

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.09.2023. godine, broj 14/XVI-1/3-AF, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj COVID-19 pandemije na ishod transarterijske hemoembolizacije kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom“

kandidata dr Aleksandra Filipovića, zaposlenog u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentori su: Prof. dr Dragan Mašulović i Doc.dr Danijel Galun.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Sagić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ruža Stević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Viktor Till, profesor Medicinskog fakulteta 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Aleksandra Filipovića napisana je na ukupno 87 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno sedamnaest tabela, dvanaest grafikona i trinaest slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisani aktuelni dijagnostički i terapijski algoritmi za lečenje bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom, rizik od COVID-19 infekcije kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom (HCC-om) i nove preporuke za lečenje bolesnika sa HCC-om tokom pandemije COVID-19. Na adekvatan način u potpunosti je opisano interventno radiološko lečenje HCC-a metodom transarterijske hemoembolizacije (TACE) uključujući:

dijagnostiku, indikacije, preproceduralnu pripremu, interventno radiološku tehniku kao i postproceduralni ishod.

Prikazan je i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za lečenje bolesnika sa HCC-om u uslovima pre pandemije. Imajući u vidu da su pandemijom redukovane terapijske opcije za lečenje bolesnika sa HCC-om, a da ujedno postoji i neophodnost smanjenja rizika od zaražavanja SARS-CoV-2 virusom, prikazani su i predlozi odstupanja od standarda u lečenju.

Ciljevi rada su precizno definisani. Osnovni cilj bio je da se utvrdi uticaj COVID-19 pandemije na ishod transarterijskih hemoembolizacija kod bolesnika sa HCC-om, kako bi se validirale aktuelne preporuke za bezbednu primenu ovih procedura tokom pandemije. Sastoji se od poređenja ishoda transarterijskih hemoembolizacija primenjenih u lečenju bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom tokom pandemije COVID-19 sa ishodima transarterijskih hemoembolizacija kod bolesnika sa HCC-om koji su lečeni u periodu pre pandemije. Takođe kao cilj rada navedeno je i utvrđivanje prognostičkih parametara koji su u korelaciji sa dužinom preživljavanja bolesnika lečenih transarterijskom hemoembolizacijom.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da je kohortna retrospektivno/prospektivna studija sprovedena u Klinici za digestivnu hirurgiju i Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Ciljna populacija ovog istraživanja su bili bolesnici sa hepatocelularnim karcinomom koji su hospitalizovani u Klinici za Digestivnu hirurgiju, UKCS-a i upućeni u Centar za radiologiju radi izvođenja TACE procedure. Podaci su retrospektivno analizirani iz prospektivno održavane baze podataka bolesnika lečenih TACE procedurom u Klinici za digestivnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, Odeljenje za hepato-bilio-pankreasnu hirurgiju. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

Prednost ovakvog istraživanja je što je potpuno neinvazivno. Studija je opservaciona i ne podrazumeva dodatne intervencije na bolesnicima niti modifikacije standardne tehnike izvođenja transarterijske hemoembolizacije tokom izvođenja studije, već postproceduralnu evaluaciju faktora koji mogu imati uticaj na dužinu preživljavanja kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom koji su lečeni transarterijskom hemoembolizacijom.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 116 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Zbog rizika od infekcije virusom COVID-19 kod bolesnika sa HCC-om i alokacije zdravstvenih resursa pandemija je usloвила modifikaciju pristupa u lečenju bolesnika sa HCC-om. Epidemiološke mere uvedene sa ciljem sprečavanja širenja COVID-19 infekcije rezultirale su odlaganjem lečenja bolesnika sa HCC-om. Broj elektivnih operacija je redukovan te su bolesnici sa hepatocelularnim karcinomom najčešće lečeni primenom lokoregionalne terapije. Transarterijska hemoembolizacija (TACE) je najčešće korišćena metoda lokoregionalnog tretmana bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom. Jedan od razloga za primenu ove metode je to što se ona može koristiti i kao „bridžing terapija“ za bolesnike koji su kandidati za operativni tretman, a da su pri tom bolesnici izloženi manjem riziku od COVID-19 infekcije u zdravstvenim ustanovama. U pojedinim slučajevima TACE je bio i definitivni tretman. Prosečno vreme čekanja na TACE proceduru bilo je statistički značajno duže kod pacijenata lečenih tokom pandemije u odnosu na grupu pacijenata lečenih pre pandemije, ali nije potvrđena korelacija prosečnog vremena čekanja na TACE sa smrtnim ishodom što se može objasniti relativno prihvatljivim vremenom čekanja na TACE proceduru (vreme od uspostavljanja dijagnoze HCC-a do TACE tretmana tokom studije bilo je $28,39 \pm 8,39$ dana tj. nije dostignuta granična vrednost od 90 dana). Imajući u vidu imunokompromitovani status ove grupe onkoloških bolesnika neophodno je sprovesti lečenje hepatocelularnog karcinoma uz redukciju rizika od COVID-19 infekcije. Kod bolesnika sa teškom infekcijom COVID-19, pokazano je značajno pogoršanje funkcije jetre. Stoga, kod bolesnika sa HCC-om kod kojih je potvrđena infekcija COVID-19, transarterijsku hemoembolizaciju treba odložiti do oporavka. Za bolesnike sa dekompenzacijom jetre ili komorbiditetima koji povećavaju rizik od teže forme COVID-19 infekcije TACE proceduru treba odložiti. Bolesnici sa performans statusom Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2, hepaticnom dekompenzacijom (uključujući ascites) i oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh C) nisu lečeni primenom transarterijske hemoembolizacije.

COVID-19 infekciju je imalo 43,9% preživelih bolesnika i 32,5% preminulih bolesnika, te nije utvrđena značajna razlika u preživljavanju u odnosu na COVID-19 infekciju. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti COVID-19 infekcije i vakcinacije u odnosu na smrtni ishod.

U ispitivanoj populaciji preminulo je 40 bolesnika (41,2%), a učestalost smrtnog ishoda se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na pol i životnu dob. Prosečne vrednosti bilirubina i AST su statistički značajno veće kod preminulih bolesnika. Univarijantna Cox-ova regresiona analiza je pokazala u modelu da su statistički značajni prediktori mortaliteta povećanje MELD skora, povećanje vrednosti bilirubina, kao i BCLC C tip i Child-Pugh B.

Za bolesnike sa multinodularnom bolešću koji nisu imali adekvatan odgovor nakon drugog TACE tretmana, čime su smanjene šanse za postizanje željenog terapijskog efekta, treba razmotriti mogućnost primene sistemske hemoterapije.

Rezultati ove studije ukazuju da se TACE procedure mogu smatrati bezbednim i efikasnim čak i u uslovima pandemije. Novonastale okolnosti usled pandemije nisu imale uticaj na konačan ishod TACE tretmana.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Tokom pandemije COVID-19 važe standardne indikacije za izvođenje transarterijske hemoembolizacije (Chagas AL i sar.,2020) , ali su aktuelne i nove strategije u primeni ove procedure u lečenju bolesnika sa HCC-om (Shiina S i sar., 2020). Do sada je publikovano nekoliko retrospektivnih opservacionih studija, meta analiza i revijalnih radova sa preporukama za lečenje bolesnika sa HCC-om tokom pandemije COVID-19 (Boettler i sar., 2020; Webster M 2020). Međutim, u objavljenim radovima ima veoma malo podataka o ishodima lečenja bolesnika sa HCC-om primenom TACE procedure tokom COVID-19 pandemije što je predmet istraživanja sprovedenog u okviru ove disertacije.

Pregledom literature utvrđeno je da do sada nema objavljenih prospektivnih studija koje bi analizom TACE procedura izvedenih u novonastalim okolnostima ukazale na uticaj COVID-19 pandemije na ishod lečenja ove grupe bolesnika tj. njihovu dužinu preživljavanja što je bio cilj ove studije.

COVID-19 pandemija stvorila je efekat “odvraćanja pažnje“ od kontinuiranog zbrinjavanja bolesnika obolelih od hroničnih bolesti (Cortiula F i sar., 2020). Hospitalizovani su samo hitni

slučajevi i bolesnici oboleli od COVID-19 pneumonije, dok je bolničko lečenje pacijenata obolelih od hroničnih bolesti odlagano. Novonastale okolnosti odrazile su se i na lečenje onkoloških bolesnika širom sveta, a naročito njihov operativni tretman (Cortiula F i sar., 2020). Redukovan pristup operacionim salama, odsustvo mogućnosti za sve da budu operisani, redukovan potencijal postoperativne nege i kontrolnih pregleda bolesnika usled realokacije zdravstvenih resursa usloveli su primenu nekih novih terapijskih strategija “van standarda” dobre kliničke prakse koji važe u uslovima bez pandemije. Protokoli dobre kliničke prakse podrazumevaju primenu tzv. evidence-based medicine što u COVID-19 kontekstu još uvek nije moguće (Denys A i sar., 2020).

Referentni centri za lečenje obolelih od hepatocelularnog karcinoma (HCC) preporučuju primenu nehirurških metoda tokom pandemije COVID-19 u cilju sprečavanja progresije bolesti i poboljšavanja preživljavanja ove grupe bolesnika (Iavarone M i sar., 2020).

Usvojen je konsenzus da bolesnike sa HCC-om tokom COVID-19 pandemije treba lečiti primenom lokoregionalne terapije, a da odluku o izboru terapijske metode treba doneti konzilijarno/multidisciplinarno (Fix OK i sar., 2020), što je u skladu sa principima sprovođenja istraživanja u okviru ove doktorske disertacije. Interventno radiološke procedure kao minimalno invazivne i procedure koje zahtevaju relativno kratko postproceduralno bolničko lečenje/hospitalizaciju pokazale su se kao adekvatna zamena za hirurgiju (terapija premošćavanja) tokom COVID-19 pandemije. Transarterijska hemoembolizacija (TACE) je najčešće korišćena metoda lokoregionalnog tretmana pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom.

Grupa autora iz Italije ukazala je na odlaganje tretmana (transarterijskih procedura, termalne ablacije, sistemske hemoterapije) za više od 2 meseca u 26% slučajeva tokom COVID pandemije usled doslednog sprovođenja mera uvedenih sa ciljem sprečavanja širenja COVID-19 infekcije (smanjenje ekspozicije bolesnika sa HCC-om) (Iavarone M i sar., 2020). Slični rezultati prikazani su i u jednoj multicentričnoj studiji sprovedenoj u Francuskoj gde je odlaganje tretmana za više od mesec dana verifikovano kod 21,5% bolesnika, ali nije bilo razlike u terapijskoj strategiji u odnosu na referentni period pre pandemije (Amaddeo G i sar., 2020). Međutim, nema studija koje ukazuju na uticaj COVID-19 pandemije na ishod lečenja metodama interventne radiologije (Inchingolo R i sar., 2021). Rezultati ove studije, sprovedene sa tim ciljem, ukazali su da je srednje vreme čekanja na TACE (u danima) bilo značajno duže u studijskoj grupi (bolesnici lečeni tokom pandemije) u poređenju sa

kontrolnom grupom (bolesnici lečeni pre pandemije), ali da se prosečno vreme čekanja na TACE ne razlikuje statistički značajno u odnosu na smrtni ishod. Kašnjenje u tretmanu lokoregionalnom terapijom definiše se kao čekanje na terapiju od trenutka kada je HCC dijagnostikovano do momenta lečenja duže od 90 dana (Rao A i sar., 2021; Singal AG i sar., 2013; Huo TI i sar., 2007). Za sve bolesnike uključene u ovu studiju, vreme od dijagnoze HCC-a do TACE tretmana bilo je $28,39 \pm 8,39$ dana. Nije dostignuta granična vrednost od 90 dana. Bolesnici sa intervalom praćenja dužim od 95 dana mogu imati lošiju prognozu (Jin ZC i sar., 2021).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Filipović A, Mašulović D, Živanović M, Filipović T, Bulatović D, Zakošek M, Nikolić D, Galun D. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Outcomes of Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Experience from a Developing Country. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Nov 22; 58(12):1701. doi: 10.3390/medicina58121701. M22 IF: 2.948

Filipovic A, Masulovic D. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment during the COVID-19 pandemic. *Medicinski podmladak*. doi: 10.5937/mp75-44652.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj COVID-19 pandemije na ishod transarterijske hemoembolizacije kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom“ dr Aleksandra Filipovića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja COVID-19 pandemije, ali i faktora vezanih za bolesnike sa HCC-om (MELD skor, BCLC stadijum i Child-Pugh skor) na ishod lečenja transarterijskom hemoembolizacijom. Rezultati ovakve studije predstavljaju validaciju standardnih indikacija i novih preporuka za izvođenje transarterijske hemoembolizacije tokom COVID-19 pandemije.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 26.9.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragan Sagić

Prof. dr Ruža Stević

Prof.dr Viktor Till

Mentori:

Prof.dr Dragan Mašulović

Doc.dr Danijel Galun
