

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uporedna analiza otvorenog i endovaskularnog lečenja aneurizmi abdominalne aorte kod bolesnika sa visokim rizikom”

kandidata Mr dr Igora Banzića, zaposlenog u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, kao lekar specijalista vaskularne hirurgije. Mentor je Prof. dr Lazar Davidović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Živan Maksimović, redovni profesor, Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Akademik prof. dr Đorđe Radak, član Srpske akademije nauka i umetnosti, redovni profesor, Instituta za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Radomir Pavlović, vaskularni hirurg, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu, u penziji

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr sci Igora Banzića napisana je na 201 strana (jednostrano) i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, hipoteza, ciljevi rada, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 31 grafikon, 14 tabela i 25 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana aneurizmatička bolest i njena lokalizacija prema različitim arterijama u našem telu. Zatim njena klinička prezentacija način na koji prepoznajemo ovu bolest kod pacijenata. Opisana je prema morfologiji mogućnosti udruživanja i spajanja kada se pomenuta bolest opisuje kao arteriomegalija, a kada kao multiple aneurizme. Posebno je opisana aneurizmatička bolest abdominalne aorte i ilijačnih arterija kao predmet istraživanja ove disertacije. Detaljno je istaknuta patogeneza i epidemiologija aneurizmi abdominalne aorte. Sistematski prikaz kliničke slike i postavljanja dijagnoze i diskusija upravo o faktorima koji utiču na donošenje odluke o daljem lečenju pomenute bolesti. Kod donošenja odluke o tretmanu jasno je objašnjen rizik od rupture aneurizme abdominalne aorte, zatim operativni rizik, kakav je uticaj endovaskularnih procedura na pomenuti rizik, zatim očekivano preživljavanje, te odluka o lečenju svakog bolesnika posebno. U uvodu je takođe napravljen osvrt na posebne faktore rizika koji nezavisno utiču na moguć ishod lečenja pa time i na ishod bolesti. Ponuđeni su mogućí tretmani, detaljno analizirani, u smislu prednosti i njihovih nedostakata.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi su jasno postavljeni u vidu primarnih, odnosno osnovnih, na kojima se i zasniva hipoteza i sekundarnih koji se dobijaju tokom pomenutog istraživanja, a značajno unapređuju saznanje u ovoj oblasti. Primarni ciljevi istraživanja su poređenje perioperativnog mortaliteta, tridesetodnevnog postoperativnog mortaliteta, periproceduralnih komplikacija i udaljeno preživljavanje među grupama endovaskularnog tretman i otvoreno hirurškog tretmana.

Sekundarni ciljevi su dopunske procedure tokom praćenja obe grupe bolesnika i određivanje potencijalno nezavisnih varijabli koje utiču na ishod lečenja sa aspekta komplikacija ili krajnjeg ishoda lečenja.

U poglavlju **Metodologija** navedeno je da je istraživanje rađeno u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Klinici za vaskularnu i transplantacionu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodina i Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Niš. Istraživanje je bilo odobreno od strane Etičkih komisija svih pomenutih ustanova. Svi bolesnici su tretirani i praćeni u periodu od 1-og januara 2007. pa do 1-og jula 2015. Metodološki pacijenti su podeljeni u dve grupe bolesnika sa aneurizmatском bolešću abdominalne aorte, ali različitim tretmanom. Otvoreno hirurška grupa je obeležena kao OH grupa, a endovaskularna kao EVAR grupa. Prva grupa bolesnika, OH grupa, regrutovana je isključivo sa Klinike za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Na ovaj način smanjena je tzv. pristrasnost regrutacije participanata među centrima. Druga grupa, EVAR grupa, regrutovana je iz svih pomenutih centara. Od 421 bolesnika uslove uključivanja u studiju ispunilo je 328 pacijenata. Za obe grupe su postavljeni jasni inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi čime je izbegnut mogući značajan bias odnosno omogućeno je postojanje što sličnije dve grupe bolesnika. Svi pacijenti koji su se nalazili na listi čekanja za endovaskularnu proceduru takođe su isključeni iz studije, zbog mogućeg biasa. Prilikom bodovanja korišćena je francuska klasifikacija i anesteziološko ASA bodovanje sa idejom da se sasvim jasno isključe pacijenti koji ne pripadaju grupi visoko rizičnih bolesnika. Pojedini faktori rizika posmatrani su tokom statističke analize kao potencijalni zavisni odnosno udruženi, i nezavisni prediktori neuspelog lećenja ili mortaliteta. Osim faktora rizika praćene su sve relevantne varijable intraoperativnih i postoperativnih nalaza kao mogući prediktor neuspeha.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Podeljeni su na rane i udaljene rezultate. Rani rezultati obuhvataju prvih 30 dana od operacije, mortalitet, sistemske komplikacije, neposredne postoperativne lokalne komplikacije, tromboza grafta, endolik, dužina trajanja procedure, dužina trajanja hospitalizacije, postoperativna ishemija creva, akutna bubrežna insuficijencija i drenaža.

Udaljeni rezultati odnosili su se na period praćenja do pet godina i obuhvataju mortalitet, okluzija grafta, infekcija grafta, endolik sa migracijom grafta, endotenzija, sekundarna procedura i aortoduodenalna fistula.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Kao mogući vidovi tretmana navodi se otvoreno hirurški i njegov detaljan opis u vidu terminologije, indikacija predviđenog rizika, preoperativnog planiranja, izbora hirurškog tretman, hemodinamskih promena tokom aortne hirurgije, hirurške tehnike, postoperativnog toka, rezultata praćenja i postoperativnih komplikacija. Endovaskularni tretman je predstavljen prema svojoj specifičnosti. Posebno su opisivani mehanizmi i tehnika razvoja, konfiguracija, izbor anestezije, sala za endovaskularni tretman, pristupi kod endovaskularnog tretmana, tehnika postavljanja endografta, komplikacije, mehanizmi neuspeha i posebno endovaskularni tretman kod udružene aneurizmatске bolesti ilijačne arterije. Diskusijom je takođe obuhvaćeno poređenje iz literature endovaskularnog i otvoreno hirurškog lečenja, kao i endovaskularnog i medikamentoznog lečenja. Zatim planiranje endovaskularnog stent grafta, strategija njegovog postavljanja, kasne komplikacije i postoperativno preživljavanje i praćenje. Zatim u ovom poglavlju se jasno izdvaja tema istraživanja od ostalih delova disertacije. Takođe, prikazane su apsolutne sve najveće publikovane serije koje su se bavile ovom patologijom. Prikazom ovih studija jasno se uočava različitost u rezultatima, metodologiji, pa i zaključcima. Time je postignut cilj jasnog usmeravanja i bolje razumevanja problema poređenja dve različite metode.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 541 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Formirane su dve grupe bolesnika koje su izrazito slične u većini faktora rizika. Statistički značajna razlika među grupama pronađena je kod hipertenzije i ishemijske bolesti srca u smislu češće zastupljenosti u OH grupi. Ipak sa statistički značajnom razlikom, EVAR grupa je bila prosečno starija od OH grupe. Osim toga prema francuskoj klasifikaciji visoko rizičnog bolesnika sa četiri udružena faktora rizika, ovaj broj bolesnika je češće bio zastupljen u EVAR grupi. Prema istoj klasifikaciji sa 1, 2, 3 i 5 faktora rizika kao i prema ASA klasifikaciji nije bilo razlike među grupama. Ovim se jasno ukazuje da su predstavljene dve

vrlo slične grupe bolesnika što je bio i osnovni cilj kod poređenja ishoda lečenja dva različita metoda, tj. što sličnije dve grupe poređenja.

Tokom otvorene hirurgije češće su izvođene procedure u kojima su isključene iz cirkulacije unutrašnje ilijačne arterije, bilo obostrano bilo pojedinačno leva ili desna strana. Vrlo je verovatno da se samom metodom otvorene hirurgije tj. intraoperativnom inspekcijom kvaliteta zida aorte i ilijačnih arterija (morfologija i kalcifikacije) hirurg odlučivao da elongira rekonstrukciju na spoljašnje ilijačne arterije ili femoralne arterije, što nije bio tako čest slučaj u EVAR grupi. Reklo bi se da je to prednost metode koja je korišćena u OH grupi, međutim udaljeni rezultati protočnosti nisu pokazali benefit otvorene hirurgije samom elongacijom. Ovo nije uticalo na češću postoperativnu komplikaciju ishemije creva.

Obzirom da nije bilo statistički značajne razlike kod merenja intraoperativne i postoperativne diureze, kao i laboratorijskih nalaza funkcije bubrega, među grupama, može se reći da izbor metode lečenja nije značajno uticao na bubrežnu funkciju.

Neposredne postoperativne lokalne komplikacije su značajnije bile zastupljene u OH grupi. Takođe neposredne postoperativne urinarne i respiratorne infekcije kao i postoperativna drenaža su bile značajnije zastupljene u OH grupi. Ovaj očekivan rezultat ipak nije uticao na ukupno preživljavanje i protočnost graftova u obe grupe.

Jedan od glavnih ciljeva istraživanja bilo je poređenje ishoda lečenja prema smrtnosti u prvih trideset dana od operacije kao i petogodišnje praćenje. OH grupa imala je 4.1% mortalitet, dok u EVAR grupi nije bilo smrtnih ishoda u prvih trideset dana.

Sekundarne intervencije zbog tromboze grafta, endolika ili endotenzije bile su značajnije zastupljene u EVAR grupi. I pored toga ove sekundarne intervencije nisu značajnije uticale na udaljeno preživljavanje.

Kao dva glavna događaja vezana za proceduru praćeni su tromboza grafta i ishemija creva. Konstatovano je da je ukupna protočnost grafta bilo jedne strane, leve ili desne, ili celog grafta bila bolja u OH grupi. Drugim rečima tromboze graftova tokom dugogodišnjeg praćenja u OH grupi bile su izuzetno retke, svega jedan bolesnik na jednom kraku grafta. Ono što je posebno interesantno je raspodela tromboze graftova prema *Kaplan-Mayer* krivi. Jasno

je da se najveći broj tromboza graftova u EVAR grupi zapravo desio u veoma ranim postoperativnim mesecima (prvih šest meseci) te da nakon toga raspodela tromboze graftova tokom petogodišnjeg praćenja nema značajnu statističku razliku prema OH grupi.

Rana tromboza najčešće jednog kraka grafta kod EVAR-a je uglavnom u vezi sa procedurom, odnosno tehničkom ili iznuđenom greškom. Najčešći razlozi mogu biti neadekvatno izabrana dimenzija endografta, neadekvatno pozicioniranje, neadekvatno baloniranje, loš izbor distalnih landing zona ili konačno potcenjivanje anatomije i morfologije aneurizme u aortoilijačnom segmentu. U slučaju srpske studije koja obuhvata i prve izvedene EVAR procedure u Republici Srbiji ovom tehnikom, može se reći da postoji izvesna kriva učenja.

Iako poseban faktor intraoperativnog gubitka krvi, nije statistički dobijen kao prediktor, činjenica da to jeste faktor količina vraćenje krvi, ide u prilogu većim gubicima krvi tokom izvođenja procedure. Dakle jasno je da se radi o vrlo fragilnoj kategoriji bolesnika gde potencijalni značajniji gubici krvi mogu imati razarajući efekat. Ovo je posebno važno za OH grupu koja je imala sve slučajeve postoperativne ishemije creva.

Dobijenim rezultatima potvrđena je postavljena hipoteza na početku studije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U poređenu sa sličnim studijama, srpska studija ima zadovoljavajuće dobre rezultate petogodišnjeg preživljavanja, gotovo među najboljim, 82.9%. Međutim treba napomenuti da srpska studija ima prosečno najmlađu populaciju (69g) među sličnim studijama, a u isto vreme i jednu od najbolesnijih, prema faktorima rizika koje nosi. To suštinski govori o izrazito bolesnoj populaciji već u mlađoj životnoj dobi u našoj zemlji.

Takođe upadljivo je češća tromboza endovaskularnog grafta u odnosu na klasičan bajpas. U zavisnosti da li se srpska studija poredi sa ranim, odnosno starijim endovaskularnim studijama, nema značajnih razlika, ali u odnosu na najnovije studije ovaj rezultat je ipak lošiji

nego internacionalni. Ovo ukazuje na krivu učenja kod implementacija endovaskularnih procedura u Republici Srbiji.

Rezultati drugih studija su detaljno prikazani posebnim poglavljem u disertaciji.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Banzic** I, Lu Q, Zhang L, Stepak H, Davidovic L, Oszkinis G, Mladenovic A, Markovic M, Rancic Z, Jing Z, Brankovic M. Morphological Differences in the Aorto-iliac Segment in AAA Patients of Caucasian and Asian Origin. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Feb 6. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.12.017.
2. **Banzic** I, Lachat M, Rancic Z. Aortic rupture following an EVAR secondary to graft erosion. Catheter Cardiovasc Interv. 2015 Oct 28. doi: 10.1002/ccd.26269

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uporedna analiza otvorenog i endovaskularnog lečenja aneurizmi abdominalne aorte kod bolesnika sa visokim rizikom**” Mr dr Igora Banzića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama ishoda lečenja ove specifične kategorije bolesnika sa aspekta različitih procedura tretmana. Ovim istraživanjem rasvetljeni su izvesni aspekti prognoze lečenja izrazito teških bolesnika sa aneurizmatskom bolešću abdominalne aorte. Uočeni su pojedini nedostaci kod obe procedure, ali i prediktori lošeg ishoda lečenja.

Navedeni rezultati ove doktorske teze potkrepljuju pretpostavku da endovaskularni tretman nosi manji perioperativni mortalitet u odnosu na klasičan otvoreno hirurški tretman, te da u praćenju bolesnika odnosno udaljenom preživljavanju nema statistički značajnih razlika. Dokazan je veći broj sekundarnih dopunskih intervencija u EVAR grupi, ali iste nisu značajno uticale na preživljavanje.

Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u razumevanju ranog okludiranja endograftova sa aspekta učenja i početka implementacije pomuntih procedura u Republici Srbiji. Ovim se jasno otvaraju vrata boljim rezultatima u budućnosti čime EVAR procedura dobija na većem značaju kod visoko rizičnih bolesnika posebno u Republici Srbiji.

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 Igora Banzića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26.05.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Živan Maksimović

Mentor:

Prof. dr Lazar Davidović

Akademik prof. dr Đorđe Radak

Prof. dr Radomir Pavlović
