

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj /16 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza prognostičkih faktora kod bolesnika operisanih od primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u stadijumima I-III A”

kandidata mr dr Milana Savića, zaposlenog Na Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije, u Beogradu, kao lekar specijalista, grudni hirurg. Mentor je Prof. dr Dragan Subotić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Predrag Peško, redovni član SANU, redovni profesor, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju, KCS,
2. Prof. dr Dragana Jovanović, redovni profesor, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju KCS
3. Prof dr Dragan Mandarić, redovni profesor, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. u penziji.

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Milana Savića napisana je na 112 stranica i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate istraživanja i diskusiju. U disertaciji se nalazi ukupno 88 grafikona, i 13 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu. Na kraju rada dat je pregled citirane literature u vidu 173 literaturna podataka.

Uvod je podeljen u nekoliko celina, koje obuhvataju 16 podnaslova. Prikazana je epidemiološka situacija karcinoma, dosadašnja saznanja o karcinomima pluća, mogućim uzrocima njihovog nastanka i standardnim terapijskim procedurama i mogućnostima lečenja. Posebno je naglašen način na koji se vrši procena proširenosti maligne bolesti i formira TNM klasifikacija kod nesitnoćelijskog karcinoma pluća, posebno nakon stupanja na snagu najnovije revizije TNM klasifikacije iz 2009. godine. Predočen je način na koji se vrši procena T i N komponente u okviru stejdžinga za karcinom pluća. U uvodu je detaljno obrađen hirurški aspekt lečenja karcinoma, iznešeni su stavovi u hirurškom lečenju, intraoperativnom nalazu, proceni resektabilnosti i operabilnosti, i standardnim hirurškim resekcijama kod nesitnoćelijskog karcinoma pluća. U završnom delu uvoda date su preporuke za terapiju nesitnoćelijskog karcinoma pluća od I do III A stadijuma, prema aktuelnim smernicama.

Ciljevi rada su precizno definisani. Da bi se rasvetlila uloga prognostičkih parametara primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća, dr Milan Savić je kao cilj svog istraživanja postavio sagledavanje prognostičkog značaja pojedinih činilaca vezanih za primarni tumor na ishod lečenja izražen dužinom preživljavanja prema aktuelnoj TNM klasifikaciji iz 2009. godine. Jedan od ciljeva rada je bio i da se utvrdi prognostički značaj

pojedinih faktora rizika kod bolesnika podvrgnutim hirurškom tretmanu, kao što su hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), kardiovaskularna oboljenja, životno doba preko 70 godina, itd. U radu je ispitan i značaj primene adjuvantne i neoadjuvantne terapije u odnosu na pacijente sa istim kliničkim stadijumom kod kojih ova terapija nije primenjena.

U poglavlju Materijal i metode navedeno je da je ispitivanjem u prospektivnoj kohortnoj studiji, obuhvaćeno 250 pacijenata operisanih u Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije zbog primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u periodu 2005-2014.godine. Ulazni kriterijumi za studiju su bili: kompletna resekcija (zdrav resekcionni rub na nivou bronha, krvnih sudova i susednih struktura ukoliko je urađena proširena resekcija); postoperativno procenjen stadijum I-III A; postojanje kompletnih podataka o načinu postavljanja dijagnoze i preoperativne procene stadijuma bolesti (skener grudnog koša, primenjena invazivna dijagnostika-bronhoskopija, perkutana-transtorakalna iglena biopsija, medijastinoskopija, eho abdomena, scintigrafija skeleta, PET, magnetna rezonanca); postojanje kompletnih podataka o proceni funkcionalnog statusa i ukupnog kardiorespiratornog rizika (spirometrija, gasne analize, difuzija, određivanje potrošnje kiseonika u naporu); postojanje kompletnih podataka o postoperativnom toku, vrsti eventualnih postoperativnih komplikacija i načinu njihovog rešavanja; postojanje originalnog izveštaja o patohistološkom pregledu operativnog materijala uključujući tip, stepen diferentovanosti tumora, invaziju krvnih i limfnih sudova, zahvaćenosti pojedinih grupa limfnih nodusa; postojanje preciznog podatka o ishodu lečenja u momentu poslednjeg kontakta sa pacijentom (živ bez relapsa, relaps bolesti, umro). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Dobijeni rezultati su obrađeni sledećom metodologijom statističke obrade: prikupljanje i statističko sređivanje podataka; tabelarno predstavljanje statističkih rezultata; grafička obrada rezultata; deskriptivna statistička analiza; statističko testiranje dobijenih rezultata testovima parametarske i neparametarske statistike (*Studentovim t-testom*, *X²-testom (Chi-square)*, *Mann-Whitney*, *Kruskal Wallis* i *Wilcoxon-ovim testom*, *analiza varijanse*); korelaciona i regresiona analiza. Kada je razlika očigledna ona se po pravilu posebno statistički ne dokazuje. Testiranje značajnosti razlika izvršeno je na nivou verovatnoće

$p < 0.05$, što je potrebno i dovoljno u medicinskom naučnoistraživačkom radu za donošenje relevantnih zaključaka. Preživljavanje operisanih je analizirano metodom *Kaplan Meier*. Sagledavanje prognostičkog značaja analiziranih parametara vršiće se pomoću *Cox-ove hazardne regresione analize*.

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.

Korišćena Literatura sadrži spisak od 173 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje je pokazalo da je pacijenata muškog pola bilo 75%, što je značajno više u odnosu na 25% pacijenata ženskog pola. Desnoj posterolateralnoj torakotomiji je podvrgnuto 57% pacijenata, a levoj posterolateralnoj torakotomiji 43% pacijenata. Zastupljenost skvamocelularnog karcinoma je značajno veća kod pacijenata muškog pola 65%, dok je kod pacijenata ženskog pola češći adenokarcinom 56%. Najveći broj pacijenata je bio iz kategorije pušačkog statusa skoro prekinuo (82%). Ukupno u prvom stadijumu bolesti je bilo 18,4% pacijenata (Ia 7,6%, Ib 10,8%), u drugom 37,2% (IIa 22%, IIb 15,2%), dok je u trećem stadijumu (IIIa) bilo 44,4% pacijenata. Bez komorbiditeta je bilo 31,6% pacijenata, sa hroničnom opstruktivnom bolešću (HOBP) 24% pacijenata, sa kardiovaskularnim bolestima 33,2% slučajeva, sa dijabetesom 5,6% slučajeva. Ukupno, pneumonektomijama je podvrgnuto 56,4% pacijenata, lobektomija je učinjena kod 42,4%, a bilobektomija kod 1,2% pacijenata. Neoadjuvantna terapija je primenjena kod 30% pacijenata. Bez adjuvantne terapije je bilo 15,2% pacijenata, adjuvantna hemioterapija je primenjena kod 51,6% pacijenata, dok je adjuvantnu hemioradioterapiju primilo 33,2% pacijenata. Skvamocelularni i adenokarcinom su značajno češće zastupljeni u svim uzrastima u odnosu na preostale histološke tipove tumora.

Ne postoji statistički značajna razlika u: prosečnim vrednostima starosne dobi u odnosu na pol ($p = 0,580$; $p > 0,05$); raspodeli pacijenata po polu u zavisnosti od operisane strane

($p=0,867$; $p>0,05$); distribuciji histoloških tipova na desnoj i levoj strani ($p=0,226$, $P>0,05$); distribuciji veličine tumora (T komponente) u zavisnosti od operisane strane ($p=0,372$; $p>0,05$); raspodeli pacijenata muškog i ženskog pola u odnosu na komorbiditet ($p=0,977$; $p>0,05$); dužini trajanja simptoma bolesti od rentgenskog aspekta ($p=0,247$; $p>0,05$); dužini trajanja simptoma do operacije ($p=0,128$; $p>0,05$); dužini trajanja simptoma bolesti u zavisnosti od operativnog stadijuma ($p=0,232$; $p>0,05$); distribuciji pojedinih kategorija rentgenskog aspekta u zavisnosti od pola bolesnika ($p=0,188$; $p>0,05$); distribuciji pojedinih histoloških tipova karcinoma u zavisnosti od rentgenskog nalaza ($p=0,440$; $p>0,05$); učestalosti pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od strane tumora ($p=0,212$; $p>0,05$); učestalosti primenjene neoadjuvantne terapije u zavisnosti od patohistološkog nalaza ($p=0,742$; $p>0,05$); komorbiditeta ($p=0,131$; $p>0,05$); učestalosti obima resekcije u zavisnosti od patohistološkog nalaza ($p=0,255$; $p>0,05$); pojavi postoperativnih komplikacija u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma ($p=0,660$; $p>0,05$).

Postoji statistički značajna razlika u: učestalosti kardiovaskularnog komorbiditeta i HOBPa kod starijih od 60 godina u odnosu na mlađe ($p=0,048$; $p<0,05$); dužini trajanja simptoma (više od tri meseca) za skvamocelularni i za adenokarcinom ($p=0,036$; $p<0,05$); učestalosti trajanja tegoba duže od tri meseca u zavisnosti od T komponente ($p=0,038$; $p<0,05$); distribuciji pojedinih kategorija bronhoskopskog nalaza u zavisnosti od patohistološkog nalaza ($p=0,001$; $p<0,05$).

Prosečno preživljavanje za celu grupu je iznosilo 71,0 meseci.

Nema statistički značajne razlike u preživljavanju u zavisnosti od: pola bolesnika ($p=0,834$; $p>0,05$); uzrasta; pušačkog statusa; primenjene adjuvantne terapije sa obimom resekcije pneumonektomija ($p=0,866$; $p>0,05$); primenjene neoadjuvantne terapije u zavisnosti od obima resekcije ($p=0,756$; $p>0,05$).

Postoji statistički značajna razlika u preživljavanju: u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma ($p<0,01$); u zavisnosti od obima resekcije ($p<0,01$); kod hilarne lokalizacije tumora u odnosu na ostale lokalizacije; u zavisnosti od histološkog tipa tumora; za obim resekcije lobektomija/ pneumonektomija u zavisnosti od histološkog tipa tumora ($p<0,05$); za obim resekcije lobektomija/ pneumonektomija u odnosu na operativno procenjen

stadijum ($p < 0,05$); za skvamocelularni i adenokarcinom u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma; kod pacijenata sa obimom resekcije lobektomija u zavisnosti od adjuvantne terapije ($p = 0,018$; $p < 0,05$); kod pacijenata sa neoadjuvantnom terapijom u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma bolesti. ($p = 0,003$; $p < 0,05$).

Istraživanje je pokazalo da na ishod lečenja izražen dužinom preživljavanja utiče: lokalizacija tumora, operativno procenjen stadijum bolesti, obim resekcije, histološki tip tumora, obim resekcije u zavisnosti od histološkog tipa tumora, obim resekcije u odnosu na operativno procenjen stadijum bolesti, histološki tip u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma, obim resekcije lobektomija u zavisnosti od adjuvantne terapije, primenjena neoadjuvantna terapija u zavisnosti od operativno procenjenog stadijuma. Istraživanje je pokazalo da je primena adjuvantne terapije u II stadijumu uticala na značajno duže preživljavanje u odnosu na preostale stadijume.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prosek godina starosti bolesnika u našem istraživanju u trenutku resekcije bio je 59,7 kod muškaraca i 58,6 kod žena. Na osnovu podataka *Cancer Research UK* i *American Cancer Society* prosečna starost bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze svih bolesnika sa karcinomom pluća je očekivano veća. Oskudni su podaci u vezi sa starosnom dobi operisanih bolesnika sa dijagnozom NSCLC. Prema malom broju dostupnih istraživanja, na manjim uzorcima, prosek godina operisanih bolesnika zbog NSCLC je 55. Prema *Cancer Research UK* na osnovu analize podataka od 2011-2013. godine prosek godina obolelih od NSCLC u trenutku postavljanja dijagnoze je bio preko 70. Dominirala je kategorija bolesnika od 70-74 godine, zatim kategorija 75-79, sa dominacijom muškog pola u odnosu na ženski. Nakon 90-te godine starosti dominira ženski pol. Slične podatke objavilo je i *American Cancer Society*, prema kojem je prosek godina bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze NSCLC- 70. U našem istraživanju najčešći histološki tip NSCLC bio je skvamocelularni karcinom (58,8%), drugi po učestalosti bio je adenokarcinom (36,4%), iako poslednjih godina u svetu značajno raste učestalost adenokarcinoma, posebno kod žena. I u našem ispitivanju kod žena je dominirao adenokarcinom. Skvamocelularni tip NSCLC uglavnom nastaje u centralnim delovima pluća, što je udruženo i sa najznačajnijim

faktorom rizika za karcinom pluća, a to je pušenje cigareta. Centralni tipovi karcinoma pluća su skvamocelularni karcinomi, što je u skladu i sa našim istraživanjem. Registrovano je statistički značajno bolje preživljavanje u korist skvamocelularnog karcinoma. Nove dijagnostičke mogućnosti danas, pre svega, imunohistohemija, ne dozvoljavaju više ostavljanje dijagnoze nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC), već je neophodna precizna odrednica s obzirom da precizno definisanje (npr. mutacionog statusa), pre svega, adenokarcinoma otvara značajne mogućnosti ciljane molekularne terapije, a samom tim i danas sve dužeg i kvalitetnijeg života obolelih od adenokarcinoma. Nesitnoćelijski karcinom obuhvata oko 85% svih bolesnika sa karcinomom pluća, od čega je maksimum 25-30% potencijalno resektabilno. Prema sadašnjim podacima, preživljavanje u stadijumu Ia operisanih bolesnika je 75%, dok je kod operisanih bolesnika u III a stadijumu 25%. Hirurgija se smatra prvim terapijskim izborom za bolesnike u I i II stadijumu NSCLC prema svim sada aktuelnim smernicama, pa i prema našem *Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za karcinom pluća*, ukoliko im komorbiditeti dozvoljavaju i ukoliko prihvataju operativno lečenje.

U našoj ispitivanoj grupi broj operisanih u I stadijumu bio je 18,4%, u II 37,25, a u IIIa stadijumu 44,4%. Optimalni tretman bolesnika u IIIa stadijumu bolesti nije jasno još uvek definisan i mnogi aspekti ostaju kontroverzni. Jedna deo bolesnika u IIIa stadijumu jesu kandidati za operativno lečenje, među njima i bolesnici kojima je neoadjuvantnom terapijom postignut *downstaging* bolesti. U našoj grupi najviše bolesnika jeste bilo u IIIa stadijumu, gde prema smernicama, torakohirurško lečenje nije prvi terapijski izbor u većini slučajeva. Možda se to može objasniti generalno kasnijim javljanjem bolesnika lekaru, pa i grudnom hirurgu, dugom ili otežanom preoperativnom dijagnostikom i pripremom, ali takođe, s obzirom da je stejdžing ovog istraživanja zasnovan na patohistološkoj analizi, i time da nije bio dovoljno precizan preoperativni stadijum. Samim tim su i torakohirurške intervencije bile opsežnije, uz češće verifikovanje pozitivnih medijastinalnih limfnih žlezda, a što je uticalo na nastavak lečenja-primenu adjuvantne terapije, ali i prognozu bolesti. Prema sadašnjim vodičima, nema indikacija za rutinsku primenu adjuvantne terapije u I stadijumu NSCLC nakon kompletne resekcije, osim u određenim situacijama.

Adjuvantna hemoterapija kod kompletno resektiranog NSCLC poboljšava preživljavanje u subpopulaciji bolesnika sa ranim stadijumom bolesti (*Arriagade, Douillard, Winton*). U II stadijumu resektabilnog NSCLC obavljena je primena adjuvantne hemoterapije (meta analize LACE, ANITA, NCIC-CTG). Prema rezultatima našeg ispitivanja, najduže preživljavanje bolesnika operisanih zbog NSCLC upravo je u II stadijumu (mediana preživljavanja 102,2 meseca za pneumonektomiju i 80,5 meseci za lobektomiju), uz primenjenu adjuvantnu hemoterapiju ili hemoradioterapiju.. Inače, preko 50 % svih operisanih bolesnika (51,6%) primalo je adjuvantnu hemoterapiju, a radioterapiju i hemoterapiju 33,2%, što govori u prilog činjenice da je skoro 85% bolesnika nakon hirurške resekcije nastavilo onkološki tretman. Ne postoji statistički značajna razlika vezano za lokalizaciju tumora u plućnim režnjevima. Najčešće su lokalizovani u desnom gornjem režnju (31,6%), a u levom gornjem režnju 25%. Gornje lobektomije, dominantno desna gornja lobektomija su značajno češće primenjene intervencije, sa boljom prognozom (mediana preživljavanja u našem istraživanju (81,4 meseca). Najčešće izvođena torakohirurška intervencija je desna gornja lobektomija, što je bilo i u našoj grupi bolesnika. Prognoza bolesnika kod kojih su učinjene donje lobektomije je gora, posebna kod leve donje lobektomije, što je povezano sa putevima metastaziranja preko limfotoka kontralateralno. Tumori u donjim režnjevima daju češće metastaze u subkarinealnim limfnim nodusima. Mediana preživljavanja bolesnika kod kojih je učinjena leva donja lobektomija u našoj grupi je bila samo 31,6 meseci. Ovi podaci su u potpunom skladu sa najnovijim radovima iz 2016. Godine, koji govore upravo o lošoj prognozi bolesnika sa levom donjom lobektomijom, a prema kojima tumori u levom donjem režnju metastaziraju kontralateralno u mediastinum u 40%, dok tumori u desnom donjem režnju samo metastaziraju kontralateralno u 7% slučajeva.

Devedesetih godina prošlog veka 30% intervencija činile su pneumonektomije. Leva pneumonektomija bolje se toleriše nego desna, a neki autori (J. Deslauriers) smatraju desnu pneumonektomiju „bolešću za sebe..“ Danas, pre svega zbog primene neoadjuvantne terapije u velikim torakohirurškim centrima broj pneumonektomija sveden je na 10-15%. Broj postoperativnih komplikacija jeste smanjen, ali i dalje je praktično duplo veći kod

pneumonektomija u odnosu na lobektomije (66,3: 33,7%). Pneumonektomije su u našoj grupi bolesnika bile zastupljene sa 56,4% (desna pneumonektomija sa desnom intraperikardnim pneumonektomijom 29,7% i leva pneumonektomija sa levom intraperikardom pneumonektomijom 27,2%). Pneumonektomija je najčešća intervencija učinjena kod skvamocelularnog karcinoma (češći centralni tumori), dok je kod adenokarcinoma češće izvodjena lobektomija. Kod skvamocelularnog karcinoma najčešća intervencija bila je desna pneumonektomija, a kod adenokarcinoma leva gornja lobektomija. Učestalost velikih resekcija i češće izvođene pneumonektomije u našem istraživanju nije neočekivana s obzirom na najveći broj bolesnika operisan u III a stadijumu. Prema preporukama *Lacqueta*, lobektomija je zlatni standard za karcinom pluća u I i II stadijumu i idealna torakohirurška intervencija za bolesnike sa NSCLC. Učestalost lobektomija u odnosu na druge intervencije je 60-70% u velikim centrima, sa komplikacijama od 2-3%. U našem istraživanju desna gornja lobektomija učinjena je u 15,6 % bolesnika i imala je najbolju prognozu, što je u skladu sa dosadašnjim radovima.

Neoadjuvantna hemoterapija primenjena je kod naših bolesnika u 30% slučajeva. Ona se najčešće primenjuje u III a stadijumu radi downstaginga, pre svega centralnih tumora. Nije zabeležena statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika koji su primali neoadjuvantnu terapiju, ali prema istraživanjima nakon nje, čak se 50% bolesnika (Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za karcinom pluća) može prevesti u resektabilne. U resektabilnih bolesnika stadijuma I, II i IIIa N1 neoadjuvantna hemoterapija se ne preporučuje. Prema *Berghmansu i Burdettu* korist je u tom slučaju minimalna i ne produžava preživljavanje. U našem istraživanju nije nađena statistički značajna razlika u pogledu preživljavanja u odnosu na primenu adjuvantne terapije, ali postoji statistički značajna razlika u preživljavanju kod bolesnika sa obimom resekcije lobektomija u zavisnosti od adjuvantne terapije (medijana preživljavanja 83,3 meseca sa adj. HT i 55,7 meseci kod bolesnika sa HRT). Nije registrovana statistički značajna razlika u preživljavanju u zavisnosti od adjuvantne terapije kada je reč o obimu resekcije pneumonektomija (mediana preživljavanja sa HT 48,4 meseca, sa HRT 58,8 meseci).

Novije studije procenjivale su efekat HT nakon hirurških resekcija i one su te koje menjaju kliničku praksu. Nema sumnje i ima dokaza da bolesnici operisani zbog NSCLC žive duže ukoliko je primenjena adjuvantna HT. Dodatni tretman neophodan je zbog pojave udaljenih metastaza i lokoregionalnog recidiva. Prema ovom i drugim sličnim radovima hemoterapija na bazi platine je danas standardni adjuvantni tretman za operisane bolesnike zbog NSCLC u II i III A stadijumu. Jedna meta analiza od 34 trajala i 8447 bolesnika koja je poredila samo hirurško lečenje i hirurško uz adjuvantnu HT pokazala je povećanje stope petogodišnjeg preživljavanja za 4% u grupi bolesnika sa adjuvantnom HT. Druga meta analiza upoređivala je hirurgiju i RT i hirurgiju i adjuvantne HT i RT nakon hirurškog tretmana sa 13 trajala i 2660 bolesnika, a zabeležila je benefit u grupi bolesnika koji su nakon hirurškog lečenja i RT primali i HT. I ova meta analiza pokazala je poboljšanje od 4% u smislu stope petogodišnjeg preživljavanja. Obe meta analize pokazale su malu razliku vezano za vrstu adjuvantne HT. U prvoj meta analizi rezultati su pokazali da primena HT posebno platinskih derivata produžava period do prvog recidiva. Slični rezultati su i za drugu meta analizu koji takođe favorizuju HT. Dakle, dokazan je povoljan efekat adjuvantne HT nakon hirurškog lečenja u obe meta analize, bilo da je samostalno primenjena, bilo nakon RT. Primenuju se, prema ASCO smernicama, preparati na bazi platine, u II i IIIa stadijumu operisanih zbog NSCLC. Ukoliko postoje faktori rizika za brzi relaps, prema istim smernicama, primenjuje se adjuvantna HT i kod bolesnika u IB stadijumu. Uloga postoperativne zračne terapije ostaje još uvek predmet za dodatna ispitivanja. Pomenute dve meta analize su čak ukazale na štetno dejstvo RT na postoperativno preživljavanje posebno u ranim stadijumima. Bolje preživljavanje vezano za adjuvantni tretman u budućem vremenu zavisice od novih agenasa, novih hemoterapeutika, identifikacije tumorskih markera kao prediktivnih parametara relapsa, identifikaciju faktora koji povećavaju osetljivost na hemoterapeutike. U nove studije vezane za resektabilni NSCLC uključeni su i inhibitori EGF receptora i inhibitori neoangiogeneze.

Godine starosti bolesnika nisu dovoljan parametar da se operativno lečenje isključi. Operativni mortalitet i morbiditet kod bolesnika starijih od 70 godina operisanih zbog NSCLC je prihvatljiv, mada ima i podataka koji se odnose na dugotrajno preživljavanje

ovih bolesnika malo. U tom smislu, koristi se *Charlson Comorbidity Index* koji se pokazao kao uspješniji i bolji prediktor komplikacija, pa samim tim i preživljavanja, nego pojedinačni faktori rizika. *Chambers i kolege* su utvrdili da se morbiditet, mortalitet i preostali kvalitet života bolesnika operisanih posle 70 godine ne razlikuje od operisanih mlađih od 70 godina. *Salati i kolege* su zaključili da se već nakon tri meseca nakon operacije kvalitet života starijih od 70 godina ne razlikuje od kvaliteta života kod mlađih. Najveći broj operisanih bolesnika u našem istraživanju bio je u kategoriji uzrasta od 60-69 godina (44%), potom u kategoriji 50-59 godina (41%).

Nakon pušenja cigareta, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je drugi najznačajniji pojedinačni faktor koji povećava rizik pojave NSCLC. Mnoge studije su ispitivale povezanost HOBP i NSCLC. Jedan od zaključaka studije *Zai i kolega* bio je da umerena i teška HOBP jesu negativni prognostički parametar za NSCLC. Takođe, bolesnici operisani zbog NSCLC koji imaju i HOBP su u većem riziku i od postoperativnog recidiva. Postoje i studije koje nisu našle razliku u prognozi bolesnika operisanih zbog NSCLC koji imaju pridruženu HOBP. *Sekine i saradnici* su ustanovili da je HOBP faktor rizika za dužinu preživljavanja nakon hirurške resekcije stadijuma IA NSCLC. U našem istraživanju HOBP nema prognostički značaj na preživljavanje bolesnika operisanih zbog NSCLC. Takođe, ni drugi komorbiditeti nisu uticali na preživljavanje

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. D. Subotic, **M. Savic**, N. Atanasijadis, M. Gajic, J. Stojsic, M. Popovic, V. Milenkovic, Z. Garabinovic. Standard versus extended pneumonectomy for lung cancer: what really matters?. World Journal of Surgical Oncology 2014, 12: 248.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "**Analiza prognostičkih faktora kod bolesnika operisanih od primarnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća u stadijumima I-III A**" dr Milana Savića predstavlja originalni naučni doprinos u izučavanju prognostičkih faktora primarnog resektabilnog nesitnoćelijskog karcinoma pluća.

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 Milana Savića i odobri njegovu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20. 07.2016.god.

Članovi Komisije:

Prof. dr Predrag Peško

Prof. dr Dragana Jovanović

Prof. dr Dragan Mandarić

Mentor:

Prof. dr Dragan Subotić
