

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.03.2024. godine, broj 19/XXII-3/3-II3, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Poređenje kratkoročnih i dugoročnih rezultata endovaskularnog i otvoreno-hirurškog lečenja juksta i pararenalne aneurizme abdominalne aorte“

kandidata dr Petra Zlatanovića, zaposlenog u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Mentor je prof. dr Lazar Davidović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Miroslav Marković, vaskularnu hirurg, opšti hirug, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije
2. Prof. dr Marko Dragaš, vaskularni hirurg, opšti hirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije
3. Doc. dr Nikola Ilić, vaskularni hirurg, opšti hirurg, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije
4. Doc. dr Igor Končar, vaskularni hirurg, opšti hirurg, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član komisije
5. Puk. Prof. dr Ivan Marjanović, vaskularni hirurg, opšti hirurg, profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, član komisije

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 Petra Zlatanovića napisana je na ukupno 62 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 30 tabela, 5 grafikona i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži zahvalnicu, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak publikacija iz doktorske teze.

U **uvodu** je definisano šta je to aneurizma abdominalne aorte (AAA), navedena epidemiologija, klasifikacija i etiopatogeneza, kao i preporuke za ranu detekciju AAA i indikacije za tretman asimptomatskih pacijenata. Na adekvatan način su u potpunosti opisane sve metode lečenja AAA. Navedene su sve specifičnosti otvoreno-hirurškog (*engl. Open Surgical Repair - OSR*) i endovaskularnog tretmana (*engl. Endovascular Aneurysm Repair - EVAR*) juksta i pararenalnih AAA (JAAA, PAAA), sa svim modalitetima prilikom hirurškog pristupa, praćeno najnovim tehnološkim inovacijama, kao i njihovim prednostima i manama. Na kraju su istaknuti dosadašnji nedostaci u literaturi prilikom kompariranja ovih metoda tretmana JAAA i PAAA.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od poređenja kratkoročnih (naročito ishemija kičmene moždine i akutna povreda bubrega) i dugoročnih rezultata (ukupni mortalitet i aortna reintervencija) otvoreno-hirurškog i endovaskularnog tretmana JAAA i PAAA, a nakon metode uparivanja pacijenata (*engl. Propensity Score Matching - PSM*). Takođe kao cilj rada navedena je i procena uticaja akutne povrede bubrega (*engl. Acute Kidney Injury – AKI*) na kratkoročne i dugoročne ishode, kao i identifikacija faktora rizika za razvoj perioperativnog *AKI* u obe grupe pacijenata (*OSR* i *EVAR*).

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o multicentričnoj retrospektivnoj studiji koja uključuje centre sa velikim iskustvom i volumenom pacijenata. Studijski protokol je odobren od strane etičkih komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i svih kolaboracionističkih akademskih centara (br. 274/10), a protokol studije je registrovan i odobren od strane *ClinicalTrials.gov* (NCT04773223). Studija je vođena prema principima Helsinške deklaracije i dizajnirana je prema standardizovanim protokolima za sprovođenje observacionih studija (*engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology – STROBE*). Detaljno su opisani svi uključujući i isključujući kriterijumi, kao i prikupljeni podaci: osnovne demografske i kliničke karakteristike, važne morfološke osobine JAAA/PAAA koje su procenjivane multidetektorskom kompjuterizovanom tomografijom (MDCT), intraoperativni podaci, postoperativne komplikacije (uključujući hospitalni i 30-dnevni mortalitet) i dugoročni podaci. Jasno su definisani svi primarni (kratkoročni i dugoročni mortalitet, dugoročna aortna reintervencija) i sekundarni ciljevi (kratkoročne komplikacije, naročito ishemija kičmene moždine i *AKI*). Detaljno su predstavljene korišćene statističke metode, naročito za process uparivanja dve grupe pacijenata.

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 148 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Poređenje kratkoročnih i dugoročnih rezultata endovaskularnog i otvoreno-hirurškog lečenja juksta i pararenalne aneurizme abdominalne aorte“, autora dr Petra Zlatanovića, konstatuje se da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 8%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literature, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

Na osnovu svega navedenog, a u skladu sa članom 8. stav 2. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, konstatuje se da izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Ukupno 834 konsekutivnih elektivno tretiranih pacijenata je identifikovano u pet aortnih centara sa visokim volumenom, od toga 234 pacijenta tretirana *EVARom*, a 600 pacijenta tretirana *OSR*. Koristeći *PSM* tehniku dve komparibilne kohorte pacijenata su identifikovane (145 u svakoj grupi). Nakon *PSM* učestalost *AKI* je bila veća u *OSR* grupi (26.9% *OSR* vs 15.9% *EVAR*, $p=0.031$). Nije bilo razlike između grupa u učestalosti ishemijske moždine, niti razlike u hospitalnom i 30-dnevnom mortalitetu između dve grupe pacijenata. Nakon srednjeg perioda praćenja od 87 meseci, nije bilo razlike u ukupnom mortalitetu (42.1% *OSR* vs 38.6% *EVAR*, $p=0.88$); ali pacijenti koji su tretirani *EVAR* metodom su imali veći procenat kasnijih aortnih reintervencija (24.1% *EVAR* vs 6.9% *OSR*, $p<0.001$).

Analizirajući celokupnu populaciju, *AKI* se desila kod 16.6% pacijenata iz *EVAR* grupe, dok je 30.3% pacijenata iz *OSR* grupe doživelo *AKI* nakon intervencije ($P=0.002$). Godine, diabetes mellitus, hronična bubrežna slabost, prisustvo značajne količine trombnih masa u pararenalnom regionu aorte, produženo trajanje proksimalnog klemovanja aorte su bili nezavisni prediktori za nastanak *AKI* u *OSR* grupi; dok je primena rastvora renoplegije bio jedini protektivni faktor za nastanak *AKI*. Godine, hronična bubrežna slabost, prisustvo tromba u pararenalnom regionu aorte, prekomerno krvarenje su indentifikovani kao nezavisni prediktori za nastanak *AKI* u *EVAR* grupi. Kod *OSR AKI (+)* pacijenata hospitalni (8.2% vs 3.3%, $p=0.013$), 30-dnevni mortalitet (13.2% vs 5.3%, $p=.001$), ishemija kolona (3.3% vs 0.7%, $p=0.026$) i prolongirana intubacija (4.4% vs 1.4%, $p=0.038$) su bili češći. U *EVAR AKI (+)* grupi pacijenata ishemija kolona (7.7% vs 0%, $p=0.004$), hospitalni (12.8% vs 1.5%, $p=0.004$) i 30-dnevni mortalitet (15.4% vs 3.1%, $p=0.006$) su bili češći. Pacijenti sa *AKI* su nakon srednjeg perioda praćenja od 87 meseci imali veću stopu mortaliteta u *EVAR* (59% vs 30%, $P<0.001$) i u *OSR* grupi (61.5% vs 27.3%, $P<0.001$).

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ranije objavljene studije imaju nedostatak u vidu odsustva standardizacije podataka prilikom poređenja dva modaliteta tretmana JAAA/PAAA iz centara sa velikim volumenom (naročito dugoročnih), kao i odsustvo identifikacije jasnih faktora rizika za razvoj akutne povrede bubrega.

Koristeći *RIFLE* kriterijume (*Oderich* i sar. 2021) za dijagnozu i gradiranje stadijuma *AKI*, ukupna incidenca *AKI* u *EVAR* grupi je bila 16.6%, dok je u *OSR* bila 30.3%, što je komparabilno sa prethodnim meta-analizama (*Zlatanovic* i sar. 2022, *Zlatanovic* i sar. 2023). Literarni rezultati se nisu menjali ni kada je urađena separata subanaliza samo za pacijente sa JAAA, gde je opet pokazano da je *AKI* češća kod *OSR* pacijenata (*Zlatanovic* i sar. 2023). Identifikovani su faktori rizika za nastanak *AKI* u *EVAR* i *OSR* grupi pacijenata. Interesantan i značajan nalaz doktorata jeste protektivan uticaj renoplegije na nastanak *AKI*, što je u skladu sa nalazima prethodnih publikacija (*Yeung* i sar. 2008, *Kahlberg* i sar. 2023).

Nakon *PSM* su obe grupe pacijenata imale sličan hospitalni i 30-dnevni mortalitet. *Raux* i saradnici (2014) su sprovedi slično istraživanje na kompleksnim AAA sa *PSM* i našli su veću stopu kratkoročnog mortaliteta u *EVAR* grupi sa povećanom šansom 30-dnevnog mortaliteta. Sa druge strane, studija *Tinelli* i saradnika (2018) koja je uključivala i druge forme kompleksnih AAA, nakon *PSM* nije našla razliku u hospitalnom mortalitetu. Slično

rezultatima navedenog istraživanja, *O'Donnell* i saradnici (2020) su pokazali da ne postoji razlika u kratkoročnom mortalitetu između *EVAR* i *OSR* grupe pacijenata. Ali u dve skorašnje metaanalize svih opservacionih studija (*Zlatanovic* i sar. 2023, *Patel* i sar. 2022), uključujući centre sa niskim/srednjim volumenom pacijenata u uparenim/neuparenim kohortama, *EVAR* je bio povezan sa nižim perioperativnim mortalitetom u kohorti kompleksnih AAA (uključujući JAAA/PAAA). Ta razlika u kratkoročnom mortalitetu između *EVAR* i *OSR* grupe je perzistirala nakon analize samo JAAA pacijenata, kao i nakon analize prema tome da li je reč bilo o uni- ili multicentričnoj studiji. Ali moraju se uzeti u obzir značajne limitacije navedenih metaanaliza, a to su: relativno male uglavnom retrospektivne studije iz centara sa niskim/srednjim volumenom pacijenata sa kompleksnim AAA, nehomogenost poređenih kohorti (engl. - *selection bias*), nedostatak standardizacije definicije JAAA/PAAA, odsustvo detalja po pitanju morfologije AAA kao što su dužina vrata i drugi parametri hostile anatomije. Skorašnji nalazi nacionalnog registra iz Holandije (*von Meijenfeldt* i sar. 2022) ukazuju na povećan mortalitet kod pacijenata tretiranih *OSR* u poređenju sa *EVAR* pacijentima. Najbolji ishodi (za *EVAR* i *OSR* pacijente) su bili iz posvećenih centara sa velikim volumenom. Rezultati drugog registra ukazuju da iskustvo tima i hirurga operatora u navedenim verovatno igra veću ulogu nego izbor tretmana *per se* (*Alberga* i sar. 2021). Dodatna centralizacija pacijenata sa kompleksnom aortnom patologijom će verovatno dovesti do poboljšanja rezultata, naročito u *OSR* grupi.

Nakon srednjeg perioda praćenja od nešto više od 7 godina nije postojalo razlike u ukupnom mortalitetu. Skorašnja metaanaliza randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija kod infrarenalnih AAA je pokazala da nakon četiri godine prednost *EVAR*-a nestaje, uglavnom zbog aortnog mortaliteta (*Powell* i sar. 2017), ali ta povećana stopa mortaliteta u ovom istraživanju nije bila uočena. Poslednje dve publikovane metaanalize o srednjeročnim rezultatima kod JAAA/PAAA su pokazale da takođe ne postoje razlike u ukupnom mortalitetu (*Zlatanovic* i sar. 2023, *Patel* i sar. 2022). Buduće studije bi trebalo da pokažu da li se aneurizmske komplikacije dešavaju češće nakon komplikovanog endovaskularnog tretmana, kada period praćenja pređe 10 godina.

Gledajući dugoročnu aortnu reintervenciju, na osnovu istraživanja se vidi da su *EVAR* pacijenti imali veći procenat kasnijih reintervencija, a najčešći razlog reintervencije je bio tip II endolik. Ovo je u skladu sa poslednje dve metaanalize koji potvrđuju veću incidencu reintervencija u *EVAR* grupi nakon srednjeročnog perioda praćenja (*Zlatanovic* i sar. 2023, *Patel* i sar. 2022).

Takođe, interesantno je videti glavni uzrok dugoročnog kasnijeg mortaliteta u *EVAR* grupi, a to su bile onkološke bolesti. Sa druge strane, kardiovaskularni mortalitet je bio glavni uzrok u *OSR* grupi, što je u skladu sa prethodnim publikacijama (*Vega* i sar. 2010). Obično pacijenti sa AAA u malom procentu uzimaju statine i antiagregacionu terapiju, što zahteva pažnju u proceni u pre- i postoperativnom riziku pacijenta (*Sladojevic* i sar. 2021).

Pacijenti koji su razvili *AKI* su imali veću stopu hospitalnog, 30-dnevnog mortaliteta, kao i dugoročnog mortaliteta u *EVAR* i *OSR* grupi pacijenata. Rezultati istraživanja su saglasni sa rezultatima literature (*Saratzis* i sar. 2015), ukazujući da je razvoj *AKI* kod *EVAR/OSR* bio povezan sa lošijim kratkoročnim mortalitetom. Stoga bi *AKI* trebao da se smatra kao marker loše prognoze, te bi identifikacija pacijenata koji će verovatno razviti budući neželjeni događaj omogućiti kliničarima da adekvatno prate i agresivnije tretiraju ovu vulnerabilnu kohortu.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Zlatanovic P, Mascia D, Ancetti S, Yeung KK, Graumans MJ, Jongkind V, Viitala H, Venermo M, Chiesa R, Gargiulo M, Savic M, Wiersema A, Davidovic L. **Short Term and Long Term Clinical Outcomes of Endovascular versus Open Repair for Juxtarenal and Pararenal Abdominal Aortic Aneurysms Using Propensity Score Matching: Results from Juxta- and pararenal aortic Aneurysm Multicentre European Study (JAMES)**. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023 ;65:828-836. M21 IF:5.70

Zlatanovic P, Davidovic L, Mascia D, Ancetti S, Yeung KK, Jongkind V, Vitala H, Venermo M, Wiersema A, Chiesa R, Gargiulo M. **Acute kidney injury in patients undergoing endovascular or open repair of juxtarenal or pararenal aortic aneurysms**. J Vasc Surg. 2024 22:S0741-5214(24)00398-7. M21 IF=4.30

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Poređenje kratkoročnih i dugoročnih rezultata endovaskularnog i otvoreno-hirurškog lečenja juksta i pararenalne aneurizme abdominalne aorte“ dr Petra Zlatanovića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju ishoda dva modaliteta tretmana kod elektivnih pacijenata sa JAAA/PAAA. Rezultati ove doktorske teze ukazuju da je najčešća komplikacija bila *AKI* u obe grupe pacijenata, a *OSR* pacijenti su imali češće ovu

komplikaciju u odnosu na *EVAR* grupu pacijenata. Nije postojalo razlike u kratkoročnom i dugoročnom mortalitetu između ove dve grupe pacijenata. Dugoročno, *EVAR* grupa pacijenata je imala veći procenat aortnih reintervencija, a najčeći razlog reintervencije je bio tip II endolika. Identifikovani su značajni faktori rizika za perioperativni razvoj AKI u obe grupe pacijenata. Pacijenti koji su razvili AKI su imali lošije kratkoročne rezultate (veći mortalitet i veći procenat perioperativnih komplikacija), kao i lošije dugoročno preživljavanje. Snaga ove doktorske teze leži u tome što su komparirane dve metode tretmana JAAA/PAAA iz Evropskih centara sa velikim iskustvom i volumenom, kao i u činjenici da su korišćeni standardizovane metode za beleženje ishoda. Vredan je doprinos naročito u pogledu dugoročnih rezultata i identifikacije faktora rizika za nastanak AKI u ovoj specifičnoj kohorti pacijenata. Navedeni rezultati omogućavaju adekvatan izbor strategije tretmana kod pacijenata sa JAAA/PAAA kada su moguće obe opcije hirurškog lečenja. Stoga kod mladih, nisko-rizičnih pacijenata sa dobrom udaljenom životnom prognozom se savetuje otvoreno-hirurški tretman JAAA/PAAA; dok stariji, visokorizični pacijenti imaju koristi od endovaskularnog tretmana JAAA/PAAA.

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 Petra Zlatanovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.05.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Miroslav Marković

Prof. dr Marko Dragaš

Doc. dr Nikola Ilić

Doc.. dr Igor Končar

Prof. dr Ivan Marjanović

Mentor:

Prof. dr Lazar Davidović
