijenti sa neuropatijom imali skor 67, a pacijenti bez neuropatije 80. Viši skor ukazuje na bolje funkcionisanje.

Posle hemioterapije, kvalitet života ispitan je upotrebom ista dva upitnika, i to kod 60 pacijenata koji nisu imali neuropatiju na početku studije (8 pacijenata je izgubljeno u praćenju). Primena hemioterapije dovela je do pada u kvalitetu života (mereno FACT-L i QLQ-C30 upitnicima), ali razlika između vrednosti pre i posle hemioterapije nije bila statistički značajna. Upoređivanjem kvaliteta života između pacijenata kojima je dijagnostikovana neuropatija posle hemioterapije utvrđene su statistički značajne razlike u vezi sa fizičkim i socijalnim blagostanjem, kao i na globalnoj skali za rak. Vrednosti kod pacijenata bez neuropatije bile su više nego kod pacijenata sa neuropatijom. Sa druge strane, u zbirnim skorovima skale karcinoma pluća, FACT-L ukupnog skora i indeksa ishoda studije nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života između ove dve grupa pacijenata, iako su medijane ukupnog skora FACT-L upitnika i indeksa ishoda studije bile niže kod pacijenata sa neuropatijom, i to redom 98 u odnosu na 110 i 57 u odnosu na 66. Kao i pre hemioterapije, QLQ-C30 upitnik pokazao je veće razlike između pacijenata bez i sa neuropatijom. Statistički značajna razlika između ove dve grupa pacijenata uočena je na skalama za ukupni zdravstveni status (67 prema 50) i fizičko funkcionisanje (87 prema 80). Takođe, statistički značajna razlika između pacijenata bez i sa neuropatijom uočena je i na skalama za simptome, gde veći

broj ukazuje na veći broj simptoma i lošije funkcionisanje pacijenta, i to u vezi sa umorom (11 prema 33) i bolom (8 prema 33). Statistički značajna razlika uočena je i u ukupnom skoru, gde su pacijenti sa neuropatijom imali niži skor (77) u odnosu na pacijente bez neuropatije (91).

U poslednjem delu studije učestvovali su pacijenti kod kojih je utvrđena neuropatija posle hemioterapije. Njih 38 bilo je podvrgnuto terapiji TENS-om. Ispitivanjem FACT-L upitnikom pre i posle terapije, utvrđeno je povećanje vrednosti subskala: fizičko blagostanje, socijalno blagostanje, ukupni skor FACT-L upitnika, FACT-G ukupni skor i indeks ishoda studije. Najveće povećanje viđeno je u ukupnom FACT-G skoru, ukupnom FACT-L skoru, kao i u indeksu ishoda studije, i to redom 11, 12 i 10 poena. Utvrđena je i statistički značajna razlika između ukupnog FACT-L skora pre i posle terapije TENS-om, te je očekivani doprinos kvalitetu života (mereno FACT-L upitnikom) 8,7 poena. Što se tiče kvaliteta života merenog QLQ-C30 upitnikom, značajno povećanje uočeno je na skalama globalnog zdravstvenog statusa (13 poena), fizičko funkcionisanje (7 poena), emocionalno funkcionisanje (8 poena), kao i u ukupnom skoru u vrednosti od 6 poena. Utvrđena je i statistički značajna razlika između ukupnog QLQ-C30 skora pre i posle terapije TENS-om, i u ovom slučaju je očekivani doprinos kvalitetu života (mereno QLQ-C30 upitnikom) 5,7 poena. Terapija TENS-om dovela je i do statistički značajnog smanjenja VAS skora od (-)1,3 i DN4 skora od (-)1,1.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Literatura prikazuje da se većina slučajeva karcinoma pluća (87%) dijagnostikuje se kod osoba starijih od 60 godina (Alberg i sar., 2003; Blum i sar., 2014; Ruelle i sar., 2017). Srednja vrednost godina naših ispitanika bila je 64, najstariji pacijent je bio od 83, najmlađi je imao 43 godine. Tokom pedesetih godina prošlog veka u svetu, odnos muškarci/žene iznosio je 6:1 ali se u poslednjim dekadama beleži trend pada broja obolelih muškaraca, a porast obolelih žena, te je danas odnos obolelih muškaraca u odnosu na žene 1,3:1 (Govindan i sar., 2006; Youlden i sar., 2016). Distribucija pacijenata po polu u našoj studiji pokazala je da i dalje muški pol dominira, 70% ispitanika činili su muškarci (Reck i sar., 2014; Brey i sar., 2010). Nedavna istraživanja usmerena ka pacijentima obolelim od karcinoma pluća govore da se broj obolelih i procenat smrtnosti ovih pacijenata sukcesivno uvećava, te da nemikroćelijski histopatološki tip karcinom pluća (NSCLC) čini čak 85% - 90%, dok je učestalost mikroćelijskog karcinoma (SCLC) u padu (Dubey i sar., 2016; Reck i sar., 2014). Naše istraživanje je dokazalo tu konstataciju, te je u grupi naših ispitanika 74 pacijenta (70%)

obolelo NSCLC, dok 30% pripada SCLC. Novije studije dosledno prijavljuju dominaciju adenokarcinoma (Torre i sar., 2015; Alberg i sar., 2003). Adenokarcinom pluća je u grupi od 106 naših ispitanika bio zastupljen u 33 % slučajeva. Alberg i saradnici (2003) naglašavaju da je epidemija karcinoma pluća u pozitivnoj korelaciji sa pušenjem cigareta i da su najzastupljeniji histološki podtipovi bili SCC i SCLC (Alberg i sar., 2003; Thun i sar., 2012; Doll i sar., 2005). Naša studija je pokazala konstantu u visokoj učestalosti mikroćelijskog karcinoma pluća od 33% i 39% skvamocelularnog karcinoma. Nedavne meta-analize koja procenjuje efekte pušenja cigareta na histološke podtipove raka pluća pokazale su jaču povezanost sa SCLC i SCC (Alberg i sar., 2003; Thun i sar., 2012; Doll i sar., 2005). Naša studija je pokazala da je kod 38 pacijenata registrovana

Najučestaliji histopatološki tip karcinoma pluća povezan sa inicijalno otkrivenim polineuroptijama u našem istraživanju je skvamocelularni karcinom (45%). Literatura u većini slučajeva povezuje periferne neuropatije kao deo paraneoplastičnog sindroma sa karcinomom pluća i mikroćelijskim tipom karcinoma (Heinemann i sar., 2008; Elrington i sar., 1991).

Statistički značajna razlika utvrđena je u ukupnom QLQ-C30 skoru, gde su pacijenti bez neuropatije imali medijanu od 84, a pacijenti sa neuropatijom medijanu od 76 poena. Statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez neuropatije utvrđena je i na skali „fizičko funkcionisanje“ (PF) gde su pacijenti sa neuropatijom imali skor 67, a pacijenti bez neuropatije 80. U studiji koja je za cilj imala prikupljanje referentnih vrednosti za QLQ-C30 upitnik u opštoj populaciji Nemačke, aritmetička sredina za sve učesnike (njih preko 600) za ukupni skor bila je 71 poen, dok je kod muškaraca i žena ovaj rezultat bio 73 i 69, redom (Schwarz R i sar., 2001). Naši ispitanici (ukupno) na početku studije imali su veće vrednosti ukupnog kvaliteta života (skor 82) nego što su nađeni u opštoj populaciji (neobolelih) u Nemačkoj (skor 71). Čak su i pacijenti sa utvrđenom neuropatijom na početku studije imali veći skor (76 u odnosu na 71). Ova razlika postaje još izraženija kada se u obzir uzme starosna grupa 60-69 godina (što najbliže odgovara starosti naše populacije) iz pomenute studije, gde su muškarci i žene imali skorove od 66 i 63, redom. Ovi skorovi su još niži nego naši pacijenti pre hemioterapije, a najbliže je skorovima naših pacijenata kojima je utvrđena „cis-platinska neuropatija“ posle hemiterapije, što u našoj studiji predstavlja grupu sa najnižim kvalitetom života.

Kvalitet života meren FACT-L i QLQ-C30 upitnicima kod pacijenata koji su podvrgnuti TENS-u porastao na vrednosti od 110 i 67 (FACT-L Ukupni skor i indeks ishoda studije) i 83

(QLQ-C30 ukupni skor). Vrednosti FACT-L ukupnog skora i indeksa ishoda studije uporedive su sa vrednostima od 110 i 66 kod pacijenata koji nisu dobili „cis-platinsku neuropatiju“. Medijana QLQ-C30 skorova pacijenata sa „cis-platinskom neuropatijom“ posle terapije TENS-om bila 83 poena, što je skor kvaliteta života viđen kod muškaraca u starosnoj grupi 16-29 godina u Nemačkoj opštoj populaciji (Schwarz Ri sar., 2001). Slične vrednosti QLQ-C30 skorova viđene su i u istraživanju kvaliteta opšte populacije Norveške, kao i kod pacijenata koji su lečeni od raka i preživeli više od 5 i 10 godina u Italiji (Hjermstad i sar., 1998; Apolone i sar., 1998). Naši pacijenti, sa ili bez neuropatije, imali su više vrednosti ukupnog skora kvaliteta života od pacijenata obolelih od raka u drugoj studiji iz Norveške koja je na velikom uzorku ispitivala uticaj pola i godina starosti na skorove kvaliteta života, ali su u ovoj studiji zdravi ispitanici imali više skorove kvaliteta života od naših pacijenata. Ipak, moramo naglasiti da je veliki broj studija u kojima je ispitivan kvalitet života kod pacijenata obolelih od raka, kao i u opštoj populaciji, stariji od 10 godina, te je i metodologija za računanje skorova ovih upitnika, a i sami upitnici, doživela nekoliko promena što može uticati na upoređivanje skorova. Na žalost, ne postoje referentne vrednosti za populaciju Srbije za FACT-L ili QLQ-C30 upitnike, tako da nismo mogli da uporedimo ove vrednosti.

Očekivani doprinos kvalitetu života posle terapije TENS-om (mereno FACT-L upitnikom) je 8,7 poena. U studiji koja je pokušala da utvrdi klinički značajne promene indeksa ishoda studije kod pacijenata obolelih od raka pluća, vrednosti promene TOI od 5-7 poena smatrane su značajnim (Cella i sar., 2002). Kod naših pacijenata tretiranih TENS-om, TOI je porastao za 10 poena, što bi se moglo smatrati vrlo dobrim rezultatom.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Sanja Tomanović-Vujadinović, Dragana Jovanović, Nela V. Ilić, Emilija Dubljanin-Raspopović, Una Nedeljković, Branka Ilić, Natalija Samardžić, Vesna Čeriman, Zorica Stević, Ljiljana Marković Denić. **Clinical and Electrophysiological features of peripheral neuropathy in older patients with lung carcinoma.** Vojnosanit pregl. 2018; Online First March, 2018. doi.org/10.2298/VSP180308051T

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija, „**Značaj transkutane električne nervne stimulacije u rehabilitaciji pacijenata obolelih od karcinoma pluća sa neuropatijama nakon primenjene**

hemioterapije cisplatinom“ dr Sanje Tomanović Vujadinović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos.

Naš rad je pokazao da je inicijalnim pregledom ustanovljen veliki broj perifernih neuropatija kod obolelih od karcinoma pluća. Značaj pravovremene i adekvatne evaluacije neuropatskih simptoma kod pacijenata, na svim nivoima zdravstvene zaštite, je veliki jer se može postići rana detekcija maligniteta ukoliko se posumnja na paraneoplastičnu etiologiju problema.

Efikasnost primene TENS-a na povećanje kvaliteta života pacijenata obolelih od karcinoma pluća nam daje pozitivne impute za razrešavanje mnogih nedoumica u lečenju bolnih stanja kod pacijenata sa malignitetom. Imajući u vidu da neurološki sindromi kod pacijenata sa karcinom pluća uzrokuju oštećenja koja komplikuju kliničku sliku maligne bolesti i narušavaju kvalitet života obolelih, svaka terapijska opcija koja povećava kvalitet života je dragocena. Svakako treba razmišljati i o široj upotrebi ovog fizikalnog agensa u palijativnoj medicini.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Sanje Tomanović Vujadinović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 29. 06. 2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ljiljana Marković Denić

Prof. dr Milica Lazović

Prof. dr Zorica Lazić

Mentor:

Prof. dr Dragana Jovanović

Komentor:

Prof. dr Zorica Stević

Komentor:

Doc. dr Emilija Dubljanin Raspopović

Field Code Changed