

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 20.05.2021. godine, broj 9700/14, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje uloge radiološkog nalaza u modifikaciji hirurškog lečenja cističnih tumora pankreasa“

kandidata dr Vladimira Đorđevića, zaposlenog na Prvoj hirurškoj klinici, Kliničkog centra Srbije. Mentor je prof. dr Dejan Radenković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Slavko Matić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivan Boričić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Jelena Kovač, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Srbislav Knežević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji
5. Prof. dr Mlađan Protić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Vladimira Đorđevića napisana je na ukupno 62 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 17 tabela i 12 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i tri priloga.

U **uvodu** su definisane i opisane cistične neoplazme pankreasa (CNP) uz prikaz glavnih CNP entiteta: intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme pankreasa (IPMN), mucinozne cistične neoplazme pankreasa (MCN), serozne cistične neoplazme pankreasa (SCN), solidne pseudopapilarne neoplazme pankreasa (SPN) i cistične neuroendokrine neoplazme pankreasa (cNET). Prikazane su histomorfološke i kliničke karakteristike ovih entiteta, indikacije za hiruršku resekciju, te opisane hirurške tehnike lečenja i preporuke za praćenje pacijenata. Na adekvatan način su detaljno opisani svi postojeći vodiči za dijagnostiku i lečenje ovih entiteta uz naglašavanje sličnosti i najznačajnijih razlika među različitim vodičima. Posebna pažnja data je revidiranom Fukuoka vodiču i poslednjem Evropskom vodiču čija je mere dijagnostičke tačnosti ispitane u okviru disertacije. Takođe, dat je prikaz i objašnjenja uloga najznačajnijih metoda koje se koriste u dijagnostici različitih oblika CNP.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od razumevanja mehanizama karcinogeneze cističnih tumora pankreasa i njihove uloge u izboru toka operativnog lečenja, te ispitivanju značaja radioloških i histopatoloških nalaza u proceni potrebe za hirurškom intervencijom. Takođe kao ciljevi rada navedeni su i definisanje ključnih tačaka za poboljšanje procedura lečenja, te definisanje najadekvatnije procedure lečenja CNP na osnovu zaključaka istraživanja i dostupne literature.

U poglavlju **materijal i metode** navodi se da je studija po svom tipu retrospektivno prospektivna, da je trajala od početka 2012. godine do decembra 2020. godine i da je sprovedena na Kliničkom centru Srbije. Opisani su kriterijumi za uključanje u studiju, kao i vrsta kliničkih informacija koja je sakupljena. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije i Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Dat je detaljan opis primenjenih dijagnostičkih metoda, kako radioloških, tako i histopatoloških. Prikupljeni podaci analizirani su primenom različitih statističkih analiza koje su navedene i ukratko objašnjene.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno uz davanje uporednog pregleda dobijenih rezultata u doktorskoj disertaciji sa detaljno pretraženom dostupnom literaturom u okviru problematike.

Zaključci daju sažet prikaz najvažnijih nalaza koji proističu iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 174 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Doktorska disertacija proverena je u softverskom paketu za detekciju plagijarizma *iThenticate* uz vrednost Similarity indexa 8%. Analizom generisanog izveštaja, Komisija je utvrdila da je procenat podudarnosti zanemarljiv i donela zaključak da je doktorska disertacija originalno autorsko delo.

C) Kratak opis postignutih rezultata

U studiju je bilo uključeno 106 pacijenata od kojih je 68 imalo potvrđenu dijagnozu IPNM-a, pri čemu je 73,5% imalo displaziju visokog stepena odnosno invazivni karcinom dok je kod preostalih pacijenata potvrđena displazija niskog stepena. Ukupno 25 pacijenata imalo je potvrđenu dijagnozu IPMN pomoćnog kanala (BD-IPMN). Displaziju visokog stepena odnosno invazivni karcinom imalo je nešto više od polovine pacijenata (52,0%), a prosečna starost pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN pomoćnog kanala iznosila bila je nešto niža (57,72 godina) od prosečne starosti pacijenata sa potvrđenom dijagnozom IPMN-a (60,79). Prosečna starost bila je najveća u grupi pacijenata sa potvrđenim cNET-om (70,50±0,7 godina), dok je najmanja bila u grupi pacijenata sa dijagnostikovanim SPN-om (32,00±12,73 godina).

Razmatranje dobijenih karakteristika pacijenata u odnosu na indikacije za resekciju IPMN-a prema Evropskom vodiču za cistične neoplazme pankreasa ukazale su da su se zastupljenost čvrste mase i žutice (kao apsolutne indikacije za resekciju), kao i prisustvo povišenog nivo serumskog CA 19-9 > 37 U/mL (kao relativne indikacije za resekciju) statistički značajno razlikovale između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena / invazivnim karcinomom. U subpopulaciji pacijenata sa BD-IPMN-om statistički značajna razlika uočena je za povišene nivoe serumskog CA 19-9 > 37 U/mL. Primenom Fukuoka vodiča uočeno je da se zastupljenost opstruktivne žutice kao obeležja visokog rizika, te zastupljenost nivoa serumskog CA 19-9 > 37 U/mL kao zabrinjavajuće karakteristike, statistički značajno razlikovala između pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena odnosno sa invazivnim karcinomom. Zastupljenost povišenog nivoa serumskog CA 19-9 se takođe statistički značajno razlikovala između

pacijenata sa displazijom niskog stepena i pacijenata sa displazijom visokog stepena/invazivnim karcinomom kada su posmatrani pacijenti sa IPMN pomoćnog kanala.

U okviru studije utvrđene su i mere dijagnostičke tačnosti Evropskog vodiča o indikacijama za resekciju i utvrđena je 82% senzitivnosti, 78,8% pozitivna prediktivna vrednost, 38,9% specifičnosti i 43,8% negativna prediktivna vrednost. Iste mere za subpopulaciju pacijenata sa IPMN-om pomoćnog kanala iznosile su: 84,6%, 64,7%, 50% i 75%, redom. Mere dijagnostičke tačnosti Fukuoka vodiča o indikacijama za resekciju IPMN-a iznosile su: 68,0%, 81,0%, 55,6% i 38,5%, redom. Dok su u subpopulaciji pacijenata sa IPMN-a pomoćnog kanala, te vrednosti bile: 61,5%, 72,7%, 75% i 64,3.

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi indikacija za resekciju prema kriterijumima Evropskih preporuka, kao značajni faktori prisustva displazije visokog stepena / invazivnog karcinoma identifikovani su: prisustvo solidne mase, žutice i CA 19-9 > 37 U/mL, dok su rezultati multivarijantne logističke regresione analize indikacija za resekciju prema kriterijumima Evropskih preporuka pokazali su da je CA 19-9 > 37 U/mL nezavisni faktor prisustva displazije visokog stepena odnosno invazivnog karcinoma. Primenom istih statističkih testova za analizu indikacija za resekciju Fukuoka kriterijuma, univarijantna logistička regresiona analiza ukazala je na prisustvo žutice i CA 19-9 > 37 U/mL kao značajne faktore prisustva displazije visokog stepena odnosno invazivnog. Rezultati multivarijantne logističke regresije indikacija za resekciju prema Fukuoka kriterijumima pokazali su da su opstruktivna žutica i CA 19-9 > 37 U/mL značajni prediktivni faktori prisustva displazije visokog stepena odnosno invazivnog karcinoma.

Rezultati ove studije ukazuju da su dijagnostičke mogućnosti novog Evropskog vodiča baziranog na dokazima i revidiranog Fukuoka vodiča za identifikovanje IPMN-a visokog stepena displazije odnosno invazivog karcinoma uporedljive.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Donošenje odluka o lečenju IPMN-a predstavlja izazov (Casadei i sar., 2018), budući da je hirurška intervencija jedini kauzalni tretman malignog IPMN. Ovaj tip cistične neoplazme pankreasa smatra se premalignom lezijom, pa je potrebno pokušati predvideti rizik od maligne progresije, pratiti pacijenta, a u nekim slučajevima sprovesti i hiruršku resekciju. Srednja učestalost nastanka maligniteta kod MD-IPMN je približno 60-100%, dok kod BD-

IPMN iznosi 25% (Tanaka i sar., 2012). Ova doktorska disertacija pokazala je da je učestalost maligniteta kod MD-IPMN 73%, dok je procenat maligniteta kod BD-IPMN bio 52%.

U ovoj doktorskoj disertaciji praćene dijagnostičke performanse revidiranog Fukuoka vodiča (2017) i Evropskog vodiča za upravljanjem IPMN-om (2018). Studija sprovedena u okviru ove doktorske disertacije pokazala je da među apsolutnim indikacijama koje definiše Evropski vodič (Del Chiaro i sar., 2018), prisustvo žutice i solidne mase mogu smatrati prediktorima IPMN sa displazijom visokog stepena ili progresije do invazivnog karcinoma. Ove opservacije u saglasnosti su sa literaturnim podacima (Buscail i sar., 2019; Pisano i sar., 2020; Sperti i sar., 2020). Iako novi kriterijumi definisani od strane Evropskog vodiča kao relativna indikacija za resekciju, ovom doktorskom disertacijom su potvrđeni povećani serumski nivoi CA 19-9 kao prediktori prisustva displazije visokog stepena i invazivnog karcinoma. Značaj ovog parametra kao prediktivnog faktora u lečenju IPMN ispitan i u preglednom radu Heckler i saradnika (2018). koji prednost daje žutici s obzirom na najvišu izračunatu pozitivnu prediktivnu vrednost od 82%, te parametru CA 19-9. Upravo je korišćenje laboratorijskih parametara, poput nivoa CA 19-9 u serumu, kao indikacije za resekciju, jedna od glavnih razlika između Evropskih i drugih vodiča u upotrebi, a rezultati ove doktorske disertacije potvrđuju upotrebu ovog parametra.

Ispitivanjem kriterijuma koje daje Fukuoka vodič, utvrđena je viša senzitivnost u odnosu na specifičnost, kao i da su obeležja visokog rizika sposobna da identifikuju pacijente sa displazijom visokog stepena i invazivnim karcinomom, posebno u grupi BD-IPMN. Među ovim parametrima, prisustvo opstruktivne žutice pokazalo se kao naročito dobar pokazatelj. Značaj upravo ovog parametra potvrdila je i studija sprovedena na 230 pacijenata sa IPMN koji su imali hiruršku resekciju (Han i sar., 2016) i koja je upravo opstruktivnu žuticu zajedno sa bolom u stomaku i dijametrom glavnog pankreasnog kanala većim od 10 mm identifikovala kao kliničku varijablu na osnovu koje se može predvideti prisustvo maligniteta. Povišeni nivoi CA 19-9 nivoi su još jednom identifikovani kao nezavisni parametar invazivnog IPMN-što je u skladu sa drugim studijama koje su razmatrale Fukuoka vodič i identifikovale veličinu ciste iznad 3 cm, prisustvo zidnih nodusa, CA 19-9 viši od 37 U/mL, godine starosti i pol kao parametre koji ispoljavaju statističku značajnu prediktivnu sposobnost za malignitet (Jang i sar., 2014; Ohtsuka i sar., 2014).

Studija čiji je cilj bio takođe da ispita i uporedi revidirani Fukuoka vodič iz 2017. i novi Evropski vodič iz 2018. godine (Crippa i sar., 2021) utvrdila je da Evropski vodič ima

veću senzitivnost u odnosu na Fukuoka vodič, ali nižu pozitivnu prediktivnu vrednost i specifičnost što je u skladu sa rezultatima ove doktorske disertacije.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Vladimir Đorđević, Nikica Grubor, Jelena Đokić Kovač, Marjan Micev, Nataša Milić, Đorđe Knežević, Pavle Gregorić, Željko Laušević, Mirko Kerkez, Srbislav Knežević, Dejan Radenković. **Comparison of Preoperative Evaluation with the Pathological Report in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Single-Center Experience.** Journal of Clinical Medicine 2021, 10(4), 678; <https://doi.org/10.3390/jcm10040678>

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje uloge radiološkog nalaza u modifikaciji hirurškog lečenja cističnih tumora pankreasa“ kandidata dr Vladimira Đorđevića prvo je ovakvo istraživanje u našoj zemlji, i kao takvo predstavlja originalni naučni doprinos kada je u pitanju problematika dijagnostike i lečenja cističnih tumora pankreasa. Rezultate ove studije ukazali su na uporedljivost dijagnostičkih mogućnosti novog Evropskog vodiča baziranog na dokazima i revidiranog Fukuoka vodiča za identifikovanje IPMN-a visokog stepena displazije i invazivnog karcinoma. Utvrđena je viša senzitivnost Evropskog vodiča u odnosu na Fukuoka vodič, ali i niža pozitivna prediktivna vrednost i specifičnost i viša negativna prediktivna vrednost. I apsolutne i relativne indikacije Evropskog vodiča za resekciju IPMN pokazale su statističku značajnu razliku između slučajeva niskog stepena displazije i slučajeva visokog stepena displazije i invazivnog karcinoma, pri čemu su se apsolutne indikacije pokazale kao pouzdanije. Sa druge strane posmatrajući Fukuoka vodič, obeležja visokog rizika su se pokazala pouzdanijim nego zabrinjavajuće karakteristike pri identifikovanju slučajeva displazija visokog stepena odnosno slučajeva invazivnog karcinoma. Utvrđeno je da su povišeni serumski nivoi CA 19-9 najznačajnija relativna indikacija za resekciju svih tipova IPMN-a. Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju i na neophodnost preispitivanja trenutnih vodiča kako bi se omogućilo tačnije predviđanje maligniteta u IPMN-u.

Detaljnim pregledom doktorske disertacije, Komisija je utvrdila da je ova doktorska disertacija je urađena saglasno svim principima naučnog istraživanja, uz originalni i pažljivo odabran naučni pristup. Disertacija sadrži sve glavne elemente. Ciljevi su bili precizno definisani, a korišćena metodologija rada je bila savremena i u skladu sa definisanim i

postavljenim ciljevima. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani, tumačeni i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i sveobuhvatni zaključci u skladu sa definisanim ciljevima.

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

U Beogradu, 15.06.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Slavko Matić

Prof. dr Ivan Boričić

Doc. dr Jelena Kovač

Prof. dr Srbislav Knežević

Prof. dr Mlađan Protić

Mentor:

Prof. dr Dejan Radenković
