Procjena vrijednosti BODE indeksa kao pokazatelja kardiorespiratorne funkcije nakon resekcije pluća zbog karcinoma bronha

Karadža, Vjekoslav

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:292233

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vjekoslav Karadža

Procjena vrijednosti BODE indeksa kao pokazatelja kardiorespiratorne funkcije nakon resekcije pluća zbog karcinoma bronha

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

Voditelj rada:

Prof. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, F.E.T.C.S.

Suvoditelj rada:

Prim. dr. sc. Jasna Špiček Macan

Disertacija je izrađena u Klinici za torakalnu kirurgiju Jordanovac Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Zahvaljujem prof.dr.sc. Dinku Stančić-Rokotovu, prim.dr.sc. Jasni Špiček Macan, prof. dr. sc. Zoranu Slobodnjaku, prof.dr.sc. Sanji Grle Popović, prof. dr. sc. Višnji Majerić Kogler, prim. dr. sc. Bojani Butorac Petanjek, sr. Ani Bajzi i sr. Domi Milat, g. Miljenku Košičeku, te kolegama liječnicima, medicinskim sestrama i tehničarima i osoblju Klinike za torakalnu kirurgiju Jordanovac i Klinike za plućne bolesti Jordanovac bez čije pomoći ovaj rad ne bi bio moguć.

Posvećujem ovu disertaciju supruzi, sinovima

i roditeljima.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA.....1

1.1. KARCINOM BRONHA I TORAKALNA KIRURGIJA.....1

1.1.1. ANATOMIJA PLUĆA.....1

1.1.2. KARCINOM BRONHA.....2

1.1.3. KIRURŠKO LIJEČENJE KARCINOMA BRONHA.....4

1.2. KOPB.....6

1.2.1. MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL SCALE (mMRC).....10

1.2.2. COPD ASSESSMENT TEST (CAT).....10

1.2.3. COPD COMORBIDITY TEST (COTE).....10

1.3. PRIJEOPERACIJSKA OBRADA BOLESNIKA PLANIRANIH ZA RESEKCIJU PLUĆA.....11

1.3.1. PRIJEOPERACIJSKA KARDIJALNA PROCJENA.....11

1.3.2. PRIJEOPERACIJSKA RESPIRACIJSKA PROCJENA.....12

1.3.2.1. PARAMETRI PLUĆNE MEHANIKE – SPIROMETRIJA I PLUĆNI VOLUMENI.....14

1.3.2.2. PARAMETRI PARENHIMSKE FUNKCIJE PLUĆA.....16

1.3.2.3. TESTOVI KARDIOPULMONALNE INTERREAKCIJE/TESTOVI TOLERANCIJE NAPORA.....17

1.3.2.3.1. ERGOSPIROMETRIJA (ENGL. CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING, CPET).....17

1.3.2.3.2. NISKOTEHNOLOŠKI TESTOVI TOLERANCIJE NAPORA.....18

1.3.2.3.2.1. TEST PENJANJA UZ STEPENICE.....18

1.3.2.3.2.2. SHUTTLE WALK TEST (SWT).....19

1.3.2.3.2.2.1. INCREMENTAL SHUTTLE WALK TEST (ISWT).....19

1.3.2.3.2.2.2. ENDURANCE SHUTTLE WALK TEST (ESWT).....19

1.3.2.3.2.3. ŠESTOMINUTNI TEST HODANJA……..……..20

1.3.2.4. KOMBINIRANI SUSTAVI STUPNJEVANJA……23

1.3.2.4.1. CARDIOPULMONARY RISK INDEX (CPRI)……..23

1.3.2.4.2. CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI)…….…...24

1.3.2.4.3. KAPLAN-FEINSTEINOV INDEKS (KFI)……..……24

1.3.2.4.4. PREDICTIVE RESPIRATORY COMPLICATION QUOTIENT (PRQ)…….....24

1.3.2.4.5. PREDICTED POSTOPERATIVE PRODUCT (PPP)……..…….....25

1.3.2.4.6. PHYSIOLOGICAL AND OPERATIVE SEVERITY SCORE FOR THE ENUMERATION OF MORTALITY AND MORBIDITY (POSSUM)…….……..25

1.3.2.4.7. EVAD……...26

1.3.2.4.8. EUROPEAN SOCIETY OBJECTIVE SCORE (ESOS)…….…….....26

1.3.2.4.9. SOCIETY OF THORACIC SURGEONS MODEL (STS)……26

1.3.2.4.10. THE NATIONAL VETERANS AFFAIRS SURGICAL QUALITY IMPROVEMENT PROGRAM MODEL (NVASQIP)……..……..27

1.3.2.4.11. THORACOSCORE……..…….……27

1.3.2.4.12. AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS STATUS (ASA)..……...28

1.3.2.5. OSTALE PRETRAGE……..……..…28

1.3.2.6. TKO PRIPADA VISOKOM RIZIKU I TKO NE BI TREBAO BITI UPUĆEN NA RESEKCIJSKI ZAHVAT NA PLUĆIMA?.....29

1.4. BODE INDEKS……....30

1.4.1. BODE INDEKS I GOLD……..……....33

1.4.2. OSTALE PRIMJENE BODE INDEKSA……..……...34

1.5. SVRHA PROCJENE RIZIKA I SVRHA OVOG RADA……...34

2. HIPOTEZA……36

3. CILJEVI RADA……..…37

3.1. OPĆI CILJ……..……....37

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI…….…..…..37

4. MATERIJALI I METODE……38

5. REZULTATI…….……..41

6. RASPRAVA……...73

7. ZAKLJUČAK……82

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU……83

9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLESKOM JEZIKU……84

10. POPIS LITERATURE……85

11. KRATKA BIOGRAFIJA……106

Popis kratica

ACC - ***engl.*** **American College of Cardiology**

AHA - ***engl.*** **American Heart Association**

AP - ***lat.*** **angina pectoris**

ARDS - ***engl.*** **acute respiratory distress syndrome**

ARR - **aritmija**

ASA - ***engl.*** **American Society of Anesthesiologists**

BMI - ***engl.*** **body mass index**

BODE - **BODE indeks**

CAT - ***engl.*** **COPD assessment test**

CCI - ***engl.*** **Charlson comorbidity index**

CHT - **neoadjuvantna kemoterapija**

COPD - ***engl.*** **chronic obstructive pulmonary disease**

COTE - ***engl.*** **COPD comorbidity index**

CPET - ***engl.*** **cardiopulmonary exercise testing**

CPRI - ***engl.*** **Cardiopulmonary risk index**

DDBIL - **donja desna bilobektomija**

DDL - **desna donja lobektomija**

dg. – **dijagnoza**

DGL - **desna gornja lobektomija**

DLCO - *engl.* carbon monoxide lung diffusion capacity

DM - *lat.* diabetes mellitus

DP - desna pulmektomija

DSL - desna srednja lobektomija

ECOG - *engl.* Eastern Cooperative Oncology Group

EKG - elektrokardiogram

ERS - *engl.* European Respiratory Society

ESOS - *engl.* European Society objective score

ESTS - *engl.* European Society of Thoracic Surgery

ESWT - *engl.* endurance shuttle walk test

FEV1 - *engl.* forced expiratory volume in one second

FER - *engl.* forced expiratory ratio

FRC - *engl.* functional residual capacity

FVC - *engl.* forced vital capacity

GOLD - *engl.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD ABCD - GOLDOVE ABCD kategorije

HA - *lat.* hypertensio arterialis

ICV - cerebrovaskularni inzult

ISWT - *engl.* incremental shuttle walk test

KFI - Kaplan-Feinsteinov indeks

kg - kilogram

KOPB - kronična opstruktivna bolest pluća

LAD - *engl.* left anterior descendent coronary artery

LDL - lijeva donja lobektomija

LGL - lijeva gornja lobektomija

LLN - *engl.* lower limit of normal

LP - lijeva pulmektomija

LVRS - *engl.* Lung Volume Reduction Surgery

M - muški spol

mBODE - *engl.* modified BODE index

min - minuta

mmHg - milimetar žive

mMRC - *engl.* modified Medical Research Council Dyspnea Scale

mL - mililitar

MVV - *engl.* maximum volontary ventilation

mVATS - *engl.* multiport video-assisted thoracoscopy

NSCLC - *engl.* non-small cell lung cancer

NVASQIP -*engl.* The National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program

PaCO2 - parcijalni tlak ugljik dioksida u arterijskoj krvi

PaO2 - parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

POSSUM - *engl.* Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity

ppoDLCO - *engl.* predictive postoperative carbon monoxide lung diffusion capacity

ppoFEV1 - *engl.* predictive postoperative forced expiratory volume in one second

ppoVO2max - *engl.* predictive postoperative VO2max

PPP - *engl.* Predicted postoperative product

PRQ - *engl.* Predictive respiratory complication index

PS WHO - *engl.* performance status World Health Organisation

PV - periferna vaskularna bolest

RI - renalna insuficijencija

RLM - *lat.* resectio lobi medii

RV - *engl.* residual volume

rVATS - *engl.* robotic video-assisted thoracoscopy

SaO2 - saturacija kisikom arterijske krvi

SCLC - *engl.* small cell lung cancer

STS - *engl.* Society of Thoracic Surgeons

STS GTDB - *engl.* Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database

SWT - *engl.* shuttle walk test

ThRCRI - *engl.* Thoracic revised cardiac risk index

TEA - *engl.* thoracic epidural analgesia/anesthesia

TIA - tranzitorna ishemička ataka

TLC - *engl.* total lung capacity

TNM - „tumor-nodus-metastaza“ klasifikacija

uVATS - *engl.* uniport video-assisted thoracoscopy

VATS - *engl.* video-assisted thoracoscopy

VC - *engl.* vital capacity

VO2max - *engl*. maximal oxygen uptake

Ž - ženski spol

_1 - prije operacije; na primjer BODE_1: BODE indeks prije operacije

_2 - poslije operacije; na primjer BODE_2: BODE indeks poslije operacije

2MAL - druga maligna bolest uz karcinom bronha

6-MIN TEST - put prijeđen tijekom šestominutnog testa hodanja

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. **Karcinom bronha i torakalna kirurgija**

Kirurško liječenje u smislu resekcije pluća još uvijek je najuspješniji oblik liječenja bolesnika s nemikrocelularnim karcinomom bronha u ranom stadiju (1,2). Opisi tumora prsnog koša mogu se naći u egipatskim papirusima iz oko 2900. godine prije Krista, a prva je torakalna operacija na ljudima uz pomoć prostorije s negativnim tlakom pokušana 1904. (2). Prva je uspješna pulmektomija u svrhu liječenja karcinoma opisana još 1933, a prva segmentalna resekcija 1939. (2,3).

1.1.1.**Anatomija pluća**

U literaturi nalazimo da se pluća dijele na lijevo i desno plućno krilo (2). Desno plućno krilo je veće i sastoji se od gornjeg, srednjeg i donjeg režnja ili lobusa (2). Lijevo plućno krilo sastoji se od gornjeg i donjeg režnja (lobusa) pri čemu gornji režanj sadrži segment koji se zove lingula i koji ima i neke lobarne karakteristike (2). Lobusi su međusobno razdvojeni fisurama, no postoje brojne razvojne varijante koje uključuju nepotpun razvoj nekih ili svih fisura ili razvoj akcesornih režnjeva i/ili fisura (2). Svaki režanj pluća podijeljen je na bronhopulmonalne segmente koji su stvarne anatomske jedinice pluća i svaki je segment opskrbljen vlastitim bronhom i arterijom (2). Općenito se pluća sastoje od 18 segmenata i to 10 segmenata desno i 8 lijevo, iako postoje brojne varijacije (2). Segmenti pluća dalje se dijele na ukupno 42 subsegmenta (4). Još uvijek je aktualna Boydenova klasifikacija bronhopulmonalnih segmenata po kojoj svako plućno krilo ima, ustvari, 10 segmenata (5). Međutim, na lijevoj strani prva dva segmenta dijele isti bronh, pa postoji apikoposteriorni segment (B ½), a zajednički bronh postoji i za prednji i mediobazalni segment, pa tako imamo anteromedijalni segment označen kao B8 (tako B7 ne postoji) (5). Dakle, desni gornji režanj prema Boydenu ima 3 segmenta: apikalni (B1), stražnji (B2) i prednji (B3) segment (5). Desni srednji režanj ima 2 segmenta: lateralni (B4) i medijalni (B5) (5). Desni

donji režanj ima 5 segmenata: gornji (B6), medijalni (B7), prednji (B8), lateralni (B9) i stražnji (B10)(5). Lijevi gornji režanj se sastoji od apikoposteriornog (B1/2), prednjeg (B3), gornjeg lingularnog (B4) i donjeg lingularnog (B5) segmenta (5). Lijevi donji režanj sastoji se od gornjeg (B6), anteromedijalnog (B8), lateralnog (B9) i stražnjeg segmenta (B10) (5).

1.1.2. **Karcinom bronha**

U posljednjem stoljeću karcinom bronha je od gotovo nepoznate bolesti postao najčešći karcinom u svijetu i najčešći uzrok smrti u konkurenciji karcinomske bolesti (6). Godišnja incidencija karcinoma bronha u svijetu iznosi oko 1.800.000 (podaci za 2012. godinu), a u Europi je to oko 52,5/100.000 stanovnika godišnje (7,6). Ukupno 5-godišnje preživljavanje bolesnika svih stadija karcinoma dijagnosticiranih od 1975.-1977. bilo je 12%, dok je za one dijagnosticirane u rasponu 2003.-2009. isto preživljenje 18% prema podacima za Sjedinjene Američke Države (6). Poznati rizični faktori za ovaj karcinom uključuju pušenje cigareta (kao najznačajniji pojedinačni rizični faktor), zatim pasivno pušenje odnosno udisanje više vrsta dima, izloženost radonu, profesionalne izloženosti uključujući kontakt s azbestom, infekcije (tuberkuloza, HIV) i genetsku sklonost (tako je otkrivena asocijacija kromosomskih regija 5p15, 15q25-26, 6q21 i 3q28 s karcinomom bronha) (6). 25% karcinoma pluća registrirano je u bolesnika koji nikad nisu pušili pri čemu pasivno pušenje i ambijentalna izloženost, uključujući izloženost radonu, imaju značajnu ulogu (6)

Karcinom bronha grubo se histološki dijeli na nemikrocelularni oblik (engl. „non-small cell lung cancer“ ili NSCLC), mikrocelularni (engl. „small cell lung cancer“ ili SCLC), te rjeđe tipove: karcinoid (tipični i atipični) i adenoid-cistični karcinom (8). Nemikrocelularni karcinom, odnosno njegovi histološki oblici (planocelularni karcinom, adenokarcinom, bronhoalveolarni karcinom i karcinom velikih stanica) čine 75-80% karcinoma bronha (8). Mikrocelularni karcinom općenito se smatra internističkom, a ne kirurškom bolesti iako kirurgija u njegovu liječenju povremeno

ima određenu ulogu (8). Dijagnoza se prijeoperacijski najčešće postavlja bronhoskopskim putem ili perkutanom iglenom biopsijom, no ove metode nude najčešće samo ograničenu informaciju, obično samo o malignoj prirodi tumora ili o tome je li riječ o mikrocelularnom ili nemikrocelularnom karcinomu (9).

Osim po patohistološkom tipu, važno je razvrstavanje karcinoma prema TNM klasifikaciji (9, 10). U TNM klasifikaciji, slovo „T“ označava sam primarni tumor (10). Primarni tumor se dalje označava na sljedeći način: Tx označava tumor koji se ne može vizualizirati, no dokazan je nalazom malignih stanica u sputumu ili bronhoskopskom nalazu, T0 opisuje potpuni nedostatak nalaza primarnog tumora, Tis označava karcinom „in situ“, T1 jest tumor manji od 3 cm bez dokaza invazije proksimalnije od lobarnog bronha, T2 označava tumor ili >3 cm i/ili uključenje glavnog bronha > 2 cm distalno od karine i/ili invaziju visceralne pleure i/ili atelektazu/opstruktivni pneumonitis s ekstenzijom do hilusa, ali bez uključenja cijelog plućnog krila (10). T3 označava tumor koji zahvaća stjenku prsnog koša, dijafragmu, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard ili tumor u glavnom bronhu < 2 cm od karine, ali bez uključenja karine, ili pridruženu atelektazu ili opstruktivni pneumonitis cijelog plućnog krila (10). T4 označava tumor koji zahvaća medijastinum, srce, velike krvne žile, traheju, jednjak, kralješke, karinu ili tumor s malignim pleuralnim ili perikardijalnim izljevom ili sa satelitskim tumorskim čvorovima unutar istog izvorišnog režnja pluća (10). Slovo „N“ u TNM označava karcinomsku zahvaćenost limfnih čvorova i označava se na sljedeći način: Nx označava nedostupnost analizi limfnih čvorova, N0 označava nepostojanje regionalnih metastaza u limfnim čvorovima, N1 označava metastaze u ipsilateralne peribronhalne i/ili hilarne limfne čvorove i unutarplućne čvorove uključene direktnim širenjem tumora (10). N2 označava metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima (10). N3 označava metastaze u kontralateralnim medijastinalnim limfnim čvorovima, kontralateralnim hilarnim limfnim čvorovima, te metastaze u skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima (10). Slovo „M“ u

TNM klasifikaciji označava prisutnost udaljenih metastaza i može biti Mx kada se ne može odrediti prisutnost distalnih metastaza, M0 kada nema udaljenih metastaza i M1 kada postoje udaljene metastaze (10).

Ovako klasificirani karcinomi grupiraju se u sljedeće stadije: 0. stadij: karcinom in situ, 1A stadij: T1N0M0, IB stadij: T2N0M0, IIA stadij: T1N1M0, IIB stadij: T2N1M0 ili T3N1M0, IIIA stadij: T3N1M0 ili T1N2M0 ili T2N2M0 ili T3N2M0, IIIB stadij: T4N0M0 ili T4N1M0 ili T4N2M0 ili T1N3M0 ili T2N3M0 ili T3N3M0 ili T4N3M0 (10). Kao IV. stadij označava se svaka kombinacija „T“ i „N“ uz M1 (10).

Bolesnici po TNM klasifikaciji označeni kao I i II stadij trebali bi biti podvrgnuti resekcijskom zahvatu na plućima i imaju visoke (I stadij) ili razumne izglede (II stadij) za izlječenje ovim načinom liječenja (9). Bolesnici IIIA stadija i neki oblici IIIB stadija imaju malu mogućnost izlječenja putem samo operacijskog zahvata, ali se povremeno ipak podvrgavaju kirurškom liječenju koje je, u ovom slučaju, dio ukupnog neoadjuvantnog onkološkog liječenja (9). Općenito, bolesnici s karcinomom IV i IIIB stadija sa zahvaćanjem limfnih čvorova tradicionalno su smatrani inoperabilnim (9).

1.1.3. **Kirurško liječenje karcinoma bronha**

Kirurška resekcija pluća može se izvesti putem više operacijskih procedura. Ove procedure formiraju hijerarhiju prema kompleksnosti i opsegu zahvata (9). Tako torakokirurške procedure možemo tradicionalno razvrstati na sljedeći način: 1) sublobarne resekcije pluća koje mogu biti „wedge“ resekcije (rubna, neanatomska izrezivanja plućnog tkiva) ili segmentne resekcije (anatomske resekcije plućnih segmenata), 2) standardne velike plućne resekcije koje mogu biti lobektomije (resekcije pojedinih plućnih režnjeva), bilobektomije (resekcije 2 plućna režnja desnog plućnog krila) ili pulmektomije (odstranjenja cijelog plućnog krila), 3) bronhoplastične resekcije u koje spadaju „sleeve“ resekcija i karinalna resekcija (9). Posljednjih godina VATS

(videotorakoskopski) postupak zauzeo je visoko mjesto u registru torakokirurških operacija kojim se može izvesti neki od prije spomenutih zahvata (9).

Standardni kurativni zahvat u liječenju nemikrocelularnog karcinoma bronha ostaje lobektomija (11). Nažalost, u mnogih bolesnika s potencijalno resektabilnim karcinomom bronha nalazi se i oslabljena plućna funkcija (8). Ovi bolesnici mogu zbog toga biti povišenog rizika bilo od neposrednih perioperacijskih komplikacija bilo od trajne respiratorne invalidnosti kao posljedice resekcije pluća (8). Potencijalno skraćeno preživljavanje zbog onkološki suboptimalnog liječenja osnovne bolesti (karcinoma bronha) jer kirurško liječenje nije izvedeno stoga stavljamo na jednu stranu, a rizik nastanka perioperacijskih komplikacija i respiratornih trajnih posljedica na drugu stranu vage pri donošenju odluke o resekcijskom operacijskom zahvatu s mogućim kurativnim ishodom (8,12,13,14,15). Perioperacijski mortalitet i morbiditet u ovih bolesnika sada je manji u odnosu na prijašnja razdoblja zahvaljujući novim ili poboljšanim kirurškim tehnikama, te sve prisutnijim videotorakoskopskim zahvatima koji pokazuju značajno nižu razinu komplikacija i manju poslijeoperacijsku bolnost (kontrola boli je važan faktor postoperativne redukcije plućnih volumena!) u odnosu na lobektomije putem torakotomije (14,16,11,17). Osim klasične multiportalne videotorakoskopske resekcije pluća (mVATS), sličnog ukupnog ishoda su i uniportalna videotorakoskopska (uVATS) i robotska videotorakoskopska tehnika (rVATS) (11). Važan je i učinak i tehnološkog napretka u anesteziji i perioperacijskom liječenju – veliko značenje je imalo uvođenje visoke torakalne epiduralne analgezije (TEA) (8,13,18). U skladu s tim dolazi do pada učestalosti i značaja kardiopulmonalnih komplikacija kao što su akutna hiperkapnija, mehanička ventilacija iznad 48 sati, ozbiljne aritmije, pneumonija i atelektaza koja zahtijeva bronhoskopsku toaletu (18). Istina, učestalost postoperativne fibrilacije atrija i nadalje ostaje relativno visoka (18). Unatoč ovom napretku, rizik perioperacijskog morbiditeta i mortaliteta je još uvijek prisutan pa tako je za lobektomiju mortalitet još uvijek 1,6-2,3% (pa i 5%), a za pulmektomiju 3,7-6,7% (pa i 10%) (14,18). Japanski rezultati pokazuju i nižu ukupnu

postoperacijsku smrtnost od 0,8% (18). U bolesnika starijih od 80 godina perioperacijski mortalitet sličan je onome mlađih bolesnika i iznosi 0-3% u Japanu, a 2-16% u Europi i SAD-u, iako treba uzeti u obzir da su oni mahom podvrgavani manjim zahvatima (najveći opseg je obično lobektomija) (14,18). S obzirom da je samo 20-25% pacijenata s karcinomom bronha operabilno, te na, u posljednje vrijeme, raširenu uporabu neoadjuvantne kemoterapije, treba razumjeti da se većina bolesnika s karcinomom bronha danas liječi kemoterapijom bilo u kombinaciji s radioterapijom ili bez nje (19). Razina dokaza je visoka za uporabu kemoterapije za II i III stadij NSCLC, dok je još uvijek sporna njezina primjena u IB stadiju (7). Adjuvantna kemoterapija, dakle kemoterapija provedena nakon kirurške resekcije tumora, jasno povećava preživljavanje i postala je standard za II i III stadij NSCLC, a kliničke smjernice sugeriraju da treba razmisliti i o adjuvantnoj kemoterapiji za IB stadij s tumorom > 4 cm (7). U usporedbi s adjuvantnom kemoterapijom, manje je dokaza za korisnost primjene neoadjuvantne kemoterapije, no postojeća istraživanja sugeriraju prednosti ovog načina liječenja: na primjer, smanjenje veličine tumora, povećanu operabilnost, eradikaciju ili prevenciju mikrometastaza, bolju toleranciju terapije, veću prihvatljivost za bolesnike (7). Nedostaci neoadjuvantne kemoterapije su odgoda kirurškog zahvata, mogućnost da tumor postane neresektabilan nakon kemoterapije zbog njezine neučinkovitosti, te toksičnost kemoterapije (7). Indukcijska kemoterapija ima utjecaj na prijeoperacijsku plućnu funkciju, posebno DLCO, što rezultira povećanom stopom poslijeoperacijskih komplikacija (18,20).

1.2. **KOPB**

U bolesnika s karcinomom bronha značajan je udio bolesnika s KOPB-om, „čestom, preventabilnom i izlječivom bolešću karakteriziranom trajnim respiratornim simptomima i ograničenjem zračnog protoka zbog abnormalnosti zračnih putova i/ili alveolarnih prostora, obično uzrokovanoj značajnoj izloženosti bolesnika toksičnim česticama ili plinovima“ (prema GOLD definiciji) (21,22). Starija definicija KOPB-a tražila je pušenje u anamnezi i to >20 „pack-

years“ (1 „pack-year“ = 1 kutija cigareta odnosno 20 cigareta dnevno kroz godinu dana) i omjer FEV1 i FVC (forsiranog vitalnog kapaciteta) ispod 0,7 (23,24). Za ove parametre, spirometrija je trebala biti učinjena 20 minuta nakon inhalacije albuterola (23,24). Kronično ograničenje zračnog protoka u dišnim putovima karakteristika je KOPB-a i uzrok su joj kombinacija bolesti malih dišnih putova (opstruktivnog bronhiolitisa) i destrukcije plućnog parenhima (emfizema) (21). Doprinos pojedine od navedenih komponenti u bolesti varira od bolesnika do bolesnika (21). Sužavanje malih dišnih putova i destrukcija plućnog parenhima posljedice su kronične upale (21). Karakteristika bolesti je i mukocilijarna disfunkcija (21). Kronični respiratorni simptomi mogu postojati i u bolesnika s normalnim spirometrijskim nalazom pa u velikog broja pušača postoje dokazi o strukturalnim promjenama kao što su emfizem, zadebljanje dišnih putova, „air-trapping“ i bez spirometrijski potvrđene bolesti (21). Iako su najčešći simptomi bolesti dispneja, kašalj i produkcija sputuma, kronična i progresivna zaduha najkarakterističniji je simptom KOPB-a (21). Glavni rizični faktor razvoja KOPB-a je pušenje (osim pušenja cigareta, rizični faktori su pušenje lule, cigara, marihuane, nargila, te pasivno pušenje), no postoje i drugi faktori koji utječu na razvoj i progresiju bolesti (21). Procesi tijekom intrauterinog života, rođenja i djetinjstva imaju utjecaj na rizik nastanka KOPB-a – smatra se da 50% bolesnika svoj KOPB zahvaljuje propadanju plućne funkcije, a drugih 50% abnormalnom rastu i razvoju pluća (21,25). Pušenje tijekom trudnoće predstavlja rizik za fetus (21). Profesionalna izloženost organskim i anorganskim prašinama, kemijskim spojevima i dimovima, zatim izloženost česticama drva, česticama biljnog i životinjskog podrijetla raspršenima pri izgaranju na otvorenom plamenu, uključujući kuhanje i grijanje, povećava rizik KOPB-a (21). Astma i preosjetljivost dišnih putova bez dijagnoze astme neovisni su prediktori KOPB-a (21). Teške upale pluća u djetinjstvu i tuberkuloza također su faktori rizika (21). U svakog bolesnika s dispnejom, kroničnim kašljem ili produkcijom sputuma s anamnezom izloženosti faktorima rizika treba misliti na postojanje KOPB-a (21). U ovih bolesnika, spirometrija dovodi do dijagnoze; postbronhodilatatorni FEV1/FVC manji od 0,7 predstavlja potvrdu KOPB-a u skladu sa

smjernicama GOLD (21). Prema suvremenim shvaćanjima, iako je KOPB jedan od vodećih uzroka smrti u današnjem svijetu, u mortalitetu od ove bolesti značajnu ulogu igraju komorbiditeti – većina bolesnika, barem onih s blagom ili umjerenom težinom bolesti, ustvari umire ili od karcinoma bronha ili od bolesti srca, a ne od samog KOPB-a (22,26,27,28,29,30). Od 1998. kada je osnovana Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, skraćeno GOLD, ova institucija formira i revidira smjernice za dijagnostiku, liječenje i prevenciju KOPB-a prikupljajući i analizirajući podatke o ovoj bolesti (22,31,32). Do 2011. godine, GOLD stupnjevanje zasnovano na težini ograničenja zračnog protoka u dišnim putovima određenoj prema spirometrijskom testu FEV1, služilo je kao osnova određivanja intenziteta farmakološkog liječenja KOPB-a (22,31,32). Tako su nastala 4 GOLD stupnja. FEV1 od ≥80% označen je kao GOLD 1, FEV1 50-79% kao GOLD 2, FEV1 30-49% kao GOLD 3 i FEV1 ≤30% kao GOLD 4 stupanj (22,31,32). Počevši od 2011. godine, uz određene preinake u kasnijim izvješćima, ovi GOLD stupnjevi zasnovani na FEV1, prema novom GOLD dokumentu, nisu više sami po sebi zadovoljavajući, pa se pacijenti još svrstavaju i u grupe A do D prema učestalosti egzacerbacija bolesti i težini simptoma; osim broja egzacerbacija i potrebe za hospitalizacijom, uzimaju se u obzir i mMRC (engl. modified Medical Research Council) ljestvica dispneje ili CAT (engl. COPD Assessment Test) (21,22,31,32,33,34,35,36). GOLD 2017. zahtijeva sljedeći postupak procjene KOPB-a: 1) potrebno je spirometrijski potvrditi dijagnozu klinički suspektnog KOPB-a određujući postbronhodilatatorni FEV1/FVC koji mora biti manji od 0,7, 2) po razini ograničenja zračnog protoka u FEV1 (% očekivanog), određuje se zatim pripada li bolesnik grupi GOLD1 (FEV1 ≥ 80), GOLD2 (FEV1 50-79), GOLD3 (FEV1 30-49) ili GOLD4 (FEV1 < 30), 3) nakon toga bolesnik se prema povijesti egzacerbacija i intenzitetu simptoma razvrstava u skupinu A (0-1 egzacerbacija bez potrebe za hospitalizacijom uz mMRC 0-1 i/ili CAT < 10), skupinu B (0-1 egzacerbacija bez potrebe za hospitalizacijom uz mMRC ≥ 2 i/ili CAT ≥ 10), skupinu C (≥ 2 egzacerbacije ili barem jedna koja je dovela do hospitalizacije bolesnika uz mMRC 0-1 i/ili CAT < 10), te skupinu D (≥ 2 egzacerbacije ili barem jedna koja je dovela do hospitalizacije uz

mMRC ≥ 2 i/ili CAT ≥ 10) (21). Tako svaki bolesnik pripada određenom GOLD stupnju (1-4) i istovremeno određenoj grupi (A-D) na primjer: GOLD stupanj 4 grupa D (21). KOPB se često predijagnosticira i poddijagnosticira unatoč naporima koji su uloženi za postizanje standardizacije dijagnostike (22). To, nažalost, rezultira neadekvatnom terapijom ili odgođenom dijagnostikom drugih potencijalno izlječivih bolesti i stanja (22). Upravo je GOLD-ova definicija opstrukcije dišnih putova kao omjera FEV1 i FVC manjeg od 0,7 značajno osporena posebno zato jer njenom striktnom primjenom dolazi do pretjeranog postavljanja dijagnoze KOBP-a u starijih osoba, a dijagnoza u mlađih od 45 godina ne postavlja se dovoljno često (21,22). Fiksnoj graničnoj vrijednosti FEV1/FVC suprotstavlja se donja granica normale LLN (engl. lower limit of normal), no GOLD izvješće naglašava da je kriterij fiksne granice poželjniji iz praktičnih razloga (21). Mjerenje stupnja reverzibilnosti opstrukcije (to jest mjerenje FEV1 prije i nakon bronhodilatatora) ne preporučuje se jer ne pridonosi dijagnozi KOPB-a, ne razlučuje KOPB od astme niti predviđa koliki će biti dugotrajni odgovor na terapiju (21). Također se ne preporučuje „screening“ spirometrija u bolesnika bez rizičnih faktora i/ili simptoma (21). Poseban je naglasak u novim smjernicama GOLD-a na kvalitetnoj spirometriji, a u dopunama smjernica iz 2018. stavljen je i naglasak na ponavljanje spirometrije u dijagnostici zbog biološke varijabilnosti nalaza i pokušaja postizanja veće specifičnosti dijagnoze (22). Tijekom traženja bolje kategorizacije i predviđanja ishoda u bolesnika s KOPB-om, a uzevši u obzir i respiracijska i sistemska obilježja ove bolesti, 2004. godine kreiran je BODE indeks (23). GOLD preporuke iz 2017. priznaju BODE indeksu da je, kao kombinirani parametar, bolji prediktor preživljavanja nego bilo koja pojedinačna njegova komponenta (indeks tjelesne mase, FEV1, mMRC ljestvica i prijeđeni put tijekom 6-minutnog testa hodanja) (21). Zbog uključenja testa tolerancije napora u izvedbu BODE indeksa, za svakodnevnu rutinsku pulmološku praksu razmatrane su jednostavnije alternative, kao što su ADO indeks i DOSE indeks, koje još čekaju validaciju (21,37,38). S druge strane, BODE indeks pokazao se kao bolji prediktor preživljavanja

bolesnika nego varijante ABCD GOLD kategorija iz 2011. godine (39). Za razumijevanje problema KOBP-a dobro je još razumjeti i mMRC skalu, CAT, pa i COTE.

1.2.1. **Modified Medical Research Council scale (mMRC)**

Ljestvica mMRC, koju srećemo kako u GOLD klasifikaciji tako i u BODE indeksu (engl. modified Medical Research Council), ali i u brojnim drugim kombiniranim parametrima, jednostavna je mjera zaduhe i smatra se primjerenom za mjerenje ovog simptoma (40,41,42,43). Prema mMRC ljestvici, bolesnici 0. stupnja nemaju zaduhe osim pri velikom fizičkom naporu, bolesnici 1. stupnja dispneje ostaju bez daha pri užurbanom hodu po ravnom ili tijekom penjanja uz blagu uzbrdicu, bolesnici 2. stupnja dispneje hodaju po ravnom sporije od ljudi iste životne dobi i to zbog zaduhe ili moraju povremeno stati „hvatati dah“ tijekom hoda vlastitim ritmom po ravnom (40). Bolesnici 3. stupnja dispneje prema mMRC ljestvici moraju stati da bi udahnuli nakon približno 100 m puta ili nakon nekoliko minuta hoda po ravnom (40). Bolesnici koji pripadaju 4. stupnju prema mMRC ljestvici su predispnoični da bi napuštali dom ili su dispnoični već i tijekom odijevanja i razodijevanja (40). Prema Nishimuri i sur. mMRC je bolji prediktor petogodišnjeg preživljavanja u bolesnika s KOPB-om od spirometrijskih nalaza (42).

1.2.2. **COPD Assessment test (CAT)**

CAT (engl. COPD Assessment test) je upitnik koji ispunjavaju bolesnici i sastoji se od 8 pitanja o kašlju, sputumu, dispneji, utjecaju na san i osjećaju u prsištu, a vezana su za utjecaj KOPB-a na njihovo zdravstveno stanje (44). Moguće je postići 0-40 bodova pri čemu veći brojevi upućuju na veći utjecaj KOPB-a na život bolesnika (44).

1.2.3. **COPD comorbidity test (COTE)**

Od značenja je spomenuti COTE (COPD comorbidity test) indeks koji su razvili Divo i sur. obračunavajući komorbiditete povezane sa statistički signifikantnim rizikom smrti u bolesnika s

KOPB-om (45). Zbroj tako stečenih bodova može iznositi 0 do 25 (45). Jedan bod porasta COTE indeksa povezan je s povišenim rizikom smrti (45).

1.3. **Prijeoperacijska obrada bolesnika planiranih za resekciju pluća**

Već 1955. Gaensler i sur. zaključuju da su testovi plućne funkcije općenito prihvaćeni kao integralni dio evaluacije rizičnih pacijenata koji se planiraju za kirurgiju pluća (46). U međuvremenu, puno je truda uloženo u pokušaje da se nađe jedan jedinstveni test respiracijske funkcije koji bi imao dovoljnu osjetljivost i specifičnost za predviđanje ishoda *za sve* bolesnike planirane za resekciju pluća (8,12,13). Unatoč tome, postalo je jasno da niti jedan pojedinačni test ovaj zadatak nikada neće moći ispuniti (8,13). Zadatak prijeoperacijske fiziološke obrade je da se među bolesnicima s karcinomom bronha planiranim za resekcijski zahvat na plućima, uporabom što je manje moguće invazivnog testa, identificiraju bolesnici povišena rizika od kako perioperacijskih komplikacija, tako i trajnog teškog funkcijskog oštećenja (14). Također je važno procijeniti visinu ovog rizika (14). Pri tome treba imati na umu da ove operacije s obzirom na malignu prirodu bolesti nikad nisu uistinu elektivne (8,13).

1.3.1. **Prijeoperacijska kardijalna procjena**

Prijeoperacijska procjena bolesnika planiranih za resekcijski zahvat na plućima zbog karcinoma bronha na prvom mjestu zahtijeva procjenu aktivne srčane bolesti: prioritet u postupku ima medicinsko tretiranje nestabilne angine pektoris, dekompenzacije srca, signifikantne aritmije i teške valvularne bolesti (18). Bolesnici s karcinomom pluća nosioci su povišenog rizika aterosklerotske bolesti srca i koronarne srčane bolesti (19). Rizik velikih postoperacijskih kardijalnih komplikacija (ishemije miokarda, plućnog edema, ventrikularne fibrilacije, primarnog srčanog zastoja, kompletnog srčanog bloka ili smrti vezane za srčane uzroke) poslije resekcije pluća iznosi 2 do 3% (19). Korisno je u procjeni bolesnika predviđenih za resekcijski zahvat na plućima kardijalni rizik procjenjivati putem RCRI (engl. Revised Cardiac Risk Index) ili, moguće primjerenije, putem ThRCR indeksa (engl. Thoracic Revised Cardiac Risk Index) (14,19).

RCRI>2 zahtijevao bi kardiološku konzultaciju – visokorizična kirurgija, ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija, insulin-ovisni dijabetes, prethodni prethodni moždani udar ili TIA (tranzitorna ishemijska ataka) i kreatinin viši od 2 mg/dl (175 μmol/L) nose po jedan bod (19,47). ThRCR indeks zahtijeva zbrajanje bodova koji su dodijeljeni određenim parametrima (14). Tako planirana pulmektomija nosi 1,5 bod, poznata ishemijska bolest srca 1,5 bod, prethodni moždani udar ili TIA (tranzitorna ishemijska ataka) 1,5 bod i kreatinin viši od 2 mg/dl (175 μmol/L) 1 bod (14,48,49). Ukoliko je ThRCRI ≥ 2 ili postoji bilo kakva bolest srca koja zahtijeva liječenje lijekovima ili postoji sumnja na novonastalu srčanu bolest ili se bolesnik ne može popeti na 2. kat, potrebno je konzultirati kardiologa, te postupiti prema smjernicama AHA/ACC radi procjene potreba za koronarnom intervencijom, nastavkom postojeće ili započinjanjem nove terapije lijekovima (14,47). Ovisno o ovim rezultatima operacijski zahvat se ili odgađa ili se bolesnik dalje upućuje na obradu plućne funkcije (14).

1.3.2. **Prijeoperacijska respiracijska procjena**

Aktualna znanstvena literatura i suvremene smjernice za prijeoperacijsku procjenu rizika bolesnika s karcinomom pluća planiranih za resekcijski kirurški zahvat na plućima, preporučuje sljedeće pretrage u kombinaciji: 1) forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), 2) difuzijski kapacitet za ugljik monoksid (DLCO) i 3) ergospirometriju (CPET) (9,14,16,18, 19,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78, 79,80). S obzirom da je ergospirometrija kompleksna visokotehnološka metoda procjene kardiorespiratorne funkcije, u literaturi i smjernicama pojavljuju se i niskotehnološki testovi kao što je *shuttle walk test,* test penjanja uz stepenice i šestominutni test hodanja (74,75,81,82,83).

Kao prvi korak respiracijske procjene preporučuje se, osim mjerenja FEV1 i DLCO, izračunavanje njihove ppo (prediktivne postoperacijske) vrijednosti (14). Isti način izračunavanja rabi se za ppoFEV1 i ppoDLCO (14). Preporučene su sljedeće formule: 1) za pulmektomiju: ppoFEV1=prijeoperacijski FEV1x(1-postotak pluća koje će se odstraniti u odnosu na ukupnu

perfuziju oba plućna krila dobiven kvantitativnom perfuzijskom scintigrafijom pluća), 2) za lobektomiju: ppoFEV1 = prijeoperacijski FEV1 x (1-y/z) pri čemu je y broj funkcionalnih ili neopstruiranih plućnih segmenata koji će biti odstranjeni, a z ukupan broj funkcionalnih segmenata (14,84). Dakle, ppoDLCO = prijeoperacijski DLCO x (1 – postotak pluća koje će se odstraniti) za pulmektomiju, te ppoDLCO = prijeoperacijski DLCO x (1 – y/z) za lobektomiju (19). Moguće je na isti način izračunavati i ppoVO2max (19). Za izračunavanje ppo vrijednosti prema aktualnim smjernicama, ukupan broj segmenata oba plućna krila jest 19; 10 segmenata pripada desnom plućnom krilu (gornji desni režanj ima 3 segmenta, srednji režanj ima 2 segmenta, a donji 5 segmenata) dok 9 segmenata pripada lijevom plućnom krilu (5 segmenata ima gornji, a 4 segmenta donji režanj) (14). Osim ovog načina računanja segmenata pluća, u literaturi se mogu naći i druge slične, no ponešto različite podjele plućnog tkiva, kako je već spomenuto (1,35, 79,109,144). Tako obično nalazimo podatke da desno plućno krilo ima 10 segmenata, a lijevo 8 segmenata (1,2,18). Nakahara i sur. računaju ne plućne segmente nego subsegmente kojih ima ukupno 42: gornji desni režanj tako ima 6 subsegmenata, srednji režanj 4, a donji desni režanj 12 subsegmenata (4,8). Lijevi gornji režanj, po ovom načinu računanja, ima 10 subsegmenata, kao i lijevi donji režanj (4,8). Ukupan broj funkcionalnih segmenata ili subsegmenata određuje se pomoću nekoliko metoda procjene: perfuzijskom ili ventilacijskom scintigrafijom pluća, bronhoskopijom, kvantitativnom CT pretragom, magnetskom rezonancijom ili jednostavnim brojanjem segmenata koji će biti uklonjeni (19,76). U smjernicama se nalaze sljedeće preporuke za daljnji postupak prijeoperacijske obrade; ako su prijeoperacijski FEV1 i prijeoperacijski DLCO veći od ili jednaki 80%, rizik operacijskog zahvata (što se tiče funkcije pluća) je mali i bolesnici se mogu bez daljnje obrade uputiti na planirani operacijski zahvat (18). Europske smjernice iz 2009. zahtijevaju provedbu ergospirometrije u svih bolesnika u kojih je prijeoperacijski FEV1 ili DLCO manji od 80% (19). Ukoliko su izračunati ppoFEV1 i ppoDLCO veći od 60%, nije potrebna nikakva daljnja obrada prema američkim smjernicama iz 2013. godine (14). Međutim, ukoliko je bilo ppoFEV1, bilo ppoDLCO manji od 60%, ove smjernice

onda preporučuju daljnju obradu (14). Daljnja obrada se prema japanskim smjernicama iz 2014. traži tek kod vrijednosti ppoFEV1 ili ppoDLCO manjih ili jednakih 40% (18). Nakon lobektomije postoji neproporcionalni rani gubitak funkcije pluća (čak 30% ppoFEV1 prema Vareli i sur. prvi poslijeoperacijski dan), a zatim slijedi postupni oporavak tijekom sljedećih mjeseci (1,19,79). Oporavak FEV1, DLCO i VO2 max može doseći i 90-95% prijeoperacijskih vrijednosti tijekom 3-6 mjeseci (19). Ovaj oporavak plućnih funkcija nakon pulmektomije je slabije izražen (19).

1.3.2.1. **Parametri plućne mehanike - spirometrija i plućni volumeni**

Iako se spirometrija danas veže uz pulmološku struku, sam izum spirometra vezan je za kirurga Hutchinsona i godinu 1846 (16,85). U ranim godinama prijeoperacijske obrade za torakoplastiku i resekcijsku kirurgiju u svrhu liječenja tuberkuloze, rabio se test MVV (engl. maximum volontary ventilation), no Gaensler je 1951. razvio jednostavniju metodu forsiranog ekspiratornog spirograma jednim udahom (16,46,86). Kao dio ovog spirograma nastao je i test poznatiji kao FEV1 – volumen izdahnut u 1 sekundi (16,86). Ovaj test je od tada osnova spirometrijskog testiranja (16).

Općenito govoreći, spirometrija je mjerenje zračnog protoka u dišnim putovima te plućnih volumena tijekom forsiranog ekspiratornog manevra iz punog inspirija (87). Osnova je dijagnoze i procjene bolesti dišnih putova (87). Ishodi mjerenja dobivenih spirometrijom nazivaju se dinamičnim plućnim volumenima (87). U interpretaciji spirometrijskog nalaza važno je znati da loša izvedba može oponašati obrasce nalaza iz konkretnih bolesti (87). Uobičajene greške događaju se kada bolesnik ne udahne dovoljno prije testa, prerano prestane izdisati, ne izdiše dovoljnom snagom (87). Ovaj nedovoljni izdah može u nalazu oponašati opstruktivni poremećaj plućne funkcije (87). Neki bolesnici ne mogu izvesti zadovoljavajuću i reproducibilnu spirometriju što je korisna informacija sama po sebi. (87). Spirometrija osigurava 3 osnovna mjerenja: forsirani vitalni kapacitet (FVC), FEV1, te izvedenu vrijednost FEV1/FVC ili FER (engl. forced

expiratory ratio) (87). Načelno, spirometrija pokazuje 2 osnovna oblika poremećaja: opstruktivni i restriktivni (87). U opstruktivnom poremećaju, zračni protok je reduciran zbog sužavanja dišnih putova (87). FEV1 je reduciran (87). FVC također može biti reduciran, no u manjoj mjeri nego FEV1, pa je glavni pokazatelj ovog poremećaja redukcija omjera FEV1/FVC (87). Za razliku od opstruktivnog poremećaja, obilježje restriktivnog poremećaja do kojeg dolazi zbog bolesti plućnog parenhima ili torakalne stjenke, FVC (ili VC – vitalni kapacitet) je reduciran (87). FEV1 može biti reduciran, no FEV1/FVC je normalan ili visok (87). Za potvrdu dijagnoze restriktivnog poremećaja obično je potrebno mjerenje TLC (engl. total lung capacity) (87). Mjerenje plućnih volumena zahtijeva procjenu sadržaja plina unutar prsnog koša (87). Dva su osnovna načina mjerenja ovih volumena; dilucija helija i tjelesna pletizmografija (87). Najvažniji plućni volumeni jesu TLC (totalni plućni kapacitet, engl. total lung capacity), RV (rezidualni volumen) i FRC (funkcionalni rezidualni kapacitet, engl. functional residual capacity) (87). TLC jest maksimalni mogući volumen zraka u prsnom košu; ograničen je mehanikom prsnog koša, mogućnostima inspiratorne muskulature, te plućnom rastežljivošću (87). RV je volumen zraka u prsištu nakon maksimalnog izdisaja, odnosno količina zraka koju je nemoguće izdahnuti (87). RV određuju mehanika prsnog koša, elastična popustljivost pluća i, u nekih bolesnika, kolaps dišnih putova koji prevenira daljnji izlazak zraka iz prsnog koša (87). FRC je volumen zraka u plućima nakon neforsirane, mirne ekspiracije, a mehanička sklonost ekspanziji stjenke prsnog koša dobro je balansirana u odnosu na elastičnu sklonost pluća kolapsu (87). U opstruktivnim plućnim bolestima pojavljuje se sklonost pluća zarobljavanju zraka i hiperinflaciji (87). Zarobljavanje zraka (engl. air trapping) rezultira porastom RV, a hiperinflacija porastom TLC (87). Iako u opstruktivnom poremećaju i TLC i RV rastu, RV obično raste u većem postotku nego TLC, pa je od značenja omjer RV i TLC (RV/TLC) koji je u tim slučajevima povišen (87). U restriktivnim poremećajima po tipu plućne fibroze dolazi do redukcije TLC i RV (87). U bolestima torakalne stjenke (kifoskolioza, neuromuskularne bolesti), RV je obično očuvan pa dolazi do povišenja RV/TLC (87). Mogući su i opstruktivno-restriktivni miješani nalazi plućnih volumena (87).

U literaturi iz 2000-ih za prijeoperacijsku evaluaciju spominju se osim FEV1 još spirometrijske pretrage i pretrage plućnih volumena – parametri plućne mehanike kao što su FVC, RV/TLC, FEV1/FVC i drugi, te pretpostavljene granične vrijednosti ovih pretraga u kontekstu resekcije pluća (13,15). Ostaje činjenica da je FEV1 < 60% očekivane vrijednosti važan prediktor postoperacijskih komplikacija (1,51,88,89,90,91,92,93). Reducirani FEV1 ili ppoFEV1 (očekivani poslijeoperacijski FEV1) neovisni je prediktor respiratornog mortaliteta i morbiditeta nakon resekcije pluća (14,94,95,96,97,98,99). Preporuke zasnovane na FEV1 i ppoFEV1 dovedene su u pitanje tzv. „lobar volume reduction“ efektom zapaženim u bolesnika s KOPB-om nakon resekcije pluća, pri čemu je došlo do minimalnog gubitka ili čak poboljšanja plućne funkcije poslijeoperacijski (100,101,102). Resekcija prenapuhanog i slabo prokrvljenog režnja koji sadrži tumor može se pozitivno odraziti na plućnu funkciju bez gubitka na ukupnoj funkciji i bez povišenog rizika velikih nuspojava vezanih za plućnu resekciju (19). Štoviše, može poboljšati plućnu funkciju u smislu mehanike prsnog koša i pluća, a time i samo preživljavanje ovih bolesnika (19).

1.3.2.2. **Parametri parenhimske funkcije pluća**

Cander je već 1963.god. pretpostavio da bi prilikom procjene plućne funkcije trebalo uzeti u obzir i niske vrijednosti difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid, no interes za ovaj test se povećao tek nakon rada Fergusona i sur. 1988. god. u kontekstu istraživanja perioperacijskog mortaliteta i morbiditeta nakon resekcije pluća (16,71,103). Difuzijski kapacitet pluća je mjera plućne funkcije izmjene plinova preko alveolo-kapilarne površine (16). Najčešće se mjeri uporabom metode jednog udaha pri čemu se rabi testni plin koji, osim inertnog plina (helij), uključuje i malu količinu ugljikovog monoksida (16). Wang i sur. definitivno su etablirali DLCO kao prediktora kirurškog mortaliteta u bolesnika podvrgnutih resekcijskim zahvatima na plućima (16,104). Aktualni DLCO i ppoDLCO (engl. predicted postoperative DLCO), kao postoci očekivanih vrijednosti, opisani su kao najvažniji prediktori mortaliteta i poslijeoperacijskih

komplikacija u bolesnika nakon resekcijskih zahvata na plućima (1,71,105,106). Ovi parametri ocjenjuju parenhimsku funkciju pluća, uz tradicionalni parametar arterijskih plinskih analiza (13). Naime, PaO2 < 60 mmHg i PaCO2 > 45 mmHg u prošlosti bili su granične vrijednosti prihvatljivosti resekcijskog zahvata na plućima, a danas ih možemo (posebno prijeoperacijski SaO2 < 90%) smatrati prije svega indikatorima povišenog rizika pri čemu hiperkapnija nije potvrđena kao neovisni rizični faktor (13,14).

1.3.2.3. **Testovi kardiopulmonalne interreakcije / testovi tolerancije napora**

1.3.2.3.1. **Ergospirometrija (engl. cardiopulmonary exercise testing, CPET)**

Ergospirometrija ili CPET je sofisticirana tehnika fiziološkog testiranja koja uključuje snimanje elektrokardiograma tijekom tjelesnog napora, registriranje odgovora frekvencije srca na tjelesni napor, minutnu ventilaciju i potrošnju kisika u minuti (8,107). Tjelesni napor je maksimalan ili ograničen simptomima, a pretraga se obavlja uz pomoć bicikla ili pokretne vrpce u kontroliranom okruženju (8,107). Unutar 3-5 minuta mjere se bazalne vrijednosti promatranih parametara, slijedi 3 minute vožnje bicikla ili hodanja po pokretnoj vrpci u svrhu zagrijavanja (8, 107). Nakon toga postupno se povećava opterećenje za organizam ispitanika tako da se očekuje vršni učinak nakon 8-12 minuta (8,107). Test se nastavlja do pojave simptoma (teške dispneje), pojave upozoravajućih znakova tijekom monitoringa (na primjer signifikantne abnormalnosti EKG-a) ili postizanja maksimalne očekivane frekvencije srca (8,107). Kao najvažniji pojedinačni dobiveni parametar ovom pretragom navodi se maksimalna potrošnja kisika (VO2max) (8,107). Procjena VO2 izvodi se u skladu s bolesnikovom dobi, spolom i visinom (8,107). Ergospirometrija (CPET) ne upućuje samo na ukupni tjelesnu izdržljivost bolesnika, nego se njome može u velikoj mjeri odrediti koji organski sustav ima pretežnu ograničavajuću ulogu u pojedinog bolesnika – respiracijski, kardiovaskularni ili muskuloskeletalni (14, 19). Europske smjernice čak preporučuju izvedbu ergospirometrije u svih

bolesnika s ili FEV1 < 80%, ili DLCO < 80% prediktivne vrijednosti (19). Bolesnici s vrijednošću VO2 max ispod 10 mL/kg/min (ili < 35% očekivanog) općenito imaju izrazito visok rizik perioperacijske smrtnosti, pa se ova vrijednost može smatrati i kontraindikacijom za velike anatomske resekcije pluća (14,19). Vrijednosti VO2 max iznad 20 mL/kg/min obično dopuštaju resekcijski zahvat na plućima uz prihvatljiv rizik (14,19). Treba reći da je VO2 max, izvan konteksta perioperacijske obrade, najbolji prediktor mortaliteta u bolesnika s KOPB-om, neovisan o FEV1 i dobi bolesnika (108). Izvedba ergospirometrije je zahtjevna i skupa (13).

1.3.2.3.2. **Niskotehnološki testovi tolerancije napora**

Niskotehnološki testovi – penjanje uz stepenice, *shuttle walk test* i 6-minutni test hodanja – jesu surogatni testovi za ergospirometriju, no postoji problem standardizacije ovih testova kao i, uglavnom, nedovoljna usporedivost njihovih rezultata s VO2max dobivenim ergospirometrijom (19).

1.3.2.3.2.1. **Test penjanja uz stepenice**

Test penjanja uz stepenice je jednostavan test koji se, prema suvremenim smjernicama, može primijeniti kao zamjena za ergospirometriju ili prije svega kao „screening“ test zbog problema standardizacije: bolesnici koji bez ograničavajućih simptoma prijeđu više od 22 m visine uz stepenice ne predstavljaju bolesnike povišenog rizika za resekcijski zahvat na plućima (14,18,19,109,110). Test penjanja uz stepenice je ekonomičan i široko primjenjiv test tolerancije napora, jednostavan je, brz i zahtijeva malo opreme i osoblja (14). Prema literaturi, moguće je da je penjanje uz stepenice test koji predstavlja veći stres za organizam i zahtijeva angažman veće mišićne mase nego okretanje pedala bicikla (14). Također je visoko motivirajući za bolesnike (14). Bolesnici koji nisu sposobni popeti se 12 m uz stepenice u usporedbi s bolesnicima koji se mogu popeti više od 22 m imali su mortalitet viši 2,5 puta, a kardiopulmonalne komplikacije čak 13 puta češće, prema radu Brunellija i sur. (14,109).

Bolesnici koji nisu sposobni za izvedbu testa penjanja uz stepenice zbog komorbiditeta (na primjer muskuloskeletalna bolest, neurološki ispadi, periferna vaskularna bolest i slično), prema Brunelliju i sur. imaju četverostruko viši rizik poslijeoperacijske smrti od bolesnika koji su sposobni izvesti test (111,112). Prema preporukama Japanese Association for Chest Surgery iz 2014. Godine, bolesnici se trebaju moći popeti stepenicama barem 3 kata za lobektomiju, a barem 5 katova za pulmektomiju (18).

1.3.2.3.2.2. **Shuttle walk test (SWT)**

1.3.2.3.2.2.1. **Incremental shuttle walk test (ISWT)**

Shuttle walk test ili *incremental shuttle walk test (ISWT)* uključuje hodanje bolesnika između dviju oznaka razmaknutih međusobno 10 m (113,114,115). Brzina hodanja određena je audio signalom (114). Ova brzina se postupno povećava svake minute (114). Test se prekida kada bolesnik prestane držati zahtijevanu brzinu zbog dispneje (113,114,115). Kontraindikacije su prema protokolima iz 2014. iste kao za ergospirometriju (molim vidjeti poglavlje o 6-minutnom testu hodanja) (114). Prema Benzu i sur. bolesnici koji nisu sposobni prijeći 400 m tijekom „shuttle walk“ testa imaju VO2 max manji od 15 mL/kg/min (113,116). Unatoč ovome, smatra se da ova tehnika podcjenjuje tjelesnu sposobnost bolesnika i ne može razlučiti između bolesnika s perioperacijskim komplikacijama i bolesnika bez ovih komplikacija (14). Za ovaj test opisan je efekt učenja; bolji rezultat postiže se ponavljanjem testa (115). Također se može preporučiti samo kao „screening“ test (14).

1.3.2.3.2.2.2. **Endurance shuttle walk test (ESWT)**

Iako se ne spominje kao dio prijeoperacijske obrade, treba spomenuti *endurance shuttle walk test* (ESWT). To je niskotehnološki test tolerancije napora koji je derivat ISWT-a (114,115). U ESWT-u bolesnik hoda što dulje može brzinom i načinom izvedenim iz prethodno učinjenog ISWT-a (114, 115).

1.3.2.3.2.3. **Šestominutni test hodanja**

Šestominutni test hodanja zahtijeva od bolesnika da hoda vlastitim ritmom između točaka poznate udaljenosti tijekom 6 minuta (115). Dozvoljen je i odmor. Udaljenost prohodana tijekom ovog testa u metrima ili stopama (engl. feet) glavni je ishod testa (114,115). Prema literaturi, udaljenost prohodana u vremenskim razmacima bilo 6 bilo 12 minuta visoko je komparabilna s VO2 max u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s KOPB-om i kandidata za transplantaciju pluća (117,118,119). Pinto-Plata i sur. pokazali su da, u bolesnika s teškim KOPB-om, nesposobnost za prevladavanje puta većeg od 100 m tijekom 6-minutnog testa hodanja ukazuje na gotovo 90% smrtnost tijekom 2 godine (120). U istom radu, bolesnici s istim FEV1, a tijekom 6 minuta prijeđenim putom većim od 400 m, imaju značajno bolje preživljavanje (120). Šestominutni test hodanja ne određuje VO2 max, niti uzroke dispneje u naporu ili mehanizme nastanka ove dispneje kao što to može učiniti ergospirometrija, te ovaj test treba shvatiti kao komplementaran ergospirometriji, a ne zamjena za nj, kako je to naglašeno u smjernicama American Thoracic Society (121). Izvedba 6-minutnog testa hodanja više korelira s vršnim radnim kapacitetom i fizičkom aktivnošću nego s respiracijskom funkcijom (115). Međutim, izravne usporedbe fizioloških zahtjeva koje postavljaju ergospirometrija i 6-minutni test hodanja, unatoč sličnim vršnim VO2 i vršnim frekvencijama srca, pokazuju da 6-minutni test hodanja ima znatno manju ventilacijsku zahtjevnost u odnosu na ergospirometriju, što čini 6-minutni test hodanja podnošljivijim za bolesnike s kroničnim respiracijskim bolestima (114). Utjecaj na izvedbu 6-minutnog testa hodanja imaju duljina staze, ohrabrivanje tijekom izvedbe, potreba za primjenom kisika tijekom hodanja, te hodna pomagala (115). Kao apsolutne kontraindikacije za ovaj test navode se u standardima iz 2014. godine iste kontraindikacije kao za ergospirometriju s obrazloženjem da obje pretrage postižu slične vrijednosti VO2 max (114,115). Apsolutne kontraindikacije su akutni infarkt miokarda unutar 3-5 dana, nestabilna angina, nekontrolirana aritmija koja uzrokuje simptome ili hemodinamsku nestabilnost, sinkopa, aktivni endokarditis, akutni miokarditis ili perikarditis, simptomatska teška aortna stenoza, nekontrolirana srčana

insuficijencija, akutna plućna embolija ili plućni infarkt, tromboza nogu, suspektna disecirajuća aneurizma, nekontrolirana astma, plućni edem, SpO2 u mirovanju na sobnom zraku ≤ 85% (potrebno je dodati kisik tijekom izvedbe), akutna respiratorna insuficijencija, akutna nekardiopulmonalna bolest koja može utjecati na izvedbu testa tolerancije napora ili se može pogoršati tjelesnim naporom (na primjer infekcija, renalna insuficijencija, tireotoksikoza), te mentalno oštećenje koje dovodi do nekooperabilnosti bolesnika (114). Zanimljivo je da raniji standardi iz 2002. navode kao apsolutnu kontraindikaciju samo nestabilnu anginu ili infarkt miokarda tijekom proteklog mjeseca (121). Kao relativne kontraindikacije navode se stenoza LAD ili ekvivalent, umjerena stenotična valvularna greška, teška nekontrolirana arterijska hipertenzija u mirovanju (200 mmHg sistole odnosno 120 mmHg dijastole), tahiaritmije i bradiaritmije, atrioventrikulski blok visokog stupnja, hipertrofična kardiomiopatija, značajna plućna hipertenzija, uznapredovala ili komplicirana trudnoća, elektrolitski disbalans, te ortopedsko oštećenje koje onemogućava hod (114). Preporučuje se praćenje SO2 putem pulsoksimetra tijekom izvođenja testa, iako je 6-minutni test hodanja obavljan bez komplikacija i bez ove mjere (121, 114). Kao razlozi prekidanja testa navode se bol u prsištu, netolerabilna dispneja, grčevi u nogama, posrtanje, znojenje, bljedilo ili lividnost kože, a u aktualnim standardima kao razlog barem privremenog prekida opisuje se i desaturacija arterijske krvi (SaO2 < 80 %) tijekom testa zabilježena pulsoksimetrom (121,114). Pri izvedbi 6-minutnog testa hodanja, treba računati na učinak učenja; tako se u literaturi opisuje postizanje veće prohodane udaljenosti tijekom ponavljanog testa (114,115). Komplikacije vezane za 6-minutni test hodanja su rijetke (114). Najčešća nuspojava je desaturacija arterijske krvi (SaO2<80%), bol u prsištu i tahikardija (114). Nema izvješća o eventualnim dugoročnim posljedicama ovih zbivanja (114). Prekidanje testa zbog ograničavajućih simptoma treba očekivati tijekom testiranja i ne smatra se komplikacijom (114). Tijekom izvođenja 6-minutnog testa hodanja preporučeno je kontinuirano mjerenje SaO2 putem oksimetra, mjerenje frekvencija srca, određivanje stupnja zaduhe i umora prije testa i nakon testa obično primjenom Borg skale (114).

Može se mjeriti rad učinjen tijekom testa množenjem prijeđene udaljenosti u metrima i težine bolesnika u kilogramima (114,122). Razlika prijeđenog puta koja bi u ponavljanoj izvedbi značila i stvarnu promjenu u toleranciji napora za bolesnike s kroničnom plućnom bolesti mogla bi biti 30 m odnosno negdje između 25 i 33 m (114). Prema standardizaciji iz 2014.god., za izvođenje testa preporučuje se imati najmanje 1 stolac, validiranu skalu za mjerenje dispneje i umora, tlakomjer, pulsoksimetar, štopericu, oznake udaljenosti u hodniku, osiguran brz pristup kisiku, tableti nitroglicerina, salbutamolu, te setu za reanimaciju, pristup telefonu ili drugim mogućnostima za poziv u pomoć, plan postupka za slučaj hitnosti, prijenosni izvor kisika (ukoliko je bolesniku potreban), olovku, papir i podlogu za pisanje (114). Ispitivač mora poznavati CPR (minimum BLS), a liječnik nije obavezan biti prisutan tijekom svakog testa (114). Međutim, liječnik koji je tražio test ili liječnik koji nadzire laboratorij u kojemu se provodi testiranje odlučuju o eventualnoj potrebi za liječničkom prisutnosti tijekom testa (114). Tijekom testiranja bolesnici bi trebali nositi prikladnu odjeću i obuću za hodanje, trebali bi upotrebljavati svoja uobičajena hodna pomagala, trebali bi uzeti svu svoju redovnu terapiju i ne bi trebali biti izloženi značajnom tjelesnom naporu u vremenu od 2 sata prije testiranja (114). Sugeriran je ravan, pravocrtan hodnik s tvrdim podom, bez znatnog pješačkog prometa, i s jasno vidljivim oznakama početka i kraja izmjerene staze (114). Predložen je i način i tekst fraza prikladnih za verbalnu komunikaciju s bolesnikom (114). Ukoliko bolesnik stane tijekom testa, štoperica se ne smije zaustavljati (114). Po isteku 6 minuta, test se zaustavlja i obračunava prijeđena udaljenost uz zaokruživanje prema najbližem metru (114).

Iako je 6-minutni test široko upotrebljavan za prijeoperacijsku i poslijeoperacijsku evaluaciju, te za mjerenje odgovora na terapiju u plućnih i srčanih bolesti, unatoč trudu oko standardizacije postoji značajno nesuglasje u literaturi vezano za uporabu ovog testa u svrhu procjene kandidata za resekcijske zahvate na plućima (19,53,82,114,115,121,123,124).

1.3.2.4. **Kombinirani sustavi stupnjevanja**

Kombinirani sustavi stupnjevanja u prijeoperacijskoj obradi za resekcijske zahvate na plućima i u procjeni životnih rizika za bolesnike s KOPB-om plodno su područje znanstvene djelatnosti koje, uz rijetke izuzetke, još nije polučilo zadovoljavajući uporabni rezultat (14,19,21). U literaturi se spominju multifaktorski indeks kardiopulmonalnog rizika (CPRI) Epsteina i sur, Charlsonov indeks komorbiditeta (Charlson comorbidity index, CCI), Kaplan-Feinsteinov indeks (KFI), kvocijent predikcije respiratornih komplikacija (PRQ) prema Melendezu i sur*,* prediktivni postoperativni produkt („Predicted postoperative product“, PPP) Piercea i sur. (14,19,123,125,126,127,128,129,130) Brunelli i sur*.* adaptirali su skor koji uključuje fiziološke parametre i težinu operacije (POSSUM skor), a Ferguson i sur*.* razvili su jednostavni skor zasnovan na FEV1, DLCO i dobi bolesnika (EVAD) (14,19,131,132). Postoje još ESOS model hospitalnog mortaliteta, STS model mortaliteta i morbiditeta, NVASQIP sustav te Thoracoscore kojega predlaže French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (14,19,133,134,135,136). U ove skorove pripada i American Society of Anesthesiologists skor (ASA) (19,137). Aktualne smjernice preporučuju oprez pri uporabi svih ovih sustava u prijeoperacijskoj procjeni individualnog bolesnika (14,19). GOLD-ovo izvješće naziva BODE indeks i njemu alternativne jednostavnije skorove kombiniranim sustavima stupnjevanja (engl. „composite score“) (21).

1.3.2.4.1. **Cardiopulmonary risk index (CPRI)**

Epstein i sur*.* formirali su indeks kardiopulmonalnog rizika (engl. „cardiopulmonary risk index“, CPRI) kombinirajući postojeći indeks kardijalnog rizika s prijeoperacijskim kliničkim podacima (postojanje debljine, produktivnog kašlja, bronhalnih zvižduka, pušenja, omjera FEV1/FVC<70% i vrijednosti PaCO2>45 mmHg) (125). Analizom ovog indeksa pokazali su da incidencija postoperativnih komplikacija raste s višim CPRI skorom (125). Zaključili su da su VO2 max iz ergospirometrijskog testiranja i multifaktorski CPRI visoko prediktivni za komplikacije nakon

resekcije pluća, a da dodavanje VO2 max ovom indeksu ne poboljšava procjenu rizika koju daje sam indeks (125). U istraživanje je uključeno ukupno 42 bolesnika (125).

1.3.2.4.2. **Charlson comorbidity index (CCI)**

Charlsonov indeks komorbiditeta ("Charlson comorbidity index", CCI) razvijen je kao jednostavna, lako primjenjiva i validna metoda klasifikacije komorbiditeta koji mogu mijenjati mortalitetni rizik u longitudinalnim studijima (126,128,129). Odvagani indeks uzima u obzir broj i ozbiljnost komorbiditeta (128). Sa svakom višom razinom indeksa raste kumulativni mortalitet koji se može pripisati komorbiditetu (128). Ova metoda izvorno je razvijena uz kohortu od 559 bolesnika, a zatim testirana na drugoj kohorti od 685 bolesnika i čini se da je primjenjivija od starijeg Kaplan-Feinsteinova indeksa (KFI) (126,128,129,130).

1.3.2.4.3. **Kaplan-Feinsteinov indeks (KFI)**

Kaplan-Feinsteinov indeks (KFI) razvijen je 1974. izvorno za određivanje rizika u bolesnika sa šećernom bolesti (130). Sastoji se od niza bolesti i stanja grupiranih u 12 kategorija (hipertenzija, kardijalna, cerebralna, psihička, respiratorna, bubrežna, jetrena, gastrointestinalna, periferna vaskularna bolest, maligna bolest, lokomotorno oštećenje, alkoholizam i ostalo) kojima su prema dobro definiranim kriterijima težine dodijeljeni bodovi od 0 do 3 (129,130). Obračun bodova daje konačni stupanj komorbiditeta također u rasponu od 0 do 3 (129,130).

1.3.2.4.4. **Predictive respiratory complication quotient (PRQ)**

Prediktivni kvocijent respiratornih komplikacija (engl. "predictive respiratory complication quotient, PRQ) konstruiran je u svrhu predviđanja vjerojatnosti plućnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika podvrgnutih operacijskim zahvatima u torakalnoj kirurgiji (127). PRQ se izračunava prema jednadžbi: PRQ = (ppoFEV1%) x $(ppoDLCO\%)^2$/A-aPO2 (127). A-aPO2 je alveolarno-

arterijska razlika u sadržaju kisika, a ovaj parametar je u jednadžbu uvršten na temelju postojanja dokaza da je u bolesnika s hipoksemijom, koja se ne može pripisati šantu zbog resektabilne postopstruktivne atelektaze ili pneumonije, rizik operacije povišen (127). Melendez i sur. ovaj su parametar konstruirali na temelju analiza perioperacijski dobivenih podataka za 61 bolesnika, a vrijednosti PRQ<2200 upućuju na povišeni rizik plućnih komplikacija i mortaliteta (127).

1.3.2.4.5.. **Predicted postoperative product (PPP)**

Predicted postoperative product (PPP) Piercea i sur. jest umnožak ppoFEV1 i ppoDLCO koji se pokazao dobrim prediktorom kirurškog mortaliteta u 54 bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu zbog karcinoma bronha (123). U ovom istraživanju, slabiju prediktivnu vrijednost imali su ppoDLCO, ppoFEV1, RV, FRC i SaO2 tijekom testa penjanja uz stepenice (123). Za respiracijske komplikacije najveću prediktivnu vrijednost imao je BMI, a za kardijalne komplikacije dob, SaO2, PaO2, PaCO2 i minutna ventilacija tijekom maksimalnog tjelesnog napora (123).

1.3.2.4.6. **Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity (POSSUM)**

Physiological and operative severity score for the enumeration of moratility and morbidity (POSSUM) je skoring sustav koji se sastoji od 2 dijela: fiziološke obrade i procjene težine operacijskog zahvata (138). Fiziološka komponenta sastoji se od 12 kategorija, a komponenta težine operacijskog zahvata od 6 kategorija (138,139). Fiziološke vrijednosti prikupljaju se prije kirurškog zahvata, a one koje se tiču operativnog zahvata poslije (138,139). Postoji nekoliko prilagođenih varijanti ovog skoring sustava (131,138,139).

1.3.2.4.7. **EVAD**

EVAD, jednostavni sustav stupnjevanja konstruiran na temelju 3 parametra (FEV1, DLCO i dob bolesnika) pokazao se boljim u procjeni rizika poslijeoperacijskih komplikacija od kompleksnih skorova POSSUM-a i CPRI prema istraživanju Fergusona i sur. (132)

1.3.2.4.8. **European society objective score (ESOS)**

ESOS.01 model (European Society Objective Score) Berrisforda i sur. nastao je kao rezultat prikupljanja podataka iz mnoštva centara širom Europe (133). Prikupljeni podaci uključivali su tip kirurškog zahvata, hitnost procedure, specijalizaciju liječnika koji je zahvat izveo, dob, spol, dijagnozu, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status, ASA (American Society of Anesthesiologists) status, MRC (Medical Research Council dyspnea) status, ppoFEV1, ppoDLCO, patološku dijagnozu u karcinomskih bolesnika i pitanje adjuvantne kemoterapije (133). Kao ishodi bilježeni su poslijeoperacijske komplikacije, smrti unutar 30 dana odnosno tijekom iste hospitalizacije, stanje pri otpustu (133). Iz ove skupine podataka odabrani su podaci za formiranje modela ESOS.01. koji su uključivali samo bolesnike s malignom bolešću (133). Za ovaj model korišteni su podaci 1694 bolesnika raspoređenih u dijagnostičke grupe (karcinoid i nemaligni tumori, karcinom pluća, metastatski karcinom, druge primarne maligne bolesti, druge intratorakalne maligne neoplazme) (133). Prediktivni rizik hospitalne smrti obračunat je prema formuli: p=exp (logit)/(1+exp(logit)) gdje je logit= -5,8858+(0,0501x dob)-(0,0218xppoFEV1%) (133).

1.3.2.4.9. **Society of thoracic surgeons model (STS)**

STS model perioperacijskog rizika resekcije pluća zbog karcinoma bronha stvoren je uporabom baze podataka Društva torakalnih kirurga Sjedinjenih Američkih Država (STS GTDB – “Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database”) (134). Analizirano je mnoštvo podataka o bolesnicima i vrstama operacijskih zahvata u odnosu na 3 moguća ishoda: mortalitet, morbiditet

te kombinirani ishod mortaliteta ili teškog morbiditeta (134). Kombinirani ishod definiran je kao prisutnost jedne ili više sljedećih stanja: perioperacijske smrti, traheostomije, reintubacije, početne mehaničke ventilacije dulje od 48 sati, ARDS-a, bronhopleuralne fistule, plućne embolije, pneumonije, krvarenja s potrebom reoperacije i infarkta miokarda (134). Završna analiza uključivala je 18800 bolesnika (134).

1.3.2.4.10. **The National veterans affairs surgical quality improvent program model (NVASQIP)**

NVASQIP (The National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program) model razvijen je za predviđanje tridesetodnevnog mortaliteta i morbiditeta bolesnika podvrgnutih velikim resekcijskim zahvatima na plućima (136). U izradu modela uključeni su podaci o 3516 bolesnika podvrgnutih lobektomiji ili pulmektomiji (136). Predloženi su modeli mortaliteta (model koji je uključivao prijeoperacijske varijable jednostavno dostupne kliničaru, te tip operacije, a zatim je taj model dopunjen intraoperacijskim varijablama), te modeli morbiditeta (također bez uključivanja i s uključivanjem intraoperacijskih varijabli) (136). Populacija uključena u studiju bila je 98,7% muška, a prijeoperacijske varijable nisu uključivale, između ostalog, spirometriju ili EKG (136).

1.3.2.4.11. **Thoracoscore**

Thoracoscore, multivarijatni model konstruiran pomoću podataka o 15183 bolesnika, osmišljen je kao kliničko oruđe za predviđanje rizika hospitalne smrti odraslih bolesnika nakon torakalnog operacijskog zahvata (135). Upotrebljava samo 9 varijabli i to: dob, spol, ljestvicu dispneje (MRC), ASA status, „performance status“ (PS WHO), prioritet kirurškog zahvata, dijagnozu, vrstu procedure i komorbiditet (135).

1.3.2.4.12. **American society of anesthesiologists status (ASA)**

ASA status: Američko društvo anesteziologa (American Society of Anesthesiologists) 1963. obznanilo je danas općeprihvaćenu klasifikaciju fizikalnog statusa prijeoperacijskih (prijeanestezijskih) bolesnika koja služi anesteziološkoj procjeni njihova rizika (137,140). ASA status je subjektivna procjena bolesnikova općeg stanja (137,140). Postoji 5 ASA stupnjeva: 1. stupanj opisuje bolesnika bez ikakve sustavne bolesti, ASA 2. bolesnici boluju od blage sustavne bolesti, ASA 3. postoji teška sustavna bolest, no bez aktualne životne ugroze, ASA 4. bolesnik ima bolest koja je konstantno životno ugrožavajuća, ASA 5. opisuje moribundne bolesnike od kojih se ne očekuje preživljavanje 24 sata s ili bez operacijskog zahvata (137,140). Oznakom E (ili H) uz oznaku ASA statusa označava se hitnost operacijskog zahvata (137,140). ASA status se u literaturi učestalo veže uz predikciju kirurških komplikacija i ishoda (140).

1.3.2.5. **Ostale pretrage**

Ostale pretrage uključene u prijeoperacijsku pripremu uključuju tzv. „split-lung function studies“ u koje se ubrajaju simulacije poslijeoperacijske situacije unilateralnim isključenjem plućnog krila ili režnja dvolumenskim tubusom ili drugim načinom blokade, odnosno okluzijom pulmonalne arterije pomoću balona plućnog arterijskog katetera u kombinaciji s tjelesnim naporom ili bez njega, agresivne su metode bez zadovoljavajućeg prediktivnog učinka (13,14). U „split-lung“ obično se ubrajaju i scintigrafske metode (ventilacija i/ili perfuzija) za izračunavanje ppo vrijednosti DLCO i FEV1 ili bez tog izračunavanja (13,14). Mjerenje DLCO u naporu, iako obećavajuća metoda, tehnički je zahtjevna i teško dostupna (14). Pad SaO2 u naporu > 4% (tijekom nekog od testova tolerancije napora, najčešće 6-minutnog testa hodanja) nije s sigurnošću pokazana kao rizični faktor (14).

1.3.2.6. **Tko pripada visokom riziku i tko ne bi trebao biti upućen na resekcijski zahvat na plućima?**

Po prikupljanju podataka dobivenih prijeoperacijskom obradom respiracijskog sustava postavlja se gornje pitanje na koje nije lako dati konačan, neindividualiziran odgovor. Operabilan je bolesnik koji može tolerirati planirani operativni zahvat uz prihvatljiv rizik (8). Procijenjen ppoVO2 max manji od 10 mL/kg/min mogao bi biti jedna od rijetkih preostalih kontraindikacija za resekcijski zahvat na plućima (8). Navedena vrijednost potječe iz rada Bolligera i sur. iz 1995. pri čemu je mortalitet u maloj seriji bolesnika s ppoVO2 manjim od 10 bio 100% (141). Prema Brunelliju i sur. 2007, u njegovoj ustanovi, bolesnici su smatrani inoperabilnima u slučaju da su ppoFEV1 i ppoDLCO bili manji od 30% u kombinaciji s nedovoljnom tolerancijom napora (<12 m u testu penjanja uz stepenice ili VO2max manji od 10 mL/kg/min mjeren uz pomoć bicikl-ergometra) (77). Prema smjernicama iz 2013. god., ergospirometrija je indicirana kada su ppoFEV1 ili ppoDLCO <30% ili kad se u testu penjanja uz stepenice postiže uspon <22 m ili u shuttle walk testu prijeđe manje od 400 m (14). Ergospirometrijom postignuti VO2 max < 10 mL/kg/min ili 35% očekivanoga ukazuje na visoki rizik velikog resekcijskog zahvata na plućima putem torakotomije (14). Još uvijek aktualne europske smjernice iz 2009. god. zahtijevaju izvedbu ergospirometrije u svih koji imaju prijeoperacijski FEV1 i/ili DLCO manji od 80%; rezultat ergospirometrije VO2max <10 mL/kg/min ili <35% sugeriraju da se resekcijski zahvat na plućima u tom slučaju ne preporučuje, već da treba razmisliti o drugim opcijama liječenja (19). U slučaju da je ppoFEV1 i/ili ppoDLCO < 30%, potrebno je izračunati ppoVO2max, te ako ovaj iznosi manje od 10 mL/kg/min ili manje od 35%, preporučuju se druge opcije liječenja umjesto resekcije pluća, odnosno minimalno invazivne kirurške metode ili sublobarne resekcije (prema ACCP smjernicama iz 2013.) (1,14,19). U dosadašnjim smjernicama se, međutim, nalazi i mogućnost kombinacije LVRS i resekcije pluća zbog karcinoma bronha ukoliko je karcinom u području emfizematoznog gornjeg plućnog režnja i ukoliko je bolesnikov FEV1 i DLCO veći od 20% (75). Prema aktualnoj literaturi nije posve jasno kolika je prediktivna vrijednost FEV1 i

DLCO za plućne komplikacije kada se lobektomija izvodi VATS metodom (1,58,95). Prema NETT, bolesnici s prijeoperacijskim FEV1 ili DLCO manjim od 20% imaju neprihvatljivo visok perioperacijski mortalitet i u kontekstu LVRS kirurgije (142).

Uvijek treba imati na umu da parametri plućne funkcije mogu samo služiti kao smjernice ili indikatori višeg rizika (16). Konačna odluka mora biti strogo individualizirana i mora biti rezultat procjene rizika zahvata u odnosu na prognozu bolesti pri konzervativnom liječenju (16).

1.4. BODE indeks

BODE indeks je jednostavni multidimenzijski sustav stupnjevanja koji se pokazao boljim od FEV1 u predviđanju rizika smrti kako od respiratornih uzroka tako i od bilo kojeg uzroka u bolesnika s KOPB-om (23).

Kreirali su ga Celli i sur. 2004. god. u svrhu bolje kategorizacije i predviđanja ishoda u bolesnika s KOPB-om, uzevši u obzir i respiracijska i sistemska obilježja ove bolesti (23). U izvornom radu Cellija i sur. regrutirano je ukupno 859 pretežno starijih bolesnika s različitom težinom KOPB-a, no u stabilnoj fazi i uz prikladno liječenu bolest, na klinikama u Sjedinjenim Američkim Državama, Španjolskoj i Venezueli (23). Isključeni su bolesnici s drugim bolestima koje nisu KOPB, a imaju visoki rizik smrti unutar 3 godine, bolesnici s astmom (definiranom kao porast FEV1 veći od 15% ili 200 mL nakon primjene bronhodilatatora), bolesnici koji nisu bili sposobni učiniti testove plućne funkcije i/ili 6-minutni test hodanja, bolesnici s infarktom miokarda unutar prethodnih četiri mjeseca, bolesnici s nestabilnom anginom pektoris i bolesnici kongestivnim srčanim zatajenjem (NYHA status 3 ili 4) (23). U prvih 207 bolesnika određene su sljedeće varijable: dob, spol, „pack-years“ pušenja, FVC, FEV1, 6-minutni test hodanja, mMRC mjerenje dispneje, indeks tjelesne mase (engl. Body Mass Index, BMI), FRC (funkcionalni rezidualni

kapacitet) i inspiratorni kapacitet, hematokrit i razina albumina, te Charlsonov indeks (23). Svaka od ovih varijabli neovisno je evaluirana analizom logističke regresije u svrhu određivanja povezanosti svake od njih pojedinačno s jednogodišnjim mortalitetom (23). Četiri varijable s najjačom povezanošću odabrane su za uključenje u novi indeks koji je po njima po principu akronima dobio naziv „BODE indeks“ (23). Svaka od ovih varijabli imala je značajnu prediktivnu vrijednosti, lagano su mjerljive i mogu se promijeniti s protekom vremena (23). Tako određeni BODE indeks prospektivno je validiran u drugoj kohorti koja je uključivala 625 bolesnika kojima je određen BODE indeks unutar šest tjedana nakon uključenja u istraživanje (23). Ovi bolesnici kontaktirani su svakih tri do šest mjeseci barem dvije godine ili do smrti (23). Tijekom 28 mjeseci praćenja, tijekom čega je 4% izgubljeno za praćenje, utvrđena je smrtnost od 26% (23). Zanimljivo je da je 61% bolesnika umrlo zbog respiracijske insuficijencije, 14% zbog infarkta miokarda, a 12% zbog karcinoma bronha (ostatak je umro zbog raznih drugih razloga) (23). Dobiveni rezultati podvrgnuti su statističkoj analizi (23). BODE indeks bio je statistički signifikantno niži u bolesnika koji su preživjeli ovo razdoblje, bez obzira je li uzrok smrti bio respiratorni uzrok ($p<0,001$) ili bilo koji uzrok ($p<0,005$) (23). Kaplan-Meierova analiza preživljavanja pokazala je da je svaki kvartilni porast u BODE indeksu povezan s povišenim mortalitetom uz $p<0,001$ (23). Dobivene kvartile na osnovu vrijednosti BODE indeksa sa značajnom razlikom u mortalitetu izgledaju ovako: 1. kvartila je BODE indeks od 0-2 i mortalitet od oko 20%, 2. kvartila sastoji se od vrijednosti BODE indeksa između 3 i 4 i ima mortalitet od oko 30%, 3. kvartila ima vrijednosti BODE indeksa 5-6 i smrtnost oko 40%, a najviša kvartila, četvrta, odnosno BODE indeks vrijednosti između 7 i 10 bodova, povezana je s mortalitetom od 80% tijekom 52 mjeseca (23). Zaključak rada Cellija i sur. je da BODE indeks ima izvrsnu prediktivnu snagu u smislu predviđanja ishoda, a jednostavan je za izračunavanje i ne zahtijeva posebnu opremu što ga čini praktičnim oruđem s potencijalom široke primjene (23).

Dakle, BODE indeks nastaje kao zbroj bodova dodijeljenih svakoj od u akronimu BODE slovom označenih varijabli te prima vrijednosti od 0 do 10 (23). BODE indeks uključuje bodovanje indeksa tjelesne mase (engl. Body Mass Index kao B), opstrukciju dišnih putova izraženu kao FEV1 (engl. „obstruction" kao O), ljestvicu dispneje (engl. „Dyspnea Scale" kao D) i toleranciju napora izraženu kao put prevaljen šestominutnim testom hodanja (engl. „Exercise Capacity" kao E) (23). Kao ljestvica dispneje za obračunavanje BODE indeksa rabi se modificirana ljestvica dispneje mMRC (23,143). Indeks tjelesne mase (BMI) omjer je tjelesne mase u kilogramima i kvadrata visine u metrima (23). BODE indeks izračunava se na sljedeći način: vrijednosti FEV1 (kao % očekivanog) dodjeljuje se 0 bodova ukoliko je njegova vrijednost ≥ 65, 1 bod ukoliko je njegova vrijednost između 50 i 64%, 2 boda ukoliko je njegova vrijednost 36 do 49%, a 3 boda ukoliko je ≤ 35% (23). Za formiranje BODE indeksa rabljen je sustav stupnjevanja FEV1 Američkog Torakalnog Društva (American Thoracic Society) (23,144). Put prijeđen tijekom 6-minutnog testa hodanja boduje se kao 0 ukoliko je ≥ 350 m, 1 ukoliko je između 250 i 349 m, kao 2 boda ukoliko je između 150 i 249 m, te 3 boda ukoliko je ≤ 149 m (23). MMRC ljestvica dispneje boduje se ovako: ukoliko je njezin stupanj 0 ili 1, BODE indeksu pripada 0 bodova, 2. stupanj „nosi" 1 bod, 3. stupanj 2 boda, a 4. stupanj 3 boda. BMI >21 računa se kao 0 bodova u BODE indeksu, a BMI ≤ 21 obračunava se kao 1 bod (23). BODE indeks većih brojevnih vrijednosti sugerira lošiju prognozu u bolesnika s KOPB-om (23). Sukladno s izvornim radom Cellija i sur., kao i radovima koji su slijedili, bolesnici se mogu podijeliti prema vrijednostima BODE indeksa u 4 skupine (kvartile) s različitim mortalitetom: 1. kvartilu u kojoj BODE indeks iznosi 0-2 boda (mortalitet 14-20%); 2. kvartilu s BODE indeksom 3-4 boda (mortalitet 30%); 3. kvartilu s BODE indeksom 5-6 bodova (mortalitet 40-41%), te 4. kvartilu s BODE indeksom 7-10 bodova (mortalitet 62-80%) (23,39).

Od vremena konstruiranja, za BODE indeks u literaturi se može naći da predviđa hospitalizacije, reagira na intervencije (LVRS – Lung volume reduction surgery, plućna rehabilitacija), i korelira

sa zdravstvenim statusom bolesnika s KOPB-om (145,146,147). BODE indeks u bolesnika s KOPB-om može biti stabilan, rasti ili se smanjivati tijekom vremena (148). Istraživanje provedeno na 751 bolesniku tijekom približno 5 godina, pokazalo je da je BODE indeks stacionaran u 68% bolesnika, raste u 14%, a pada u 18% bolesnika tijekom praćenja (148).

Modificirani BODE indeks (mBODE) koji se računa na isti način no uz uporabu San Diego ljestvice dispneje umjesto mMRC pokazuje iste osobine kao i originalni BODE indeks (149). BODE indeks predstavlja faktor mortaliteta muškaraca s KOPB-om neovisan o prisutnosti, frekvenciji i intenzitetu egzacerbacija bolesti prema Soler-Cataluni i sur. (150). Smanjivanje BODE indeksa, te pomak bolesnika iz viših kvartila po Celliju u niže kvartile s boljom prognozom zapažen je tijekom plućne rehabilitacije (145). KvaziBODE indeks (PEF umjesto FEV1, mogućnost hodanja 1 bloka zgrada ili podizanja tereta od 4,5 kg umjesto 6-minutnog testa hodanja) konstruiran je u svrhu procjene mortaliteta starijih osoba bez i sa KOPB-om (151).

1.4.1. **BODE indeks i GOLD**

Originalni rad de Torresa i sur. iz 2014. godine uspoređuje prognostičku snagu tada aktualnih GOLD-ovih ABCD kategorija iz 2011. godine s BODE indeksom i COTE indeksom (31,39,45). Za 707 bolesnika određena je ABCD GOLD kategorija, BODE indeks i COTE indeks (39). BODE indeks imao je najveći prediktivni kapacitet, a zaključeno je da BODE indeks predviđa kratkotrajno i dugotrajno preživljavanje bolje od GOLD ABCD kategorija, a dodavanje, kao komplementarnog, COTE indeksa BODE indeksu omogućava izvrsnu predikciju mortaliteta (39). Ipak, u radu se naglašava i da GOLD ABCD kategorije nisu konstruirane u prognostičke svrhe nego u svrhu olakšavanja liječenja KOPB-a (39).

Noviji derivati BODE indeksa uračunavaju, kao i GOLD ABCD, egzacerbacije KOPB u pokušaju povećavanja prognostičke snage. Tako je nastao i BODEx indeks (152). CODEX indeks uzima u obzir i komorbiditet (152).

1.4.2. **Ostale primjene BODE indeksa**

Osim kao prediktor rizika smrti bolesnika s KOPB-om, BODE indeks sugeriran je dosad i kao prediktor preživljenja bolesnika nakon operacijskih zahvata redukcije plućnog volumena tzv. LVRS, jedne od metoda kirurškog liječenja teških oblika KOPB-a (153,154). Imfeld i sur. 2006. god. svojim istraživanjem koje je uključivalo 186 bolesnika, te Celli svojim osvrtom na primjenu BODE indeksa u problematici LVRS-a 2007. god. sugeriraju da se BODE indeks mijenja po terapijskom zahvatu u bolesnika s KOPB-om, te da poslijeoperacijski, a ne prijeoperacijski BODE indeks korelira s prognozom (153,154). Osim u LVRS-u, BODE indeks je istraživan i u okviru transplantacije pluća (155,156,157), ali do sada ovaj indeks nije istraživan kao indeks procjene rizika u onih bolesnika s karcinomom bronha kod kojih se predviđa resekcijski zahvat na plućima. Stav ERS/ESTS smjernica o sustavima stupnjevanja (engl. „scoring systems“) – u ovu kategoriju mogao bi pripadati i BODE indeks – jest da bi oni mogli biti korisni instrumenti za stratifikaciju i razgraničavanje rizika između grupa kandidata za kirurško liječenje (19). Od niskotehnoloških testova šestominutni test hodanja je test tolerancije napora koji se rabi za procjenu fiziološkog statusa bolesnika planiranih za resekcijske zahvate na plućima iako zapravo nije uključen u preporučene testove tolerancije napora prema aktualnim smjernicama za selekciju bolesnika prije resekcijskih zahvata na plućima zbog karcinoma bronha (19,74,75,81,82).

1.5. **Svrha procjene rizika i svrha ovog rada.**

Svrha procjene rizika za bolesnike s karcinomom bronha planiranih za resekcijski zahvat na plućima jest omogućiti adekvatno savjetovanje o mogućnostima liječenja i rizicima, pružanje mogućnosti davanja uistinu informiranog pristanka i identifikacija postupaka koji bi navedeni rizik smanjili (76). Od preporučenih pretraga FEV1 je osnova evaluacije istih bolesnika prema suvremenim smjernicama, kako je već navedeno (9,14,18,19,75). BODE indeks uključuje i šestominutni test hodanja i FEV1 (23). Imajući u vidu navedenu svrhu procjene rizika, BODE

indeks bi zbog svoje jednostavnosti izvedbe također mogao u ovom postupku imati određenu ulogu. Stoga bi svrha ovog rada bila da ispita koja bi mogla biti uloga BODE indeksa u procjeni rizika za bolesnike s karcinomom bronha planiranih za resekcijski zahvat na plućima.

2. HIPOTEZA

Resekcija pluća ne manja od lobektomije značajno će povećati vrijednost BODE indeksa u bolesnika s karcinomom bronha.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Analiza perioperacijskih promjena BODE indeksa u bolesnika podvrgnutih resekciji pluća.

3.2. Specifični ciljevi

1. Odrediti značenje BODE indeksa kao parametra prema kojem će se bolesnici selekcionirati za resekcijski zahvat na plućima.

2. Odrediti značenje BODE indeksa kao prediktora promjene respiracijske funkcije.

4. **MATERIJALI I METODE**

Za provedbu istraživanja pribavljena je potrebna dozvola Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Kliničkog bolničkog centra Zagreb. U istraživanje je uključeno 100 bolesnika tijekom redovnog prijeoperacijskog pregleda u anesteziološkoj ambulanti istraživača. Uključeni bolesnici imali su dijagnozu kronične opstruktivne bolesti pluća koju su prethodno postavili specijalisti pulmologije i dijagnozu karcinoma bronha, bili su planirani za operacijski zahvat na plućima ne manji od lobektomije u Klinici za torakalnu kirurgiju Jordanovac Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i bili su bez kontraindikacija za pretrage uključene u istraživanje. Iz istraživanja su isključeni bolesnici: koji nisu potpisali informirani pristanak na sudjelovanje u istraživanju, kojima nije učinjen resekcijski zahvat na plućima ili je opseg zahvata bio manji od lobektomije, kojima je resekcijski zahvat na plućima učinjen u svrhu liječenja druge bolesti koja nije karcinom bronha, koji zbog postojanja kontraindikacija nisu podvrgnuti predviđenim pretragama i kojima se zbog nedovoljne suradnje nisu mogle izvesti predviđene pretrage u predviđenom opsegu. Bolesnici su nakon primjerene informiranosti pisanim i usmenim putem podvrgnuti: spirometriji (FEV1), šestominutnom testu hodanja, postavljeno im je pitanje o subjektivnom osjećaju zaduhe (mMRC ljestvica) i određen BMI. Šestominutni test hodanja izvođen je na uobičajeni način: bolesnik je hodao vlastitim ritmom po ravnom, po tvrdoj podlozi, između unaprijed određenih točaka i u primjerenoj obući. Hodanje je trajalo 6 minuta, uz nadzor pulsa i saturacije arterijske krvi kisikom putem pulsoksimetra tijekom hodanja. Posebno je izvršena kontrola arterijskog tlaka neinvazivnim mjerenjem prije i nakon hodanja. Pritom je provođen klinički nadzor i orijentacija o stupnju zaduhe prije, tijekom i nakon hodanja. FEV1 određivan je na uobičajeni način spirometrijom i uz nadzor za to educiranog osoblja. Sve pretrage obavljene su uz nadzor istraživača i osoblja educiranog za medicinsko zbrinjavanje mogućih komplikacija. U tu svrhu osigurano je postojanje i dostupnost primjerene opreme. Navedene pretrage obavljane su: a) tijekom prijeoperacijske pripreme i b) na kontroli mjesec

dana nakon operacije (što je kompromisni trenutak kada i inače postoji redovna kirurška kontrola, a još nije počelo eventualno daljnje onkološko liječenje).

Iz anamneze i medicinske dokumentacije očitani su podaci o spolu, dobi, učinjenom operacijskom zahvatu, dijagnozi i komorbiditetu s posebnim naglaskom na bolesnike koji su prošli neoadjuvantnu kemoterapiju. Prijeoperacijska obrada, odlučivanje o metodama liječenja, kirurški postupak, anestezija i analgezija, perioperacijsko liječenje i drugi postupci vezani za hospitalizaciju, te prijam i otpust bolesnika, provedeni su prema ustaljenoj proceduri i neovisno o sudjelovanju bolesnika u istraživanju i pretragama uključenim u istraživanje. Prema planu rada, bolesnici su uključeni u istraživanje (upoznavani s postupkom uz potpisani informirani pristanak) tijekom redovnog prijeoperacijskog pregleda u istraživačevoj anesteziološkoj ambulanti. Spirometrijske pretrage (FEV1) izvedene su u Kliničkom laboratoriju za funkcionalnu dijagnostiku pluća Klinike za plućne bolesti Jordanovac prema standardiziranom postupku koji uključuje i mjerenje tjelesne visine i težine (BMI). Šestominutni test hodanja izveden je na Klinici za torakalnu kirurgiju Jordanovac odnosno na Klinici za plućne bolesti Jordanovac u za to predviđenom prostoru. Prije obavljanja 6-minutnog testa hodanja postavljana su i pitanja o subjektivnom osjećaju zaduhe (mMRC ljestvica). Ostali podaci očitavani su iz medicinske dokumentacije tijekom hospitalizacije. Navedene pretrage ponavljane su na kontrolnom pregledu mjesec dana nakon operacije. Dogovor s bolesnikom o načinu i mjestu vršenja pretraga na Klinici za torakalnu kirurgiju Jordanovac bio je postignut već tijekom otpusta i, prema potrebi, kontaktiranjem bolesnika telefonskim putem.

Iz prikupljenih podataka izračunat je BODE indeks i uspoređene njegove vrijednosti prije i poslije operacije. Bolesnici su sukladno s izvornim radom Cellija i sur. (43) podijeljeni prema vrijednostima BODE indeksa u 4 skupine (kvartile) s različitim mortalitetom: 1. kvartila BODE indeks 0-2; 2. kvartila BODE indeks 3-4; 3. kvartila BODE indeks 5-6; 4. kvartila BODE indeks

7-10. Za usporedbu, bolesnici su razvrstani i prema klasičnim GOLD kriterijima u 3 skupine (nije bilo bolesnika koji bi pripali skupini GOLD 4).

Statistička obrada i analiza podataka izvršena je licenciranim programom STATISTICA 6.1 StatSoft inc. 1983-2003 (Serial number AGA304B211928E61). Uzorak je opisan deskriptivnom statistikom i frekvencijskim tablicama. Testiranje statističke razlike između vrijednosti promatranih parametara prije i poslije operacije testirano je t-testom za zavisne uzorke i Wilcoxon testom za parametre čije vrijednosti ne slijede normalnu distribuciju. Normalnosti distribucije izmjerenih vrijednosti provjerene su na osnovi koeficijenta asimetričnosti (Skewness) i koeficijenta spljoštenosti (Kurtosis) distribucije. Testiranje statističke razlike vrijednosti BODE indeksa u odnosu na arterijsku hipertenziju testirano je t-testom za nezavisne uzorke kao parametrijskim testom i Mann-Whitney testom kao neparametrijskim testom. Za testiranje statističke povezanosti BODE indeksa i mMRC ljestvice, prijeđenog puta tijekom šestominutnog testa hodanja, FEV1, te BMI korištena je regresijska analiza. Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i numerički (tabelarno). Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95% (α=0,05).

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 100 bolesnika podvrgnutih resekcijskim zahvatima na plućima ne manjim od lobektomije. Raspodjelu bolesnika prema spolu (većina bolesnika su muškarci) pokazuje tablica 1. Raspodjelu prema dobi pokazuju tablica 2 i slika 1. Raspodjela bolesnika prema vrsti operativnog zahvata prikazana je u tablici 3. Nažalost, s obzirom na mali ukupni broj učinjenih pulmektomija (9 od ukupno 100 operacijskih zahvata), statistička obrada pulmektomija nije mogla dati smislenog rezultata (tablice 3 i 4). U bolesnika prisutni komorbiditet, kao i izloženost neoadjuvantnoj kemoterapiji deskriptivno su prikazani u tablicama 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 i 15. Za prethodnu kemoterapiju u anamnezi (tablica 7), drugu malignu bolest, šećernu bolest, renalnu insuficijenciju, anginu pektoris, cerebrovaskularnu bolest, perifernu vaskularnu bolest i srčanu aritmiju, statistička analiza nije bila smislena zbog velike razlike u broju bolesnika sa i bez ovih obilježja (tablice 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Također statistička obrada nije bila smislena iz istih razloga kada su neki od navedenih parametara grupirani kao kombinirani parametri (tablice 14 i 15). Kao kombinirani parametri izabrani su: generalizirana ateroskleroza (koja je uključivala anginu pektoris, cerebrovaskularnu bolest i perifernu vaskularnu bolest) i kardiološka bolest (koja je uključivala srčanu aritmiju i anginu pektoris).

Deskriptivna statistika i statistička obrada BODE indeksa i njegovih komponenti (mMRC ljestvice, puta prijeđenog tijekom 6-minutnog testa hodanja, FEV1 i BMI), kao i korelacija BODE indeksa i ovih komponenti prikazana je u tablicama 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 i 26 te na slikama 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12 i 14. Korelacija BODE indeksa s dobi, spolom i arterijskom hipertenzijom prije i poslije operacije prikazana je u tablicama 24, 25, i 27, te na slikama 6, 7 i 13.

Statistička analiza parametra BODE indeksa pomoću Wilcoxonova testa i t-testa za zavisne uzorke pokazala je da su vrijednosti BODE indeksa prije operacije statistički značajno niže nego vrijednosti BODE indeksa poslije operacije uz $p < 0{,}001$ (Tablica 22 i 23, Slika 5).

Statistička analiza parametra mMRC t-testom za zavisne uzorke pokazuje da su vrijednosti mMRC statistički značajno niže ($p<0,05$) prije operacije nego poslije operacije (tablica 18 i slika 2). Što se tiče parametra prijeđenog puta tijekom 6-minutnog testa hodanja, Wilcoxonov test i t-test za zavisne uzorke pokazuju da su njegove vrijednosti prije operacije statistički značajno više ($p<0,05$) nego vrijednosti poslije operacije (tablice 19 i 20 i slika 3). Parametar FEV1 statistički obrađen t-testom za zavisne uzorke pokazuje da su vrijednosti FEV1 statistički značajno više ($p<0,05$) prije operacije nego te vrijednosti poslije operacije (tablica 21 i slika 4). BMI parametar se nije mijenjao poslije operacije u odnosu na period prije operacije.

Statističkom obradom pokazana je statistički značajna korelacija pojedinačno svake od tri komponente BODE indeksa (mMRC ljestvice, puta prijeđenog 6-minutnim testom hodanja i vrijednosti FEV1) s BODE indeksom (tablica 26, te slike 8, 9, 10). Četvrta komponenta BODE indeksa BMI, međutim, nije se mijenjala u testnom razdoblju pa nema statistički značajne korelacije s BODE indeksom prije i poslije operacije (slike 11 i 12).

Što se tiče hipertenzije kao komorbiditeta, statistička obrada nije pokazala ovo svojstvo kao značajan remetilački čimbenik (tablica 5, 24 i 25, te slike 6 i 7). Naime, Mann-Whitney U Test i t-test za nezavisne uzorke pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u BODE indeksu između bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i bolesnika bez arterijske hipertenzije ($p>0,05$).

Spol i dob kao parametri također se nisu pokazali kao značajni remetilački čimbenici (tablice 1, 2 i 27, slike 1, 13 i 14). Fisher LSD test kao post hoc test u okviru faktorske analize varijance (ANOVA) pokazuje da su vrijednosti BODE indeksa statistički značajno više poslije operacije kod muškaraca i žena ($p<0,05$), dok ne postoji statistički značajna razlika vrijednosti BODE indeksa između muškaraca i žena prije i poslije operacije ($p>0,05$). Regresijska analiza pokazuje nadalje da ne postoji statistički značajna povezanost između dobi i BODE indeksa ($p>0,05$).

Kada su izvršena mjerenja BODE indeksa i bolesnici razvrstani prema Cellijevim skupinama (kvartilama) prije i poslije operacije, statistička analiza Hi-kvadrat testom nije bila moguća jer u pojedinim kvartilama nije bilo niti jednog bolesnika (tablica 28).

Kada se izvrši analiza kvartila prema Celliju vidljivo je da 11 bolesnika iz prve kvartile prema Celliju prije operacije prelazi u višu kvartilu poslije operacije. Broj bolesnika u drugoj kvartili po Celliju raste s 8 na 14. Prije operacije nije bilo bolesnika u 3. i 4. kvartili, a poslije operacije 5 bolesnika je u te dvije skupine (tablice 28, 29. i 30, slika 15.). Od 5 bolesnika iz 3. i 4. kvartile nakon operacije, 3 bolesnika je regrutirano iz prijeoperacijske 1. kvartile, a 2 bolesnika iz prijeoperacijske 2. kvartile.

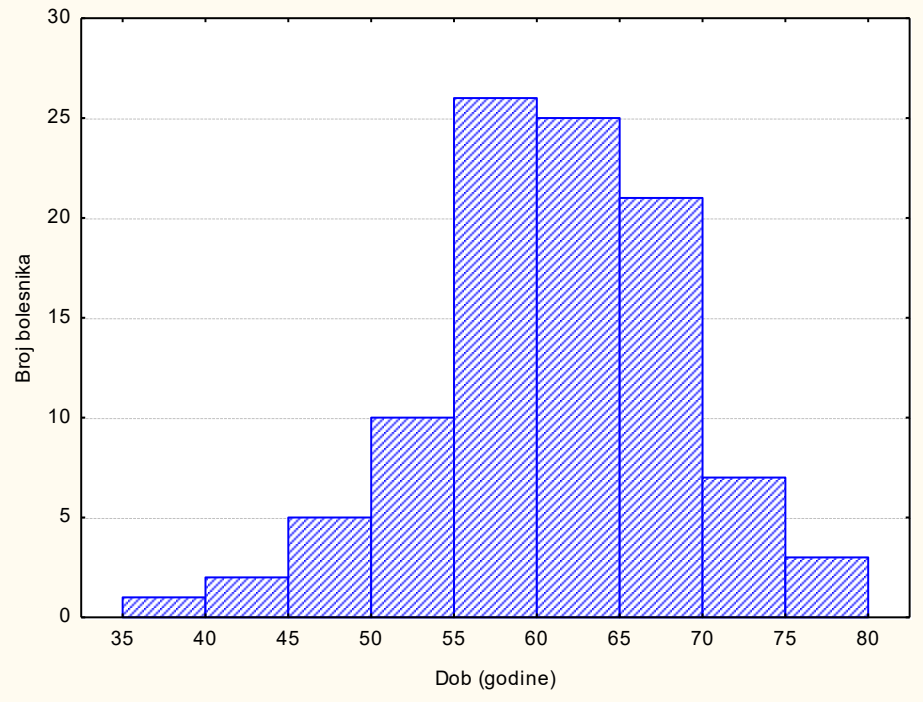
Za usporedbu s rezultatima BODE indeksa, analizirani su i podaci o bolesnicima prema klasičnim GOLD kriterijima (tablice 31, 32, 33. i 34, slika 16). Bolesnici se prema GOLD stupnju (GOLD 1, 2, 3) statistički značajno razlikuju prije i poslije operacije. U skupini GOLD 1 prije operacije je statistički značajno više bolesnika nego u toj skupini poslije operacije. U ostale dvije GOLD skupine broj bolesnika je značajno niži prije operacije nego poslije operacije.

Spol	**Broj**	%
M	70	70,0
Ž	30	30,0
Ukupno	100	100,0

Tablica 1. Raspodjela bolesnika prema spolu (M-muški, Ž-ženski)

	N	Mean	Confidence -95%	Confidence +95%	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
DOB	100	61,3	59,8	62,7	62,0	40	79	7,50

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema dobi



Slika 1. Raspodjela bolesnika prema dobi

OPERACIJA	Broj	%
DGL	29	29,0
LDL	11	11,0
LGL	30	30,0
DDBiL	4	4,0
DDL	11	11,0
DP	2	2,0
LP	7	7,0
DSL	6	6,0
Ukupno	100	100,0

Tablica 3. Raspodjela prema operativnom zahvatu

(DGL: desna gornja lobektomija, LDL: lijeva donja lobektomija, LGL: lijeva gornja lobektomija, DDBiL: donja desna bilobektomija, DDL: desna donja lobektomija, LP: lijeva pulmektomija, DP: desna pulmektomija, DSL: desna srednja lobektomija)

PULMEKTOMIJE	Broj	%
Ne	91	91
Da	9	9
Ukupno	100	100

Tablica 4. Pulmektomije prema ostalim zahvatima

(Ne: bolesnici kojima nije učinjena pulmektomija, Da: bolesnici kojima je učinjena pulmektomija).

HA	Broj	%
Ne	63	63
Da	37	37
Ukupno	100	100

Tablica 5. Bolesnici s dijagnozom arterijske hipertenzije u odnosu na ostale bolesnike

HA: arterijska hipertenzija. Ne: bolesnici bez dg. arterijske hipertenzije, da: bolesnici s dg. arterijske hipertenzije (dg.=dijagnoza)

DM	Broj	%
Ne	89	89
Da	11	11
Ukupno	100	100

Tablica 6. Bolesnici s dijagnozom šećerne bolesti u odnosu na ostale bolesnike

DM: šećerna bolest. (Ne: bolesnici bez dg. šećerne bolesti, da: bolesnici s dg. šećerne bolesti)

CHT	Broj	%
Ne	89	89
Da	11	11
Ukupno	100	100

Tablica 7. Bolesnici koji su prošli neoadjuvantnu kemoterapiju u odnosu na ostale bolesnike CHT: neoadjuvantna kemoterapija. Ne: bolesnici koji nisu podvrgnuti neoadjuvantnoj kemoterapiji prije operacije, Da: bolesnici koji su podvrgnuti neoadjuvantnoj terapiji.

2MAL	Broj	%
Ne	89	89
Da	11	11
Ukupno	100	100

Tablica 8. Bolesnici s drugom malignom bolešću u odnosu na ostale bolesnike

2MAL: druga maligna bolest uz karcinom bronha, Ne: bolesnici bez dg pridružene druge maligne bolesti, Da: bolesnici s pridruženom drugom malignom bolesti.

AP	Broj	%
Ne	95	95
Da	5	5
Ukupno	100	100

Tablica 9. Bolesnici s anginom pektoris u odnosu na ostale bolesnike

AP: angina pektoris. Ne: bolesnici bez dg angine pektoris, Da: bolesnici s dg. angine pektoris.

ICV	Broj	%
Ne	95	95
Da	5	5
Ukupno	100	100

Tablica 10. Bolesnici s cerebrovaskularnim inzultom u anamnezi u odnosu na ostale bolesnike ICV: cerebrovaskularni inzult u anamnezi. Ne: bolesnici bez cerebrovaskularnog inzulta u anamnezi, Da: bolesnici sa cerebrovaskularnim inzultom u anamnezi.

RI	Broj	%
Ne	95	95
Da	5	5
Ukupno	100	100

Tablica 11. Bolesnici s renalnom insuficijencijom u odnosu na ostale bolesnike

RI: renalna insuficijencija. Ne. Bolesnici bez dg. renalne insuficijencije. Da: bolesnici s dg. renalne insuficijencije.

ARR	Broj	%
Ne	95	95,0
Da	5	5,0
Ukupno	100	100,0

Tablica 12. Bolesnici s kardijalnom aritmijom u anamnezi u odnosu na ostale bolesnike

ARR: aritmija. Ne: bolesnici bez kardijalne aritmije, Da: bolesnici s kardijalnom aritmijom.

PV	Broj	%
Ne	97	97
Da	3	3
Ukupno	100	100

Tablica 13. Bolesnici s poznatom perifernom vaskularnom bolešću u odnosu na ostale bolesnike

PV: periferna vaskularna bolest. Ne: bolesnici bez dg. periferne vaskularne bolesti, Da: bolesnici s dg. periferne vaskularne bolesti.

AP+ICV+PV	Broj	%
Ne	88	88,0
Da	12	12,0
Ukupno	100	100,0

Tablica 14. Bolesnici s generaliziranom aterosklerozom u odnosu na ostale bolesnike AP+ICV+PV= kombinirani parametar (generalizirana ateroskleroza) koja uključuje bolesnike s anginom pektoris i /ili cerebrovaskularnim inzultom i/ili perifernom vaskularnom bolesti u anamnezi. Ne: bolesnici bez generalizirane aterosklerotske bolesti, da: bolesnici s generaliziranom aterosklerotskom bolesti.

AP+ARR	Broj	%
Ne	90	90,0
Da	10	10,0
Ukupno	100	100,0

Tablica 15. Bolesnici s kardijalnom bolešću u odnosu na ostale bolesnike

AP+ARR = angina pektoris i/ili kardijalna aritmija; kompozitni parametar koji govori u prilog kardiološke bolesti. Ne: bolesnici bez kardiološke bolesti, Da: bolesnici s kardiološkom bolešću.

Deskriptivna statistika								
Parametar	N	Mean	Confidence -95%	Confidence +95%	Median	Minimum	Maximum	Std.Dev.
BMI	100	27,241	26,288	28,193	26,52	19,28	43,20	4,798
mMRC_1	100	0,909	0,729	1,089	1,00	0,00	3,00	0,905
6-MIN TEST_1	100	398,845	387,599	410,091	394,00	240,00	570,00	56,678
FEV1_1	100	81,590	77,397	85,783	79,50	32,00	140,90	21,132
6-MIN TEST_2	100	372,080	354,440	389,720	385,00	0,00	535,00	88,901
mMRC_2	100	1,230	1,035	1,425	1,00	0,00	4,00	0,983
FEV1_2	100	65,585	62,294	68,876	64,65	33,80	108,00	16,584
BODE_1	100	0,850	0,642	1,058	1,00	0,00	4,00	1,048
BODE_2	100	1,590	1,255	1,925	1,00	0,00	10,00	1,688

Tablica 16. BODE indeks i njegove komponente – deskriptivna statistika

BMI=Body Mass Index, mMRC: mMRC skala dispneje, 6-min test: šestominutni test hoda; prijeđeni put u metrima (napomena: uvjet je pristupanje testu, no odustajanje od nastavka testa po pristupu testu zbog bilo kojeg razloga ocijenjeno je kao prijeđeni put od 0 m), FEV1=forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi, BODE=BODE indeks.

Napomena: _1 Prije operacije, _2 Poslije operacije, BMI se nije mijenjao u navedenom razdoblju, pa ne postoje dvije rubrike za ovaj parametar.

Parametar	Skewness	Kurtosis
mMRC_1	0,604	-0,621
6-MIN TEST_1	0,308	0,595
FEV1_1	0,199	-0,265
6-MIN TEST_2	-1,818	5,886
mMRC_2	0,431	-0,501
FEV1_2	0,355	-0,186
BODE_1	1,381	1,575
BODE_2	2,020	6,336

Tablica 17. Testiranje normalnosti distribucije vrijednosti parametara koji su mjereni prije i nakon operacije: BODE indeks i njegove komponente

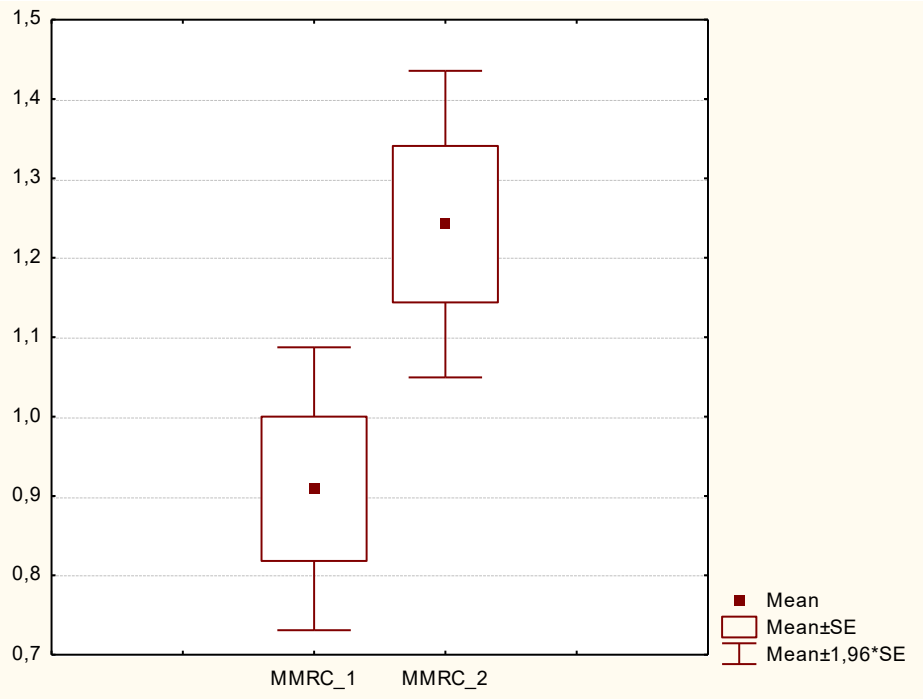
BMI=Body Mass Index, mMRC: mMRC skala dispneje, 6-min test: šestominutni test hoda, FEV1=forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi, BODE=BODE indeks

Crveno su označeni parametri čije vrijednosti lagano odstupaju od normalne distribucije, pa će se za njih za testiranje statističke razlike koristiti neparametrijski test (Wilcoxon test) i njegovi rezultati usporediti s parametrijskim testom (t-test za zavisne uzorke).

Napomena: _1 Prije operacije, _2 Poslije operacije

T-test for Dependent Samples								
	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
mMRC_1	0,909	0,905						
mMRC_2	1,242	0,980	99	-0,333	0,808	-4,104	98	<0,001

Tablica 18. mMRC ljestvica dispneje prije i poslije operacije (t-test za zavisne uzorke)



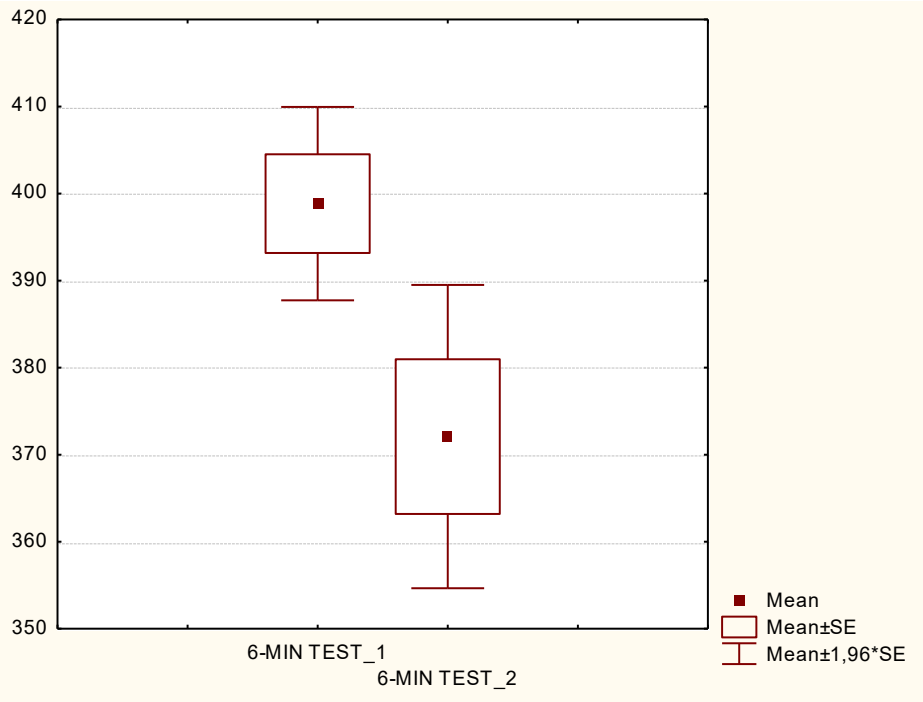
Slika 2. mMRC ljestvica dispneje prije i poslije operacije

Wilcoxon Matched Pairs Test				
	Valid	T	Z	p-level
6-MIN TEST_1 & 6-MIN TEST_2	100	1718,000	2,775	0,006

Tablica 19. Prijeđeni put tijekom šestominutnog testa hodanja prije i poslije operacije: Wilcoxonov test

T-test for Dependent Samples								
	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
6-MIN TEST_1	398,845	56,678						
6-MIN TEST_2	372,080	88,901	100	26,765	82,483	3,245	99	0,002

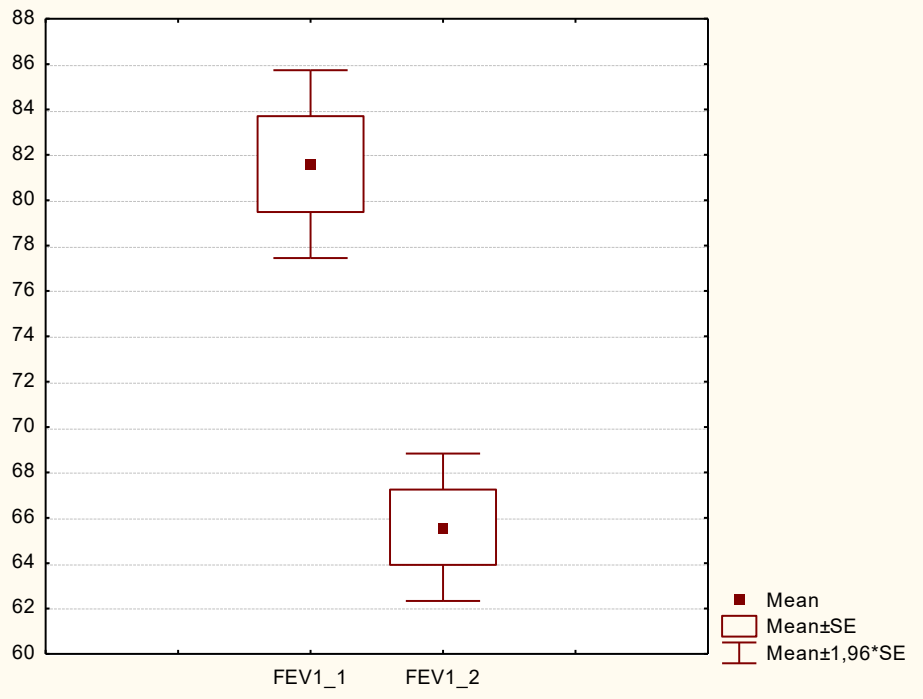
Tablica 20. Prijeđeni put tijekom šestominutnog testa hodanja prije i poslije operacije: T-test za zavisne uzorke



Slika 3. Prijeđeni put tijekom šestominutnog testa hodanja prije i poslije operacije

T-test for Dependent Samples								
	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
FEV1_1	81,590	21,132						
FEV1_2	65,585	16,584	100	16,005	14,166	11,298	99	<0,001

Tablica 21. FEV1 prije i poslije operacije: T-test za zavisne uzorke



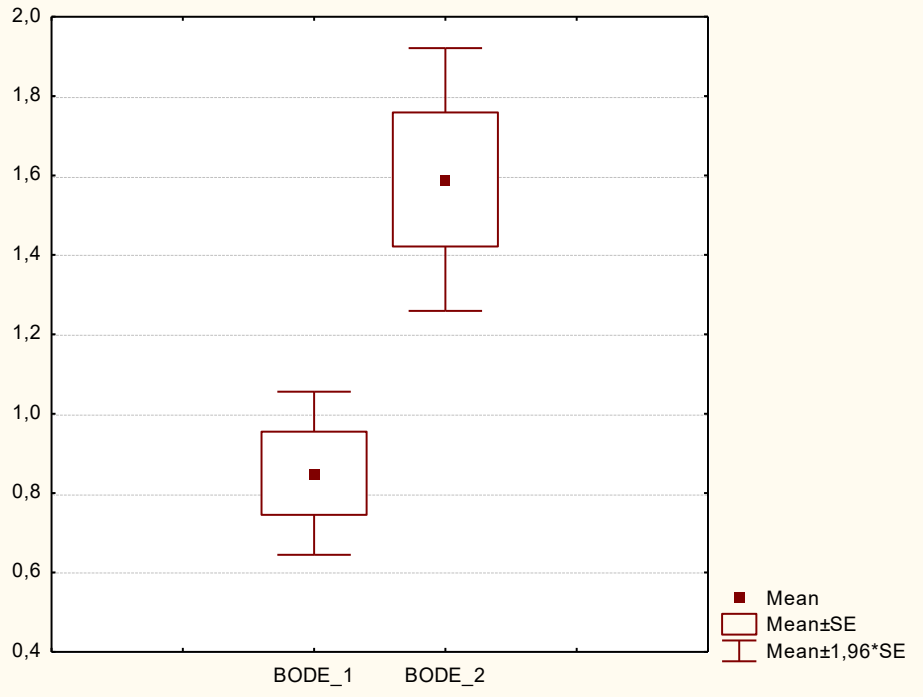
Slika 4. FEV1 prije i poslije operacije

Wilcoxon Matched Pairs Test				
	Valid	T	Z	p-level
BODE_1 & BODE_2	100	189,000	5,253	<0,001

Tablica 22. BODE indeks prije i poslije operacije: Wilcoxonov test

T-test for Dependent Samples								
	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
BODE_1	0,850	1,048						
BODE_2	1,590	1,688	100	-0,740	1,300	-5,693	99	<0,001

Tablica 23. BODE indeks prije i poslije operacije: T-test za zavisne uzorke



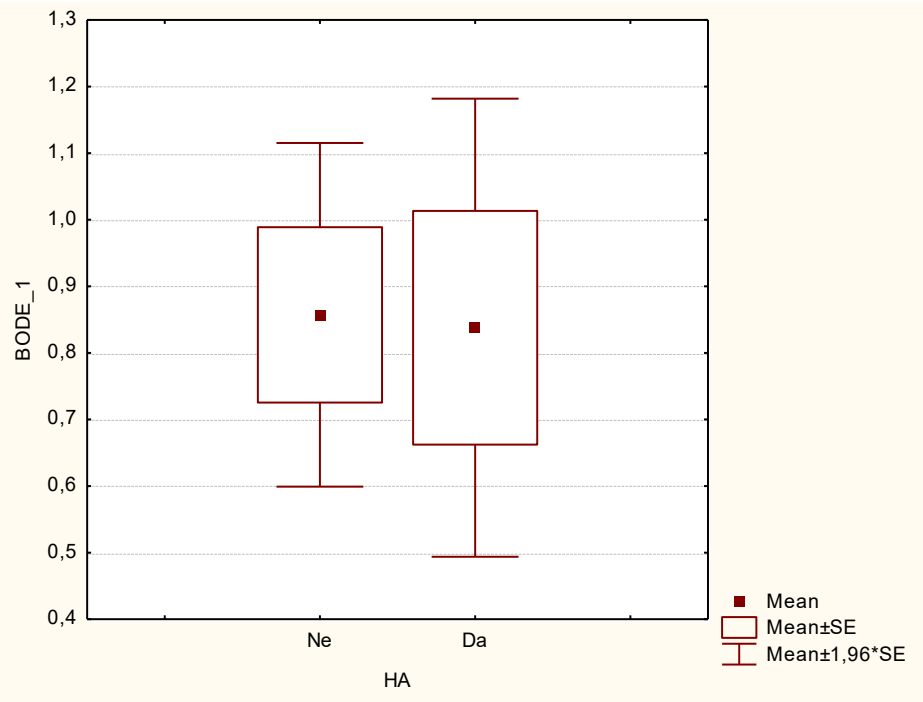
Slika 5. BODE indeks prije i poslije operacije

Mann-Whitney U Test By variable HA										
	Rank Sum Ne	Rank Sum Da	U	Z	p-level	Z	p-level	Valid N Ne	Valid N Da	2*1sided exact p
BODE_1	3195	1855	1152	0,096	0,923	0,104	0,917	63	37	0,926
BODE_2	3251	1799	1096	0,496	0,620	0,512	0,609	63	37	0,624

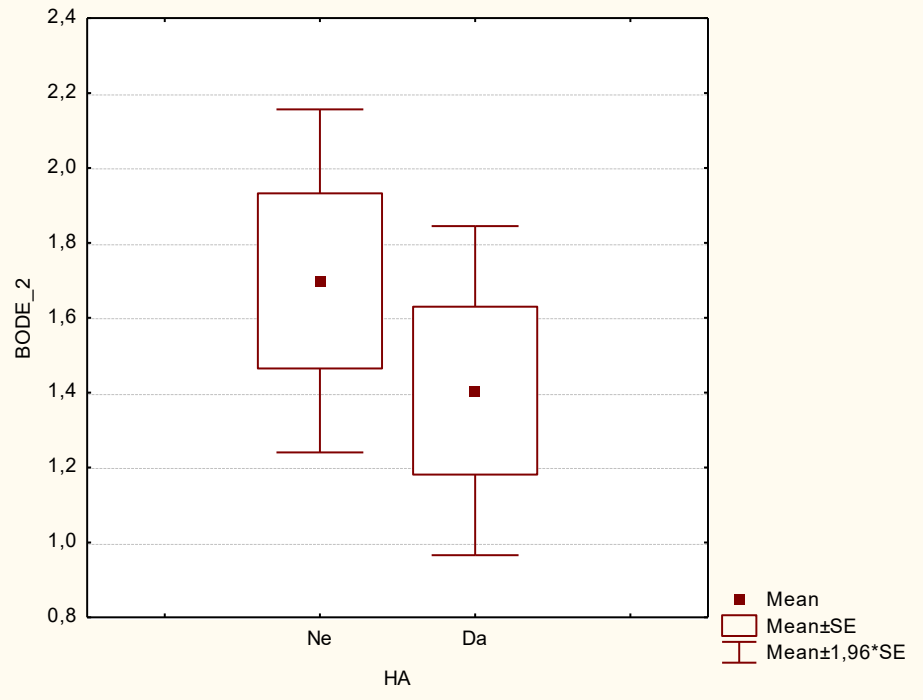
Tablica 24. Testiranje BODE indeksa u odnosu na arterijsku hipertenziju: Mann-Whitney test

T-tests; Grouping: HA Group 1: Ne Group 2: Da											
	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
BODE_1	0,857	0,838	0,088	98	0,930	63	37	1,045	1,068	1,043	0,865
BODE_2	1,698	1,405	0,837	98	0,405	63	37	1,855	1,363	1,851	0,049

Tablica 25. Testiranje BODE indeksa u odnosu na arterijsku hipertenziju: t-test za zavisne uzorke



Slika 6. Arterijska hipertenzija i BODE indeks prije operacije

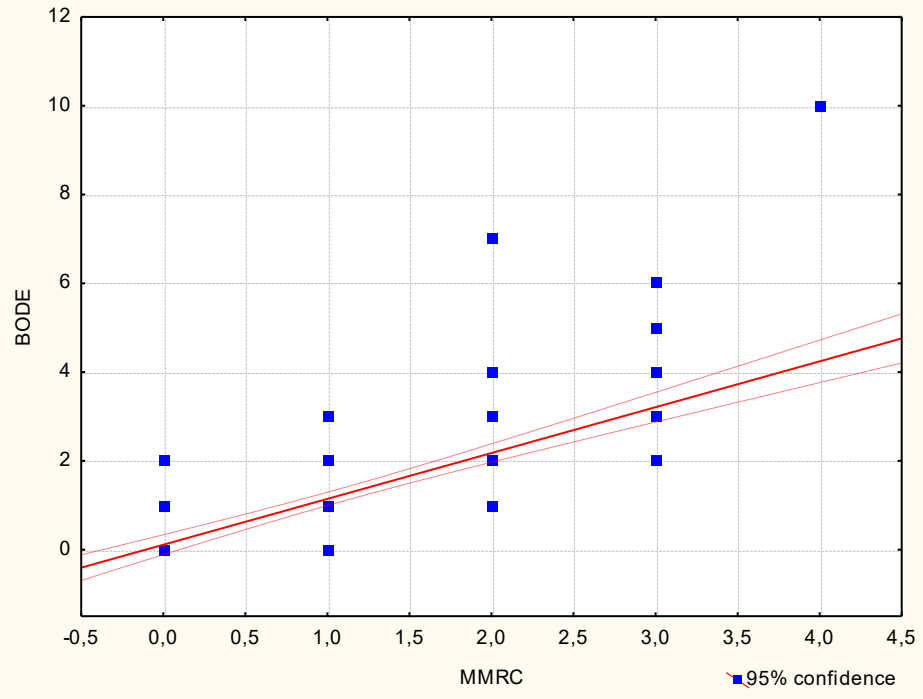


Slika 7. Arterijska hipertenzija i BODE indeks poslije operacije.

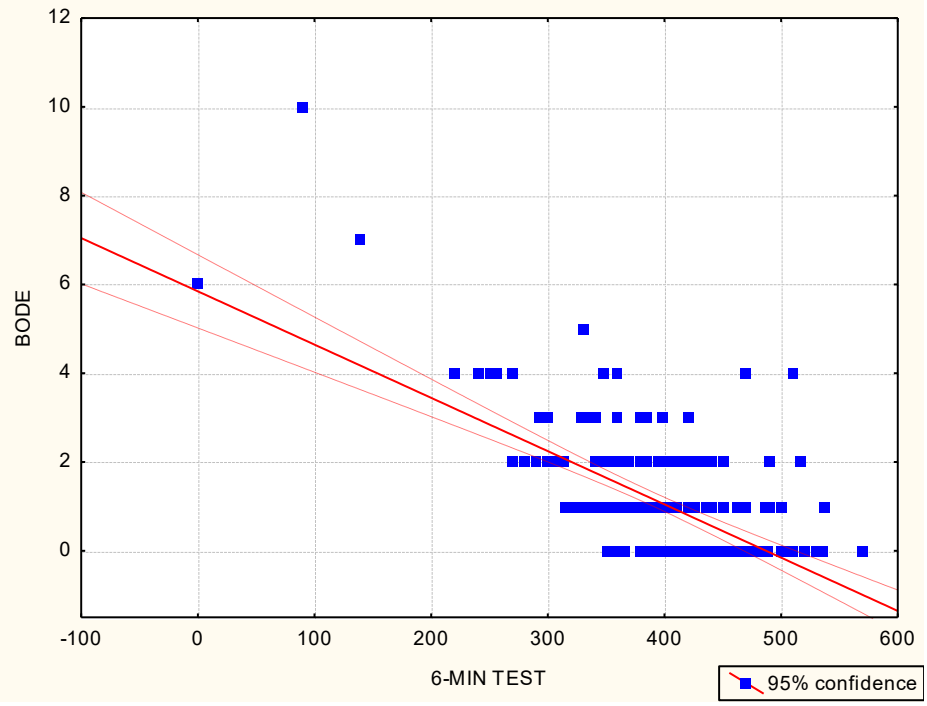
Correlations	
	BODE
mMRC	0,680
	N=199
	p<0,001
6-MIN TEST	-0,625
	N=200
	p<0,001
FEV1	-0,575
	N=200
	p<0,001

Tablica 26. Testiranje povezanosti BODE indeksa sa mMRC, 6-minutnim testom hodanja i FEV1: Korelacija BODE indeksa i mMRC, 6-minutnog testa hodanja, FEV1

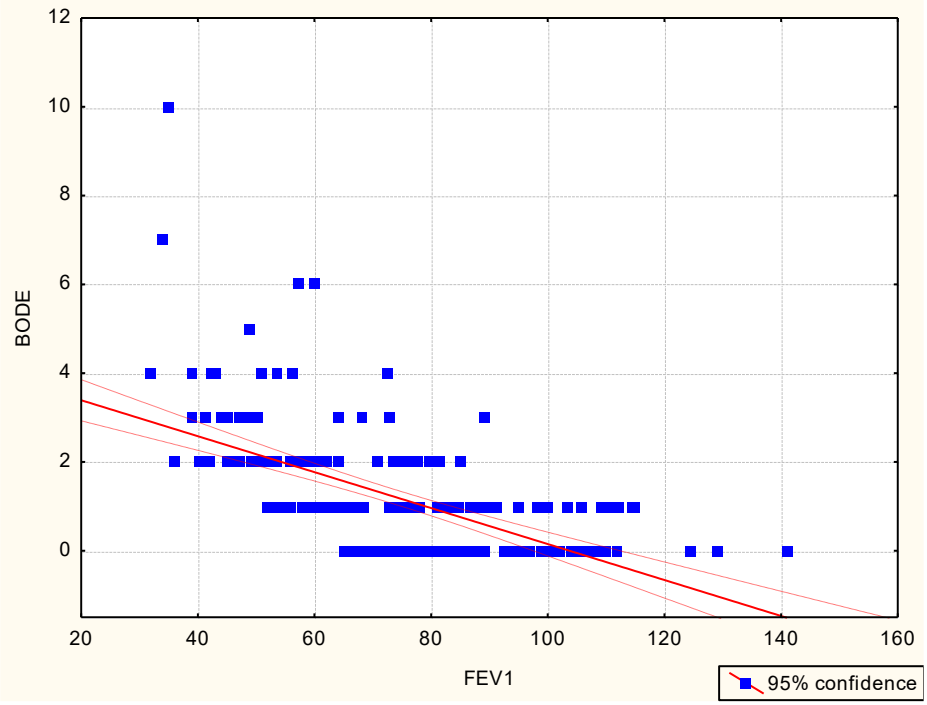
mMRC=mMRC ljestvica dispneje, 6-MIN TEST = put prijeđen šestominutnim testom hodanja



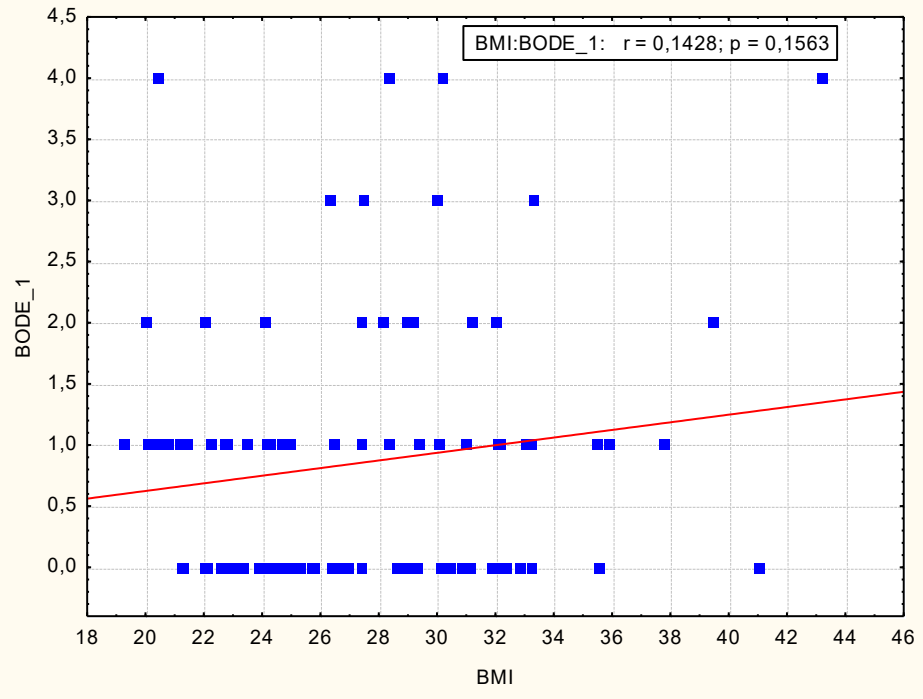
Slika 8. Korelacija BODE indeksa i mMRC



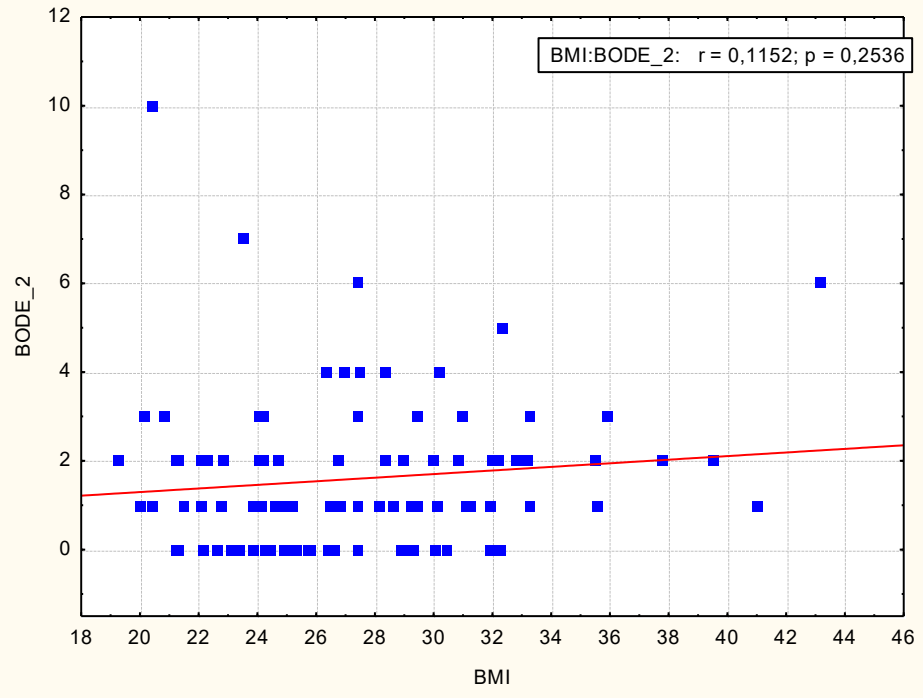
Slika 9. Korelacija BODE indeksa i puta prijeđenog šestominutnim testom hodanja



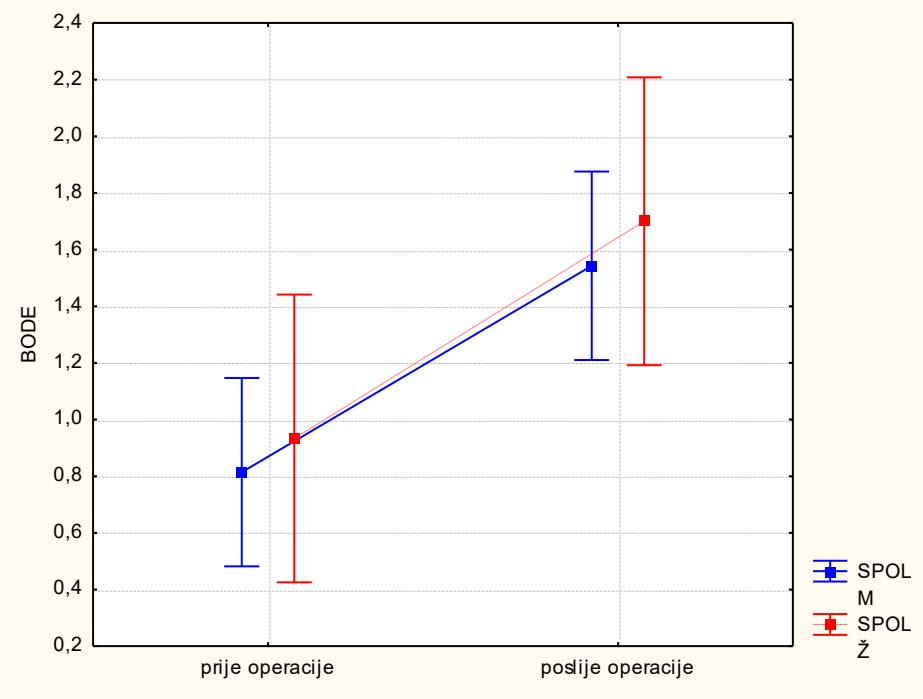
Slika 10. Korelacija BODE indeksa i FEV1



Slika 11. Testiranje povezanosti BODE indeksa sa BMI: BODE indeks i BMI **prije** operacije



Slika 12. BODE indeks i BMI **poslije** operacije.

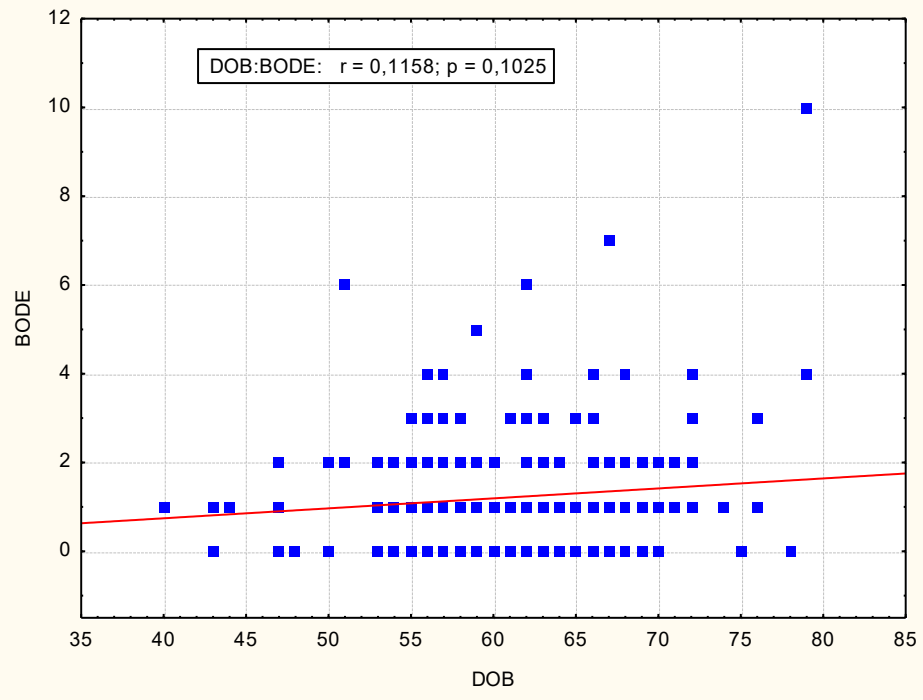


Slika 13. Testiranje povezanosti BODE indeksa sa spolom: Spol i BODE indeks

Fisher LSD test	p vrijednost
prije operacije M vs prije operacije Ž	0,699
prije operacije M vs poslije operacije M	0,003
prije operacije M vs poslije operacije Ž	0,004
poslije operacije M vs prije operacije M	0,049
poslije operacije M vs prije operacije Ž	0,037
poslije operacije M vs poslije operacije Ž	0,610

Tablica 27. Spol: Fisher LSD test

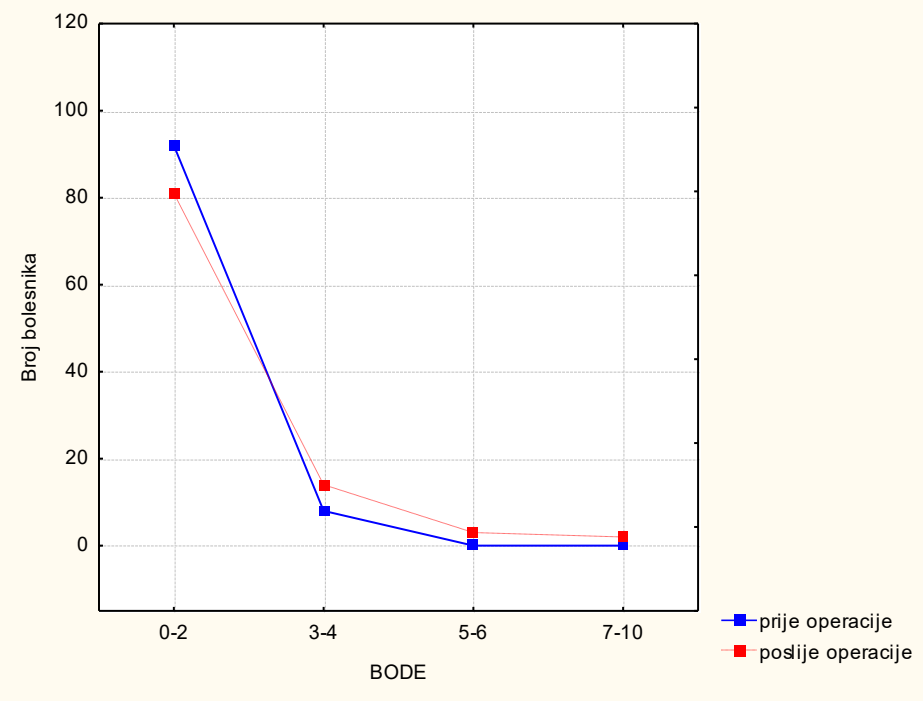
M=muški spol, Ž=ženski spol



Slika 14. Testiranje povezanosti BODE indeksa s dobi: Dob i BODE indeks

BOLESNICI %	KVARTILA 1 BODE 0-2	KVARTILA 2 BODE 3-4	KVARTILA 3 BODE 5-6	KVARTILA 4 BODE 7-10	Ukupno
prije operacije	92	8	0	0	100
poslije operacije	81	14	3	2	100
Ukupno	173	22	3	2	200

Tablica 28. BODE indeks prema Cellijevim skupinama (kvartilama) prije i poslije operacije



Slika 15. BODE indeks prema Cellijevim skupinama (kvartilama)

BODE kvartile (BODE) prije operacije BOLESNICI / %	DGL	LDL	LGL	DDBiL	DDL	LP	DP	DSL	Ukupno operacije
Kvartila 1 (0-2)	26	8	29	4	10	2	7	6	92
%	28,3	8,7	31,5	4,4	10,9	2,2	7,6	6,5	
Kvartila 2 (3-4)	3	3	1	0	1	0	0	0	8
%	37,5	37,5	12,5	0	12,5	0	0	0	
Kvartila 3 (5-6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%									
Kvartila 4 (7-10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%									
Ukupno	29	11	30	4	11	2	7	6	100

Tablica 29. BODE indeks prema opsegu resekcije i Cellijevim skupinama (kvartilama) **prije** operacije (DGL: desna gornja lobektomija, LDL: lijeva donja lobektomija, LGL: lijeva gornja lobektomija, DDBiL: donja desna bilobektomija, DDL: desna donja lobektomija, LP: lijeva pulmektomija, DP: desna pulmektomija, DSL: desna srednja lobektomija)

BODE kvartile (BODE) poslije operacije BOLESNICI / %	DGL	LDL	LGL	DDBiL	DDL	LP	DP	DSL	Ukupno operacije
Kvartila 1 (0-2)	23	8	25	3	10	1	5	6	81
%	28,4	9,9	30,9	3,7	12,4	1,2	6,2	7,4	
Kvartila 2 (3-4)	2	3	5	1	1	0	2	0	14
%	14,3	21,4	35,7	7,1	7,1	0	14,3	0	
Kvartila 3 (5-6)	3	0	0	0	0	0	0	0	3
%	100	0	0	0	0	0	0	0	
Kvartila 4 (7-10)	1	0	0	0	0	1	0	0	2
%	50	0	0	0	0	50	0	0	
Ukupno	29	11	30	4	11	2	7	6	100

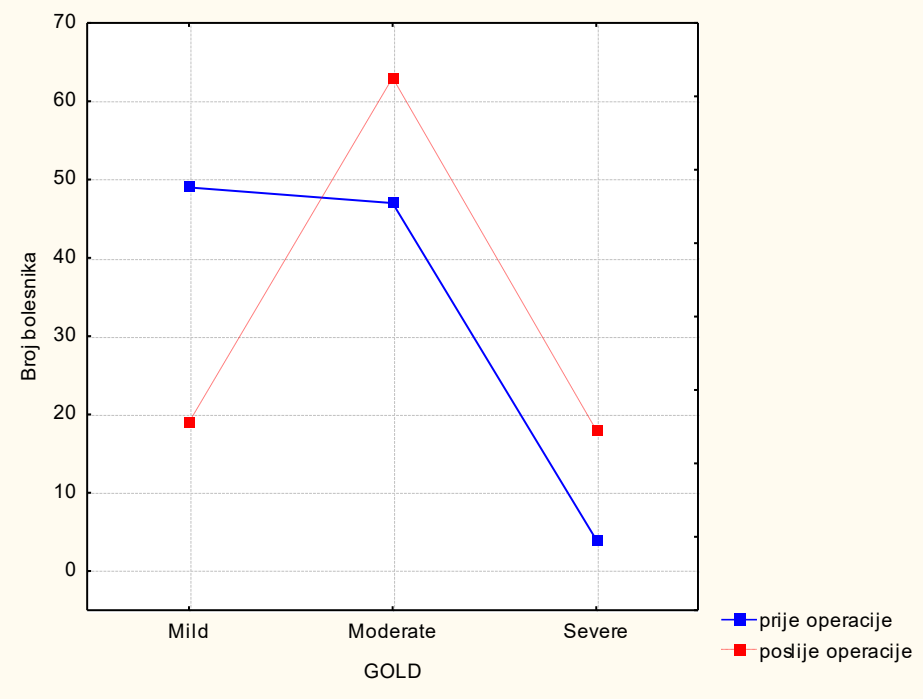
Tablica 30. BODE indeks prema opsegu resekcije i Cellijevim skupinama (kvartilama) **poslije** operacije (DGL: desna gornja lobektomija, LDL: lijeva donja lobektomija, LGL: lijeva gornja lobektomija, DDBiL: donja desna bilobektomija, DDL: desna donja lobektomija, LP: lijeva pulmektomija, DP: desna pulmektomija, DSL: desna srednja lobektomija)

BOLESNICI %	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD ukupno
prije operacije	49	47	4	100
poslije operacije	19	63	18	100
Ukupno	68	110	22	200

Tablica 31. GOLD skupine prema klasičnim kriterijima prije i poslije operacije. (Nije bilo bolesnika u GOLD 4 skupini)

Statistics: Mjereno(2) x GOLD klasifikacija(3)			
	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	24,471	d2	<0,001

Tablica 32. GOLD skupine: Pearsonov Chi-square test



Slika 16. Bolesnici prema klasičnim GOLD kriterijima prije i poslije operacije (Mild – GOLD1, Moderate – GOLD2, Severe – GOLD3. Nije bilo bolesnika u GOLD 4 skupini).

GOLD prije operacije	DGL	LDL	LGL	DDBiL	DDL	LP	DP	DSL	Ukupno operacije
GOLD 1	15	4	16	2	6	0	3	3	49
%	30,6	8,2	32,7	4,08	12,2	0	6,1	6,1	
GOLD 2	13	6	13	2	4	2	4	3	47
%	27,7	12,8	27,7	4,3	8,5	4,3	8,5	6,4	
GOLD 3	1	1	1	0	1	0	0	0	4
%	25	25	25	0	25	0	0	0	
Ukupno	29	11	30	4	11	2	7	6	100

Tablica 33. Bolesnici prema GOLD klasifikaciji i opsegu resekcije **prije** operacije. (DGL: desna gornja lobektomija, LDL: lijeva donja lobektomija, LGL: lijeva gornja lobektomija, DDBiL: donja desna bilobektomija, DDL: desna donja lobektomija, LP: lijeva pulmektomija, DP: desna pulmektomija, DSL: desna srednja lobektomija)

GOLD poslije operacije	DGL	LDL	LGL	DDBiL	DDL	LP	DP	DSL	Ukupno operacije
1	6	0	8	0	4	0	0	1	19
%	31,6	0	42,1	0	21,1	0	0	5,3	
2	19	8	15	4	7	1	5	4	63
%	30,2	12,7	23,8	6,4	11,1	1,6	7,9	6,4	
3	4	3	7	0	0	1	2	1	18
%	22,2	16,7	38,9	0	0	5,6	11,1	5,6	
Ukupno	29	11	30	4	11	2	7	6	100

Tablica 34. Bolesnici prema GOLD klasifikaciji i opsegu resekcije **poslije** operacije (DGL: desna gornja lobektomija, LDL: lijeva donja lobektomija, LGL: lijeva gornja lobektomija, DDBiL: donja desna bilobektomija, DDL: desna donja lobektomija, LP: lijeva pulmektomija, DP: desna pulmektomija, DSL: desna srednja lobektomija)

6. RASPRAVA

Kao što je u uvodnom dijelu rečeno svrha procjene rizika za bolesnike s karcinomom bronha planiranih za resekcijski zahvat na plućima bila bi, između ostalog, identifikacija postupaka koji bi navedeni rizik mogli smanjiti (76). U dostupnoj literaturi dosad nema podataka da bi BODE indeks mogao imati određenu ulogu u procjeni rizika za bolesnike s karcinomom bronha koji su planirani za resekcijski zahvat na plućima. BODE indeks je, naime, zasad ispitivan samo kao parametar u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća u okviru tzv. LVRS kirurgije (lung volume reduction surgery), plućne rehabilitacije i transplantacije pluća (153,154,155,156,157). Da bi se odredilo značenje BODE indeksa kao parametra prema kojem će se bolesnici selekcionirati za resekcijski zahvat na plućima bilo je potrebno u ovome radu izvršiti analizu perioperacijskih promjena BODE indeksa u bolesnika podvrgnutih resekciji pluća (tablica 22, 23, 28, 29 i 30, slike 5 i 15). Statističko testiranje hipoteze ovog rada da će resekcija pluća ne manja od lobektomije značajno povećati vrijednost BODE indeksa u bolesnika s karcinomom bronha pokazalo je da je $p < 0,001$. Dakle, p je manji od 0,05, pa je time dokazana hipoteza da će resekcija pluća ne manja od lobektomije značajno povećati vrijednost BODE indeksa u bolesnika s karcinomom bronha (tablica 22 i 23, slika 5.) Jedanaest bolesnika iz prve kvartile prema Celliju (11%) prije operacije prelazi u višu kvartilu poslije operacije. U drugoj kvartili prema Celliju prije operacije bilo je 8, a nakon operacije 14 bolesnika. Prije operacije nije bilo bolesnika u 3. i 4. kvartili, a poslije operacije 5 bolesnika (5%) je u te dvije skupine (tablice 28, 29. i 30, slika 15.). Kako je tvorac BODE indeksa Celli 2007.god. sugerirao, promjena BODE indeksa reflektira modifikaciju bolesti u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća kao posljedicu intervencije, tada u kontekstu tzv. LVRS (lung volume reduction surgery) odnosno plućne rehabilitacije (154). Za ovu tvrdnju Celli pretpostavlja vremensku postojanost promjene tj. jedamput postignuta vrijednost BODE indeksa ostaje trajno (154,158). Iako resekcijski zahvati na plućima zbog karcinoma bronha putem torakotomije nisu svjesno interveniranje u tijek bolesti KOPB-a, s obzirom na posljedično smanjivanje volumena

plućnog tkiva i pridruženu traumu torakalne stijenke, logično je očekivati da će ovi resekcijski zahvati mijenjati komponente BODE indeksa, a time i sam BODE indeks, te se mogu shvatiti kao oblik modifikacije bolesti u Cellijevom smislu (154,159). Kako je provedeno istraživanje u ovome radu potvrdilo hipotezu da operacijski zahvat na plućima ne manji od lobektomije u bolesnika s karcinomom bronha i kroničnom opstruktivnom bolešću pluća povećava BODE indeks u operiranih bolesnika ($p<0,001$), resekcija pluća bi, prema tome, mogla utjecati na prognozu ovih bolesnika. Naime, BODE indeks je prognostičko oruđe upravo i razvijeno za određivanje mortaliteta bolesnika s KOPB-om (23). Prema Vogelmeieru i sur. (u preporukama GOLD 2017.god.) BODE indeksu se i dalje priznaje prognostičko značenje za KOPB kakvo mu je dodijelio Celli u izvornom radu (21). Prema izvornom radu Cellija i sur. bolesnici se prema vrijednostima BODE indeksa mogu podijeliti u 4 skupine (kvartile) s različitim mortalitetom, pri čemu skupina s BODE indeksom 0-2 (kvartila 1) ima 4-godišnji mortalitet od oko 20%, dok skupina s BODE indeksom od 7 do 10 (kvartila 4) ima mortalitet od čak 80% tijekom 52 mjeseca (23). Analizom podataka ovog istraživanja zapaženo je da određeni broj bolesnika nakon zahvata dospijeva u rizičnu skupinu (kvartilu) s višim mortalitetom od one u kojoj je bio prije operacijskog zahvata. Tako od 100 u istraživanje uključenih bolesnika, njih 11 (dakle 11%) iz kvartile s prijeoperacijskim BODE indeksom 0-2 nalazi se poslije operacije u kvartilama s višim mortalitetom, a također nalazimo poslije operacije 6 bolesnika više u skupini s BODE indeksom 3-4 (tablica 28 i slika 15). Prije operacije nije bilo bolesnika s BODE indeksom u kvartilama 5-6 i 7-10, a poslije operacije 5 bolesnika (ili 5%) dospijeva u te dvije skupine (tablica 28 i slika 15). Kad je riječ o ovim pomacima iz kvartile s nižim mortalitetom u kvartilu s višim mortalitetom ovisno o vrsti (opsegu) operacijskog zahvata u tablicama 29 i 30 treba uočiti da su nakon operacije u kvartilu 3 i kvartilu 4 dospjeli samo bolesnici s desnom gornjom lobektomijom (DGL) i lijevom pulmektomijom (LP) .

Pri interpretaciji rezultata ovog istraživanja treba naglasiti da 49 bolesnika (49%) pripada skupini s prijeoperacijskim FEV1 80% ili većim od toga. Riječ je o bolesnicima GOLD 1 (prema klasičnim GOLD kriterijima) koji se funkcijski ne razlikuju bitno od bolesnika bez KOPB-a, iako imaju povišeni rizik smrtnosti u odnosu na populaciju bez KOPB-a (21). Dakle, postoji mogućnost da određeni broj bolesnika iz ove skupine zapravo nema kroničnu opstruktivnu plućnu bolest. Naime, čimbenici koji osim KOPB-a također mogu utjecati na rezultate i kvalitetu spirometrijskog testiranja i testa određivanja DLCO su, na primjer, opstruirajuće endobronhalne tvorbe ili tvorbe koje zahvaćaju krvne žile, te opća slabost (68). Međutim, kao kriterij postojanja bolesti i uključivanja bolesnika u istraživanje bila je uzeta dijagnoza KOPB-a koju su prethodno postavili specijalisti pulmologije (21,26,27), pa ispravnost te dijagnoze nije bila dodatno analizirana.

Isto tako, većina bolesnika (92 bolesnika ili 92%) nije imala visoke vrijednosti BODE indeksa prije zahvata (tablica 28 i slika 15), što također sugerira blagi oblik kronične bolesti pluća s dobrom prognozom (23). Sigurno je, međutim, da su *svi* u istraživanje uključeni bolesnici imali neki od oblika karcinoma bronha. Durham i sur. navode da su KOPB i karcinom bronha *povezane* bolesti (160). Odavno je, naime, jasno da ih povezuje najčešći uzrok, to jest pušenje cigareta, no čini se da njihova povezanost prelazi granice pitanja samo ovog zajedničkog uzroka (160). Čak ako se i isključi čimbenik kao što je predijagnosticiranje KOPB-a, bolesnici s KOPB-om imaju dvostruko veću vjerojatnost razvoja karcinoma bronha od bolesnika bez KOPB-a (160). To sugerira zajednički mehanizam nastanka i direktnu povezanost na molekulskoj razini do te mjere da se čak govori da bi KOPB i karcinom bronha mogli biti samo različiti aspekti *iste bolesti* (160).

U ovom je istraživanju osim analize podataka u odnosu na BODE indeks izvršena i analiza podataka u odnosu na GOLD kriterije (tablica 31, 32, 33 i 34, slika 16). Poticaj za ovu analizu bio je rad de Torresa i sur. iz 2014. god. (39) u kojem je na 707 bolesnika izvršena usporedba

prognostičke snage GOLD-ovih ABCD kategorija s BODE indeksom. BODE indeks imao je najveći prediktivni kapacitet, a zaključeno je da BODE indeks predviđa kratkotrajno i dugotrajno preživljavanje bolje od GOLD ABCD kategorija (39). Analiza podataka u našem istraživanju pokazala je, kao i u slučaju BODE indeksa, da određeni broj bolesnika s obzirom na GOLD klasifikaciju nakon zahvata također dospijeva u rizičnu skupinu s višim mortalitetom od one u kojoj je bio prije operacijskog zahvata jednako. Tako od 100 u istraživanje uključenih bolesnika, njih 4 (dakle 4%) pripada GOLD 3 stupnju prije operacije, a nakon operacije GOLD 3 stupnju pripada čak 18 bolesnika (tablica 31 i slika 16). Pritom je najviše bolesnika (ukupno 7) u GOLD 3 stupnju bilo nakon lijeve gornje lobektomije (LGL). Napominjemo da niti prije, a niti poslije operacije nije bilo bolesnika sa GOLD 4 stupnjem (tablica 31 i slika 16). Vrlo mali broj bolesnika s niskim FEV1 uključenih u ovo istraživanje (riječ je o 6 bolesnika klasificiranih prijeoperacijski kao GOLD 2), podvrgnut je pulmektomiji (tablica 33). Kako su tri bolesnika klasificirana kao GOLD 1 podvrgnuta pulmektomiji, a nije bilo pulmektomiranih bolesnika iz skupina GOLD 3 niti GOLD 4 (tablica 33), analiza podataka za pulmektomirane bolesnike nije bila smislena zbog malog ukupnog broja bolesnika. Naime, ukupno je bilo samo 9 ovih bolesnika (tablica 3 i tablica 4). Usporedba s rezultatima de Torresa i sur. ipak nije do kraja moguća jer se u njegovom istraživanju radilo o 707 bolesnika s KOPB-om kod kojih nije rađen nikakav resekcijski zahvat na plućima, a osim toga se u radu Torresa i sur. radilo o GOLD ABCD kriterijima iz 2011. god., dok se u našem radi o klasičnim GOLD kriterijima zasnovanim samo na vrijednostima FEV1(39). U svakom slučaju, činjenica da određeni broj bolesnika s obzirom na GOLD klasifikaciju nakon zahvata također dospijeva u više rizičnu skupinu, s vjerojatno višim mortalitetom od one u kojoj je bio prije operacijskog zahvata, upućuje na potencijalnu važnost GOLD kriterija u procjeni rizika u bolesnika s KOPB-om koji će biti podvrgnuti resekcijskom zahvatu na plućima.

Podaci o komorbiditetu, osim arterijske hipertenzije, nisu bili primjereni daljnjoj statističkoj obradi zbog velike razlike u broju bolesnika s pojedinom bolešću ili stanjem u odnosu na ukupni broj bolesnika (tablice 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 i 15). Nedostatak dovoljnog broja bolesnika podvrgnutih neoadjuvantnoj kemoterapiji (tablica 7) onemogućava zaključke o mogućem pogoršavanju funkcionalnog statusa ovih bolesnika nakon resekcije pluća (18,20).

Kako bi se mogli izvući daljnji relevantni zaključci o utjecaju komorbiditeta, težih oblika KOPB-a i opsežnijih operacijskih zahvata na procjenu rizika putem BODE indeksa bilo bi potrebno provesti istraživanje s većim brojem bolesnika s težim oblicima KOPB (GOLD 2 i više, više kvartile BODE indeksa), većim opsegom operacijskog zahvata (bilobektomija, pulmektomija), zatim istraživanje s bolesnicima koji osim karcinoma bronha i KOPB-a imaju dijagnosticiranu koronarnu bolest srca ili onima koji su prošli indukcijsku kemoterapiju. Ovo, međutim, može predstavljati i potencijalni etički problem.

Uporaba 6-minutnog testa hodanja u prijeoperacijskoj procjeni prema današnjim je smjernicama nedefinirana zbog nedovoljne standardiziranosti ili se čak ne preporučuje (18,19). Na primjer, u europskim smjernicama iz 2009. ne preporučuje se primjena 6-minutnog testa hodanja zbog višeznačnosti nalaza dosada objavljenih istraživanja o povezanosti rezultata 6-minutnog testa hodanja i ishoda resekcijskih zahvata na plućima (19). 6-minutni test hodanja je, unatoč tome, lako dostupan i rabi se u prijeoperacijskoj procjeni (74). BODE indeks, međutim, nije samo 6-minutni test hodanja, kako je već rečeno, te predstavlja svojevrsni kombinirani „scoring“ sustav s dokazanom prognostičkom vrijednosti u drugim kliničkim okolnostima (KOPB) čije mjesto u prijeoperacijskoj obradi još trebati utvrditi (19,21,23,153,154,155). Vrijednost FEV1 u postoperacijskom razdoblju je promjenjiva (77,79,80). Varela i sur. istraživanjem koje je uključilo 198 bolesnika nalazi da FEV1 izmjeren prvog postoperacijskog dana korelira više s kardiopulmonalnim komplikacijama nego ppoFEV1 (79). Tako je FEV1 prvoga postoperacijskog

dana bio čak 30% manji od ppoFEV1. Naime, ppoFEV1 iznosio je 64,8% (SD 16,4), a izmjereni FEV1 44,9% uz SD 13,32 (79). Izmjereni FEV1 je gotovo identičan ppoFEV1 mjesec dana nakon operacije (161). Brunelli, koautor više suvremenih smjernica koje se bave prijeoperacijskom obradom bolesnika u torakalnoj kirurgiji, promatra bolesnike nakon resekcijskih zahvata na plućima pri otpustu (medijan 8 dana nakon operacije), mjesec dana nakon operacije i tri mjeseca nakon zahvata, te ukazuje na činjenicu da se već tri mjeseca nakon resekcije pluća vrijednosti FEV1, kao i vršne vrijednosti testa tolerancije napora (testa penjanja uz stepenice), značajno približavaju prijeoperacijskim vrijednostima (14,19,77). Tako je registrirani FEV1 mjesec dana nakon lobektomije iznosio 79,5% prijeoperacijskih vrijednosti, a nakon tri mjeseca 84%. Mjesec dana nakon pulmektomije iznosio je 65%, a 66% nakon 3 mjeseca (77). U našoj studiji, kao što se može izračunati iz podataka u tablicama 16 i 21, prosječni FEV1 mjesec dana nakon operacijskog zahvata iznosio je 80,4% prosječne prijeoperacijske vrijednosti odnosno 81,3% medijana za lobektomije i pulmektomije, što se čini čak i nešto boljim rezultatom od Brunellija i sur. (77). Treba uzeti u obzir da je populacija od 253 bolesnika uključena u istraživanje Brunellija i sur. miješana – neki bolesnici imaju KOPB, a neki ne, pa možemo vidjeti da bolesnici s KOPB-om nakon lobektomije, u odnosu na bolesnike bez KOPB-a u tom istraživanju imaju u pravilu manji postotak gubitka vrijednosti FEV1 u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti (77). Za mjerenja mjesec dana nakon operacije to znači 10% manje vrijednosti od prijeoperacijskih za bolesnike s KOPB-om u odnosu na 22% manje vrijednosti u bolesnika bez KOPB-a. To je značajno manje u odnosu na stanje pri otpustu (bolesnici s KOPB-om 21%, bez KOPB-a 30%) (77). Manji postoperacijski gubitak u spirometriji u bolesnika s KOPB-om prema onima bez KOPB-a u rezultatima njihovog istraživanja, Brunelli i sur. pripisuju poboljšanju fizikalnih osobina pluća i popuštanju opstrukcije dišnih putova u bolesnika s KOPB-om nakon resekcije pluća, dakle „volume reduction“ efektu (77). Ovaj trend približavanju spirometrijskih nalaza prijeoperacijskim vrijednostima nastavlja se, ali u manjoj mjeri i u mjerenjima 3 mjeseca nakon operacijskog zahvata (72). Furrer i sur. 1997. godine objavili su da

je prvog postoperacijskog dana FEV1 u torakotomiranih bolesnika s učinjenom lobektomijom svega 59% ppoFEV1, pri otpustu 83%, a nakon 4 mjeseca 110% ppoFEV1 (16,162). Boliger i sur. 1996. godine objavili su svoje rezultate o promjeni FEV1 u poslijeoperacijskom razdoblju: vrijednosti FEV1 signifikantno padaju u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti do 3. mjeseca nakon operacije, da bi zatim ponovno rasle prema 6. mjesecu nakon resekcije pluća (163). Veneskoski i sur. ukazali su da nakon 6 mjeseci nema više daljnjeg poboljšanja u plućnim funkcijskim testovima (163,164).

S obzirom na to da je FEV1 važna komponenta BODE indeksa, ovaj postoperacijski porast FEV1 (prema radu Brunellija i sur. porast je bio 15%) sugerira da bi se u narednim mjesecima praćenja BODE indeksa, zbog porasta FEV1, BODE indeks mogao vratiti k bazalnim (prijeoperacijskim) vrijednostima u značajnoj mjeri i time promijeniti očekivanu konačnu životnu prognozu bolesnika s KOBP-om (23,77,154). Brunelli i sur. također opisuju još bolji oporavak tolerancije napora čime se može očekivati daljnje smanjivanje BODE indeksa (77). Naime, gubitak VO2 max u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti mjesec dana nakon operacije iznosi svega 2% za bolesnike s KOPB-om u odnosu na 1% u bolesnika bez KOPB-a (77). Treba spomenuti da je VO2max u radu Brunellija i sur. izračunavan za test penjanja uz stepenice, a nije dobiven ergospirometrijom kao zlatnim standardom (77). Boliger i sur. navode, kao i za FEV1, najprije signifikantni pad VO2 u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti do 3. mjeseca postoperacijski, da bi zatim ove vrijednosti signifikantno porasle do 6. mjeseca postoperacijski (163). U našem radu najbliža vrijednost VO2 jest prevaljeni put tijekom 6-minutnog testa hodanja. Prema literaturi, put prevaljen tijekom 6-minutnog testa hodanja glavni je rezultat ovog testa tolerancije napora (114,115). Prosječna vrijednost puta prijeđenog tijekom 6-minutnog testa hodanja u našoj studiji bila je prije operacije 398,8 m, a medijan 394 m (tablica 16). Mjesec dana nakon zahvata prosječna vrijednost bila je 372,08 m, a medijan 385 m (tablica 16). To znači da je, uzme li se u obzir prosjek, gubitak prijeđenog puta izražen u metrima 6,71%, a

uzme li se u obzir medijan, ovaj gubitak iznosi 2,28% u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti. To se može izračunati iz navedenih parametara u tablicama 16 i 20. Čini se pritom da je vrijednost parametra medijana u odnosu na parametar prosječne vrijednosti primjerenija za procjenu, a i sličnija je navedenim vrijednostima smanjenja tolerancije napora za bolesnike s KOPB-om u Brunellija i sur. (77).

Rezultati našeg istraživanja otvaraju mogućnost daljnjeg proširenja ispitivanja BODE indeksa kao relevantnog parametra u procjeni rizika u bolesnika koji se podvrgavaju resekcijskom zahvatu na plućima bez obzira da li se radi o bolesnicima sa ili bez KOPB-a. Tako bi vjerojatno itekako od koristi bila osim usporedbe prijeoperacijskog i poslijeoperacijskog BODE indeksa i usporedba tih vrijednosti BODE indeksa s vrijednostima prijeoperacijske i poslijeoperacijske ergospirometrije u različitim razdobljima nakon operacije. Nadalje, u budućim istraživanjima bila bi korisna zacijelo i modifikacija BODE indeksa s uključenjem bodovanja ergospirometrije umjesto 6-minutnog testa hodanja, te usporedba takvog modificiranog skora s izvornim BODE indeksom. BODE indeks u nekom budućem istraživanju mogao bi biti zamijenjen nekim od svojih modifikacija koji uključuju komorbiditete ili neku od u literaturi predloženih modifikacija 6-minutnog test hodanja (149,151,152). Konačno, ovo istraživanje potvrđuje postojanje promjene BODE indeksa putem velikog resekcijskog zahvata na plućima, ali BODE indeks prije operacije trebalo bi još korelirati s perioperacijskim morbiditetom i mortalitetom. Također bi trebalo istražiti koju bi ulogu moglo imati određivanje poslijeoperacijskog BODE indeksa na dugoročni mortalitet i morbiditet. Ta bi ispitivanja trebalo vršiti na velikom broju bolesnika podvrgnutih resekcijskim zahvatima na plućima različita opsega. Tek na taj način bi BODE indeks mogao naći definitivno mjesto u prijeoperacijskoj obradi. Ostaje još problem dugotrajnog praćenja bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju s obzirom na značajan potencijalni „dropout“ kojega opisuju i Brunelli i sur, a vezan je za recidiv bolesti, poslijeoperacijsku kemoterapiju, odbijanje bolesnika i slično (77).

Rezultati našeg istraživanja trebali bi biti korak u utvrđivanju statusa BODE indeksa u prijeoperacijskoj procjeni bolesnika podvrgnutih resekcijskim zahvatima na plućima u skladu s postavljenim ciljevima. Postojanost u vremenu ovim istraživanjem zapažene promjene BODE indeksa, identifikacija bolesnika s povišenim rizikom promjene pripadajuće kvartile BODE indeksa, kao i uključivanje BODE indeksa u prijeoperacijsku kalkulaciju rizika trebalo bi biti tema budućih istraživanja.

7. ZAKLJUČAK

1. Niti jedan jedinstveni test nema dovoljnu osjetljivost i specifičnost za predviđanje rizika *za sve* bolesnike planirane za resekciju pluća u svrhu liječenja karcinoma bronha.

2. BODE indeks je prognostičko oruđe razvijeno za određivanje mortaliteta bolesnika s KOPB-om koje reflektira modifikaciju bolesti u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća kao posljedicom intervencije. Iako mu nije svrha modifikacija KOPB-a, resekcijski zahvat na plućima zbog karcinoma bronha može se shvatiti kao intervencija u tijek ove bolesti.

3. Resekcija pluća ne manja od lobektomije značajno povećava vrijednost BODE indeksa u bolesnika s karcinomom bronha mjesec dana nakon zahvata.

4. Određeni broj bolesnika mjesec dana nakon zahvata dospijeva u rizičnu skupinu s višim mortalitetom od one u kojoj je bio prije operacijskog zahvata uzimajući u obzir BODE indeks.

5. Iako kombinirani pokazatelj, a ne jedinstveni test, BODE indeks mogao bi imati ulogu u procjeni rizika za bolesnike s KOPB-om koji se podvrgavaju resekcijskim zahvatima na plućima zbog karcinoma bronha.

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Uvod: BODE indeks uključuje FEV1 i 6-minutni test hodanja te bi se, u skladu s tim, BODE indeks mogao uključiti u selekciju bolesnika predviđenih za resekcijski zahvat na plućima zbog karcinoma bronha. **Hipoteza**: Resekcija pluća ne manja od lobektomije značajno će povećati vrijednost BODE indeksa u bolesnika s karcinomom bronha. **Materijali i metode**: Sto bolesnika podvrgnuto je spirometriji i 6-minutnom testu hodanja, mMRC procjeni i izračunavanju BMI uz određivanje BODE indeksa tijekom prijeoperacijske pripreme i tijekom kontrolnog pregleda nakon jednog mjeseca postoperativno. **Rezultati:** Statistička analiza prikupljenih podataka potvrdila je hipotezu ($p<0,001$). 11% bolesnika promjenom BODE indeksa koji su prije operacije pripadali kvartili s najboljom prognozom, promijenilo je pripadajuću kvartilu BODE indeksa, a time, moguće, i prognozu. Prije operacije nije bilo bolesnika u 3. i 4. kvartili, a poslije operacije 5% bolesnika pripalo je ovim skupinama. **Rasprava**: Iako kombinirani pokazatelj, a ne jedinstveni test, BODE indeks mogao bi imati ulogu u procjeni rizika za bolesnike s KOPB-om koji se podvrgavaju resekcijskim zahvatima na plućima zbog karcinoma bronha.

Ključne riječi: BODE indeks, karcinom, bronhogeni, torakalni kirurški zahvat, spirometrija, test tolerancije napora, 6-minutni test hodanja, FEV1

9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLESKOM JEZIKU

Assessment of BODE index as indicator of cardiorespiratory function in lung resection for bronchial carcinoma

Introduction: BODE index includes FEV1 and 6 minutes walk test, and, according to it, BODE index could be included in selection of patients undergone lung resection for bronchial carcinoma. **Hypothesis:** Lung resection no less then lobectomy will significantly increase BODE index in patients with bronchial carcinoma. **Materials and methods:** One hundred patients underwent spirometry and 6-minutes walk test, scoring of mMRC and BMI and scoring of BODE index during patient preparation before surgery and on control survey one month after surgery. **Results**: Statistical analysis of collected data confirmed the hypothesis ($p<0,001$). 11% of patients belonging to the best prognostic BODE index quartile before surgery, changed the belonging quartile of BODE index after surgery, and, according to that, possibly, their prognosis. There were no patients in 3rd and 4th quartile before surgery. 5% of patients found themselves in these groups after surgery. **Discusion:** Although a composite score rather then a single test, the BODE index could play a role in assessing the risk for COPD patients undergoing lung resection for bronchial cancer.

Keywords: BODE index, Carcinoma, Bronchogenic, Pulmonary Surgical Procedure, Spirometry, Exercise Test, 6-minutes walk test, FEV1

10. POPIS LITERATURE

1. Weinberger SE. Preoperative evaluation for lung resection. U: UpToDate, King TE, Finlay G ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate;2018 [pristupljeno 14.06.2019.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
2. Baue AE. Chest wall, pleura, lungs and diaphragm. U: Davis JH ur: Clinical surgery. St. Louis etc: The C.V. Mosby Company; 1987. Str. 1190-272.
3. Graham EA, Singer JJ. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. JAMA. 1933;101:137.
4. Nakahara K, Monden Y, Ohno K, Miyoshi S, Maeda H, Kawashima Y. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. Ann Thorac Surg. 1985;39(3):260-5.
5. Boyden EA. A critique of the international nomenclature on bronchopulmonary segments. Diseases of the chest. 1953;23(3):266-9.
6. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2018;7(3):220-33. doi: 10.21037/tler.2018.05.06
7. McElnay P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. J Thorac Dis. 2014;6(2):224-7. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.26
8. Slinger PD, Johnston MR. Preoperative evaluation of the thoracic surgery patient. U: Kaplan JA, Slinger PD, ur. Thoracic anesthesia. 3. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone. An Imprint of Elsevier; 2003. Str.1-23.
9. British Thoracic Society and the Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax. 2001;56:89-108. doi: 10.1136/thorax.56.2.89

10. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest. 1997;111(6):1710-7. doi: 10.1378/chest.111.6.1710
11. Ng CSH, MacDonald JK, Gilbert S, Khan AZ, Kim YT, Louie BE, i sur. Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis. Innovations (Phila). 2019;14(2):90-116. doi: 10.1177/1556984519837027.
12. Kopec SE, Irwin RS, Umali-Torres CB, Balikian JP, Conlan AA. The postpneumonectomy state. Chest. 1998;114:1158-84. doi:10.1378/chest.114.4.1158
13. Slinger PD, Johnston MR. Preoperative assessment for pulmonary resection. J Cardiothor Vasc An. 2000;14:202-11.
14. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013;143(5):166-90. doi:10.1378/chest.12-2395
15. Majerić-Kogler V, Karadža V. Anestezija u torakalnoj kirurgiji. U: Jukić M, ur. Klinička anesteziologija. Zagreb : Medicinska naklada; 2005. Str. 605-27.
16. Culver BH. Preoperative assessment of the thoracic surgery patient: pulmonary function testing. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2001;13:92.
17. Richardson J, Sabanathan S, Shah R. Post-thoracotomy spirometric lung function: the effect of analgesia. A review. J Cardiovasc Surg 1999;40(3):445-56.
18. Sawabata N, Nagayasu T, Kadota Y, Goto T, Horio H, Mori T, i sur. Risk assessment of lung resection for lung cancer according to pulmonary function: republication of systematic review and proposals by guideline committee of the Japanese Association for Chest Surgery 2014. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2015;63(1):14-211. doi: 10.1007/s11748-014-0475-x

19. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, i sur. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J. 2009;34:17-41. doi: 10.1183/09031936.00184308

20. Matsubara Y, Takeda S, Mashimo T. Risk stratification for lung cancer surgery: impact of induction therapy and extended resection. Chest. 2005;128(5):3519-25. doi: 10.1378/chest.128.5.3519

21. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, i sur. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Repost. GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557-82. doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.001

22. Shireen M, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: a review of the 2018 GOLD report. Mayo Clin Proc. 2018;93(10):1488-502. doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026

23. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, i sur. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2004;350:1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322

24. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1256-76. doi: 10.1164/ajrccm.163.5.2101039

25. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective lingitudinal cohort study. Lancet. 2007;370(9589):758-64. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61379-8
26. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. Respir Med. 2010;104(6):773-9. doi:10.1016/j.rmed.2009.12.017
27. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors and prevention. COPD. 2010;7(5):375-82. doi:10.3109/15412555.2010.510160
28. Wang W, Dou S, Dong W, Xie M, Cui L, Zheng C i sur. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: form a perspective on disease heterogencity. Int. J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3767-76. doi: 10.2147/COPD.S168048
29. Lin H, Lu Y, Lin L, Meng K, Fan J. Does chronic obstructive pulmonary disease relate to poor prognosis in patients with lung cancer?: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(11):e14837. doi: 10.1097/MD.0000000000014837
30. Hu XL, Xu ST, Wang XC, Hou DN, Dhen CC, Yang D i sur. Status of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and its clinicopathological features in patients undergoing lung cancer surgery: a cross-sectional study od 3,006 cases. J Thorac Dis. 2018;10(4):2403-11. doi: 10.21037/jtd.2018.03.165
31. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A i sur. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP
32. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P i sur. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:532-55. doi:10.1164/rccm.200703-456SO

33. Guder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP i sur. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". Respir Res 2012; 13(1): 13. doi:10.1186/1465-9921-13-13.

34. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Martinez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I i sur. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. The Lancet Respiratory medicine 2015; 3(6): 443-50. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00157-5.

35. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. BMC Pulm Med. 2014; 14: 163. doi: 10.1186/1471-2466-14-163

36. Kim J, Yoon HI, Oh YM, Lim SY, Lee JH, Kim TH i sur. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 1819-27. doi: 10.2147/COPD.S87766.

37. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S i sur. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE index. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(12):1189-95. doi:10.1164/rccm.200902-0271OC

38. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agusti aG i sur. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and ADO index. Lancet. 2009;374:704-11. doi:10.1016/S0140-6736(09)61301-5

39. de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ i sur. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. Thorax. 2014;69(9):799-804. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205770
40. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committeee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). BMJ. 1960;2:1662.
41. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581-6. doi:10.1136/thx.54.7.581
42. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002;121(5):1434-40. doi: 10.1378/chest.121.5.1434
43. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive in mortality in COPD. Prim Care Respir J. 2012;21(3):295-301. doi: 10.4104/pcrj.2012.00054
44. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009;34(3): 648–54. doi: 10.1183/09031936.00102509
45. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V i sur. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmnary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:155-61. doi:10.1164/rccm.201201-0034OC
46. Gaensler EA, Cugell DW, Lindgren I, Verstraeten JM, Smith SS, Strieder JW. The role of pulmonary insufficiency in mortality and invalidism following surgery for pulmonary tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1955;29:163-87.

47. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman, JA, Bozkurt B, i sur. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130:278–333. doi:10.1161/CIR.0000000000000106
48. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF i sur. Derivation and prospective validation of simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043-9.
49. Ferguson MK, Saha-Chaudhuri P, Mitchell JD, Varela G, Brunelli A. Prediction of major cardiovascular events after lung resection using a modified scoring system. Ann Thorac Surg. 2014;97(4):1135-40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.032
50. Van Nostrand D, Kjelsberg MO, Humphrey EW. Preresectional evaluation of risk from pneumonectomy. Surg Gynecol Obstet. 1968;127:306-12.
51. Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, Castle JR, Wynne JW. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. Am Rev Respir Dis. 1975;111:379-87. doi:10.1164/arrd.1975.111.4.379
52. Keagy BA, Schorlemmer GR, Murray GF, Starek PJ, Wilcox BR. Correlation of preoperative pulmonary function testing with clinical course in patients after pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 1983;36:253-7.
53. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, i sur. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. Am Rev Resp Dis. 1989;139:902-10. doi:10.1164/ajrccm/139.4.902

54. Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. Chest. 1974;66:13-6. doi:10.1378/chest.66.1.13

55. Ladurie ML, Ranson-Bitker B. Uncertainties in the expected value for forced expiratory volume in 1 second after surgery. Chest. 1986;90:222-8. doi:10.1378/chest.90.2.222

56. Mazzone P. Preoperative evaluation of the lung resection candidate. Cleve Clin J Med. 2012;79(Electronic Suppl 1):eS17. doi:10.3949/ccjm.79.s2.04

57. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. Chest. 2003;123:2096. doi:10.1378/chest.123.6.2096

58. Zhang R, Lee SM, Wigfield C, Vigneswaran WT, Ferguson MK.Lung function predicts pulmonary complications regardless of the surgical approach. Ann Thorac Surg. 2015;99:1761. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.01.030

59. Linden PA, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Lukanich J, Mentzer S, i sur. Lung resection in patients with preoperative FEV1 < 35% predicted. Chest. 2005;127:1984. doi: 10.1378/chest.127.6.1984

60. Miller JI. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105:347.

61. Wyser C, Stulz P, Soler M, Tamm M, Müller-Brand J, Habicht J, i sur. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1450. doi: 10.1164/ajrccm.159.5.9809107

62. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. Clin Chest Med. 2002;23:159.

63. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Grädel E, Skarvan K, i sur. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:1472. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735602

64. Villani F, De Maria P, Busia A. Exercise testing as a predictor of surgical risk after pneumonectomy for bronchogenic carcinoma. Respir Med. 2003;97:1296.

65. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, i sur. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. Chest. 2005;127:1159. doi: 10.1378/chest.127.4.1159

66. Tris GM. Preoperative evaluation of pulmonary function. Validity, indications and benefits. Am Rev Respir Dis. 1979;119:293-310. doi: 10.1164/arrd.1979.119.2.293

67. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, i sur. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. Chest. 2009;135:1260. doi: 10.1378/chest.08-2059

68. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. N Engl J. 1999:340(12):937-44. doi: 10.1056/NEJM199903253401207

69. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection. Chest. 1995;108:68-72. doi: 10.1378/chest.108.1.68

70. Bobbio A, Chetta A, Internullo E, Ampollini L, Carbognani P, Bettati S, i sur. Exercise capacity assessment in patients undergoing lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35(3):419-22. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.11.004

71. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, i sur. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. J Thoracic Cardiovasc Surg. 1988;96:894-900.

72. Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. Am Rev Respir Dis. 1984;129:730-4. doi: 10.1164/arrd.1984.129.5.730

73. Batra V, Kane G, Weibel S. Preoperative evaluation of parients with lung cancer undergoing thoracic surgery. Clin Pulm Med. 2002;9(1):46-52.

74. Choi H, Mazzone P. Preoperative evaluation of the patient with lung cancer being considered for lung resection. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28(1):18-25. doi: 10.1097/ACO.0000000000000149

75. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:161. doi: 10.1378/chest.07-1359

76. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest. 2003;123:105-14. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.105s

77. Brunelli A, Xiume F, Refai M, Salati M, Marasco R, Sciarra V, I sur. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection. Chest. 2007;131:141-7. doi: 10.1378/chest.06-1345

78. Olsen GN, Bolton JW, Weinman DS, Hornung CA. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection; two years experience. Chest. 1991;99:587.

79. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Novoa N , Refai M , Jimenez MF, i sur. Measured FEV1 in the first postoperative day, and not ppoFEV1, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31:518-21. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.036

80. Varela G, Brunelli A, Rocco G, Marasco R, Jiménez MF, Sciarra V, i sur. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30:644-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.07.001

81. Brunelli A, Pompili C, Salati M. Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates. Monaldi Arch Chest Dis. 2010;73:72-8.

82. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. Chest. 1992;102:1774-9. doi: 10.1378/chest.102.6.1774

83. Win T, Jackson A, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, Munday H, i sur. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26:1216-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.07.036

84. Bolliger CT, Guckel C, Engel H, Stohr S, Wyser CP, Schoetzau A i sur. Prediction of functional reserves after lung resection: comparison between quantitative computed tomography, scintigraphy, and anatomy. Respiration. 2002;69(6):482-9. doi: 10.1159 /000066474

85. Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory function, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. Trans Med Soc Lond. 1846;29:137.

86. Gaensler EA. Analysis of the ventilatory defect by timed vital capacity measurements. Am Rev Tuberculosis. 1951;64:256-78.

87. Hancox B, Whyte K. Pocket guide to lung function tests. Sydney etc: The McGraw-Hill Companies Inc; 2001.

88. Boushy SF, Bilig DM, North LB, Helgason AH. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. Chest. 1971,59:383. doi:10.1378/chest.59.4.383

89. Colman NC, Schraufnagel DE, Rivington RN, Pardy RL. Exercise testing in evaluation of patients for lung resection. Am Rev Respir Dis. 1982;125:604-6. doi: 10.1164/arrd.1982.125.5.604

90. Keagy BA, Lores ME, Starek PJ, Murray GF, Lucas CL, Wilcox BR. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. Ann Thorac Surg. 1985;40:349.

91. Boysen PG, Block AJ, Moulder PV. Relationship between preoperative pulmonary function tests and complications after thoracotomy. Surg Gynecol Obstet. 1981;152(6):813-5.

92. Miller JI, Grossman GD, Hatcher CR. Pulmonary function test criteria for operability and pulmonary resection. Surg Gynecol Obstet. 1981;153(6):893-5.

93. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey JG, Spiliopoulos A, Ellenberger C i sur. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. Ann Thorac Surg. 2006;81(5):1830-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.048.

94. Iwasaki A, Shirakusa T, Enatsu S, Maekawa S, Yoshida Y, Yoshinaga Y. Surgical treatment for lung cancer with COPD based on the Global initiative for chronic

obstructive lung disease (GOLD). Thorac Cardiovasc Surg. 2005;53(3):162-7. doi: 10.1055/s-2005-837631

95. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR Jr, Harpole DH, D'Amico TA i sur. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. Ann Thorac Surg. 2010;89(4):1044-51. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.12.065.
96. Ferguson MK, Siddique J, Karrison T. Modeling major lung resection outcomes using classification trees and multiple imputation techniques. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(5):1085-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.07.037
97. Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T, Hirai K, Mikami I, Okada D i sur. Surgical treatment for lung cancer patients with poor pulmonary function. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2005;11(2):87-92.
98. Magdeleinat P, Seguin A, Alifano M, Boubia S, Regnard JF. Early and long-term results of lung resection for non-small-cell lung cancer in patients with severe ventilatory impairment. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(6):1099-105. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.01.034
99. Garzon JC, Ng CS, Sihoe AD, Manlulu AV, Wong RH, Lee TW i sur. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function. Ann Thorac Surg. 2006;81(6):1996-2003. doi: 10.1016/j.atroracsur.2006.01.038.
100. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, Yasafuku K, Motohashi S, Yoshida S i sur. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Thorac Surg. 2003;76(2):356-61.
101. Carretta A, Zannini P, Puglisi A, Chiesa G, Vanzulli A, Bianchi A i sur.Improvement of pulmonary function after lobectomy for non-small cell lung cancer in emphysematous

patients. Eur J Cardiothorac Surg. 1999;15(5):602-7. doi: 10.1016/s1010-7940(99)00062-7

102. Korst RJ, Ginsberg RJ, Ailawadi M, Bains MS, Downey RJ Jr, Rusch VW i sur. Lobectomy improves ventilatory function in selected patients with severe COPD. Ann Thorac Surg. 1998;66(3):898-902.

103. Cander L. Physiologic assessment and management of the preoperative patient with pulmonary emphysema. Am J Cardiol. 1963;12:324-6.

104. Wang J, Olak J, Ferguson MK. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(3):581-6.

105. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. Ann Thorac Surg. 2008;85(4):1158-64. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.12.071

106. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH i sur. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. J Surg Oncol. 2009;100:703. doi:10.1002/jso.21407.

107. Weisman IM. Cardiopulmonary exercise testing in the preoperative assessment for lung resection surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2001;13(2):116-25.

108. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:521-6. doi: 10.2147/COPD.S24420

109. Brunelli A, Refai M, Xiume F, Salati M, Sciarra V, Socci L i sur. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary

complications, mortality, and cost after major lung resection. Ann Thoracic Surg. 2008;86 (1):240-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.025

110. Nikolić I, Majerić-Kogler V, Plavec D, Maloca I, Slobodnjak Z. Stairs climbing test with pulse oximetry as predictor of early postoperative complications in functionally impaired patients with lung cancer and elective lung surgery: prospective trial of consecutive series of patients. Croat Med J. 2008;49(1):50-7. doi:10.3325/cmj.2008.1.50

111. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, Borri A, Salati M, Marasco RD i sur. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(3):367-72. doi:10.1016/j.ejcts.2004.11.012

112. Brunelli A, Monteverde M, Refai M, Fianchini A. Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. Ann Thorac Surg. 2004;77(1):266-70.

113. Win T, Jackson A, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, Munday H i sur. Relationship of shuttle walk test and lung cancer surgical outcome. Eur J Cardiothorac Surg. 2004;26(6):1216-9. doi:10.1016/j.ejcts.2004.07.036

114. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D i sur. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J 2014; 44:1428. doi:10.1183/09031936.00150314

115. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandes NA, Mitchell KE, Hill CJ, i sur. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014;44:1447-78. doi:10.1183/09031936.00150414

116. Benzo RP, Sciurba FC. Oxygen consumption, shuttle walking test and the evaluation of lung resection. Respiration. 2010;80(1):19-23. doi:10.1159/000235543

117. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. JAMA. 1968;203(3):201-4.

118. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. Br Med J. 1976;1(6013):822-3. doi:10.1136/bmj.1.6013.822

119. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L.The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. Chest. 1995;108:452-9. Doi:10.1378/chest.108.2.452.

120. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J. 2004;23(1):28-33.

121. American Thoracic Society. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7. doi: 10.1164/rccm.166/1/111

122. Carter R, Holiday DB, Stocks J, Grothues C, Tiep B. Predicting oxygen uptake for men and women with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(8):1158-64.

123. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, Barter C. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:947-55. doi: 10.1164/ajrccm.150.4.7921468

124. Bagg LR. The 12-min walking distance; its use in the preoperative assessment of patients with bronchial carcinoma before lung resection. Respiration. 1984:46:342-5. doi:10.1159/000194711

125. Epstein SK, Faling LJ, Daly BD, Celli BR. Predicting complications after pulmonary resection. Preoperative exercise testing vs a multifactorial cardiopulmonary risk index. Chest. 1993;104(3):694-700. doi: 10.1378/chest.104.3.694

126. Birim O, Kappetein AP, Goorden T, van Klaveren RJ, Bogers AJ. Proper treatment selection may improve survival in patients with clinical early-stage nonsmall cell lung cell cancer. Ann Thorac Surg. 2005;80(3):1021-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.072

127. Melendez JA, Barrera R. Predictive respiratory complication quotient predicts pulmonary complications in thoracic surgical patients (published correction appears in Ann Thorac Surg. 1998;6(6):2164). Ann Thorac Surg. 1998;66(1):220-4.

128. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudional studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

129. Wang CY, Lin YS, Tzao C, Lee HC, Huang MH, Hsu WH, i sur. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;43:877-81. doi:10.1016/j.ejcts.2007.09.008

130. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of calssifying initial comorbidities in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chron Dis. 1974;27:387-404.

131. Brunelli A, Fianchini A, Gesuita R, Carle F. POSSUM scoring system as an instrument of audit in lung resection surgery. Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity. Ann Thorac Surg. 1999;67(2):329-31.

132. Ferguson MK, Durkin AE. A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;23(1):35-42. doi:10.1016/s1010-7940(02)00675-9

133. Berrisford R, Brunelli A, Rocco G, Treasure T, Utley M. Audit and guidelines committee of European Society of Thoracic Surgeons; European Association of Cardiothoracic

Surgeons. The European Thoracic Surgery Database project: modelling the risk of in-hospital death following lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;28(2):306-11. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.03.047

134. Kozower BD, Sheng SB, O'Brian SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR i sur. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. Ann Thorac Surg. 2010;90(3):875-81. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.115

135. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M i sur. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133(2):325-32. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.09.020

136. Harpole DH Jr, DeCamp MM Jr, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG I sur. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resecton. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:969-79. doi:10.1016/S0022-5223(99)70378-8

137. Dripps RD. New classification of physical status. Anesthesiol. 1963;24:111.

138. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg. 1991;78(3):355-60.

139. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Moratility and morbidity. Br J Surg. 1998;85(9):1217-20. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00840.x

140. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. Indian J Anaesth. 2011;55(2):111-5.doi: 10.4103/0019-5049.7987

141. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Soler M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. Chest. 1995;108:341 doi:10.1378/chest.108.2.341

142. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003;348:2059.

143. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn MB, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. BMJ. 1959;2:257. doi: 10.1136/bmj.2.5147.257

144. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis. 1991;144(5):1202-18. doi: 10.1164/ajrccm/144.5.1202

145. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. Eur Respir J. 2005;26(4):630-6.doi:10.1183/09031936.05.00045505

146. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A i sur. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:1326-34. doi:10.1164/rccm.200510-1677OC

147. Marin JM, Cote CG, Diaz O, Lisboa C, Casanova C, Lopez MV i sur. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. Respir Med. 2011;105:916-21. doi:10.1016/j.rmed.2011.01.007

148. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, i sur. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(9):1015-21. doi: 10.1164/rccm.201105-0831OC

149. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R, Murray S, Curtis JL i sur. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(5):491-9. doi:10.1164/rccm.200709-1383OC

150. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009;103(5):692-9. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.005

151. Roberts MH, Mapel DW, Bruse S, Petersen H, Nyunoya T. Development of modified BODE index as a mortality risk measure among older adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. Am J Epidemiol. 2013;178(7):1150-60. doi: 10.1093/aje/kwt087

152. Sferrazza Papa GF, Battaglia S, Solidoro P. Novelties in COPD prognosis: evolution of survival indexes. Minerva Med. 2015;106(2):9-16.

153. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. Chest. 2006;129:873-8. doi: 10.1378/chest.129.4.873

154. Celli BR. Change in the BODE index reflects disease modification in COPD: lessons from Lung Volume Reduction Surgery. Chest. 2006;129:835-6. doi: https://doi.org/10.1378/chest.129.4.835

155. Reed RM, Cabral HJ, Dransfield MT, Eberlein M, Merlo CA, Mulligan MJ, i sur. Survival of lung transplant candidates with COPD: BODE Score reconsidered. Chest. 2018;153(3):697-701. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.008.

156. Diamond J, Kotloff RM. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: special considerations. Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(2):115-22. Doi:10.1055/s-0030-1249108

157. Siddiqui FM, Diamond JM. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: past, present, and future directions. Curr Opin Pulm Med. 2018;24(2):199-204. doi: 10.1097/MCP.0000000000000452

158. Fessler HE, Scharf SM, Permutt S. Improvement in spirometry following Lung Volume Reduction Surgery. Application of a physiologic model. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:34-40. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2101149

159. Cote CG, Celli BR. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol Alergol Pol. 2009; 77:305-13.

160. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. Lung Cancer. 2015;90:121-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.08.017

161. Brunelli A, Refai M, Salati M, Xiume F, Sabbatini A. Predicted versus observed FEV1 and DLCO after major lung resection: a prospective evaluation at different postoperative periods. Ann Thorac Surg. 2007;83:1134-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.11.062

162. Furrer M, Rechsteiner R, Eigenmann V, Signer C, Althaus U, Ris HB. Thoracotomy and thoracoscopy: postoperative pulmonary function, pain and chest wall complaints. Eur J Cardiothorac Surg. 1997;12(1):82-7. doi: 10.1016/s1010-7940(97)00105-x

163. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Tamm M, Wyser C. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. Eur Respir J. 1996;9:415-21. doi: 10.1183/09031936.96.09030415

164. Veneskoski T, Sivijarvi ARA, Muittari A. Effect of lung resection on regional lung function assessed by ^{133}Xe radiospirometry. Lung. 1982;160:45-55.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Vjekoslav Karadža

Od 2019. odjelni liječnik Klinike za torakalnu kirurgiju Jordanovac kao specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja i subspecijalist intenzivne medicine

2019. subspecijalist intenzivne medicine

2004 - 2009. Naslovni asistent pri Katedri za anesteziologiju i reanimatologiju Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2004. instruktorski kandidat ERC-a (European Resuscitation Council)

2003 - 2019. odjelni liječnik Klinike za torakalnu kirurgiju Jordanovac kao specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja

1. rujna 2003. specijalistički ispit iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja

2002. program edukacije tutora pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u suradnji s Harvard Medical International

1999 - 2003. specijalizacija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja za Kliniku za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb

1998 - 1999. liječnik hitne medicinske pomoći u Ivancu, Varaždinska županija

30. travnja 1998. državni ispit

1996 - 1998. pripravnički staž

23. ožujka 1996. diploma Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu - doktor medicine

1991 - 1995. demonstrator u Učionici vještina pri Katedri za anesteziologiju i reanimatologiju Medicinskog fakulteta

1988 - 1996. dodiplomski studij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

1976 - 1988. osnovna škola i srednja škola u Zagrebu

21. lipnja 1969. rođen u Banja Luci, Bosna i Hercegovina, po narodnosti Hrvat, roditelji Jerolim Karadža i Ilse Karadža rođena Scheinost

Članstvo:

Hrvatska liječnička komora (HLK)

Hrvatski liječnički zbor (HLZ)

Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu (HDARIM)

Hrvatsko društvo intenzivne medicine (HDIM)

European Society of Anaesthesiology (ESA)