

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 13. juna 2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Prediktivna vrednost demografskih i klini kih karakteristika bolesnika opererisanih od karcinoma želuca na rizik za nastanak recidiva i ukupno reživljavanje“, kandidata dr. med Zorana Andri a, odre ena je komisija u sastavu:

1. Doc. dr Darija Kisi - Tepav evi , Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Petar Svorcan, gastroenterohepatolog- KBC „Zvezdara“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Svetozar Se en , Institut za plucne bolesti Vojvodine ,Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Tomislav Randjelovi .

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Prediktivna vrednost demografskih i klini kih karakteristika bolesnika opererisanih od karcinoma želuca na rizik za nastanak recidiva i ukupno reživljavanje“ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Metode istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Disertacija je napisana na 137 strana, na kojima je prikazano 12 tabela, 25 grafikona i 9 slika. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 205 navoda.

UVOD se sastoji iz delova. U prvom delu kandidat opisuje epidemiologiju karcinoma želuca. U drugom delu opisana je etiologija karcinoma želuca, a u tre em i etvrtom delu dat je poseban osvrt na ulogu Helicobacter pylori infekcije u patofiziologiji razvoja karcinoma želuca, uz analizu i svih dodatnih patofizioloških faktora. U petom poglavlju analizirane su savremene dijagnosti ke metode u ranom otkrivanju karcinoma želuca, a poseban osvrt na zna aj i mesto histopatološke dijagnostike, kao i povezanost navedene dijagnostike i klini ke slike su dati u šesto poglavlju.

U sedmom delu uvoda dat je detaljni prikaz hirurških i onkoloških metoda le enja karcinoma želuca, sa posebnim osvrtom na hiruško le enje, adjuvantnu hemioterapiju i hemioradioterapiju, kao i palijativnu hmieterapiju. Posebno su opisani savremeni onkološki

pristupi u le enju karcinoma želuca, a takodje i hemioterapijski pristup za le enje odmaklog karcinoma želuca, kao i novi lekovi u le enju odmaklog metastatskog karcinoma želuca.

CILJEVI RADA su jasno definisani i obuhvataju izra unavanje stope relapsa nakon perioda pra enja od izvršene operativne procedure, izra unavanje ukupnog preživljavanje nakon vremenskog perioda od 5 godina od operativne procedure, pore enje stopa recidiva i ukupnog preživljavanja u grupama pacijenta sa KŽ koji su imali kombinovanu hirušku i hemioterapiju i kod pacijanta koji su imali samo hiruršku intrevenciju i ispitivanje prediktivne vrednosti odabranih demografskih (pol, dob), klini kih (tip hirurške operacije), dijagnosti kih (proksimalna ili distalna lokalizacija primarnog tumora), patohistoloških (difuzni ili intestinalni tip adenocarcinoma) i terapijskih varijabli.

ISPITANICI I METODE U ovom poglavlju su detaljno opisane sve metode koje su koriš ene u prikupljanju i analizi rezultata rada. Istraživanje je sprovedeno kao kombinacija retrospektivne i prospektivne kohortne studije.

Pacijenti koji su primali adjuvantnu hemioterapiju nakon kurativne resekcije raspore eni su u grupu I, a pacijenti koji su samo operisani i nisu primali adjuvantnu hemioterapiju raspore eni su u grupu II. Procena stepena proširenosti tumora ra ena je na osnovu šeste AJCC klasifikacije iz 2002.

Kontinuirani podaci iskazivani su kao srednje vrednosti (SD); za neparametrijske podatke prezentovane su vrednosti medijane sa intervalom pouzdanosti od 95% i rasponi –rang vrednosti. Kategorike varijable prikazivane se kao procenti. Statistika komparativna analiza obavljena je pomo u hi kvadrant testa za kvalitativne podatke. Fišerov test koriš en je umesto hi kvadrant testa ako je bilo koja o ekivana vrednost u eliji tabele 2x2 bila manja od Normalno distribuirani podaci analizirani su pomo u Student t-test. Analiza preživljavanja ura ena je pomo u Kaplan–Meier metodom a log rank test je koriš en za upore ivanje kriva preživljavanja.

Statistiki zna ajne varijable dobijene univarijantnom analizom uklju ene su u multivarijantnu stepnastu logistiku regresionu analizu kako bi se identifikovali nezavisni faktori koji imaju prediktivnu vrednost u odnosu na recidiv bolesti i mortalitet. Nezavisni uticaji faktora rizika za pojavu recidiva i mortaliteta izraženi su kao relativni rizik (eng. odds ratio) sa intervalima pouzdanosti od 95%. Senzitivnost i specifi nost analizirana pomo u ROC kriva.

REZULTATI su prikazani u vidu 24 priloga tj. 22 slike i 2 tabele uz propratni tekst, iji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan na in povezao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaklju ke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima ve ine drugih autora koji imaju isti nau ni interes. Zna ajan doprinos predstavlja identifikacija terapijskog lošeg odgovora uznapređovalog karcinoma želuca na standardno primenjivani protokol hemioterapeuticima.

U poglavlju **ZAKLJU CI** navedeni su najzna ajniji zaklju ci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 205 bibliografskih jedinica iz stranih i doma ih publikacija, uklju uju i i publikacije kandidata koje su citirane vankuverskim stilom.

B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su jasno i logično iskazani. Rezultati istraživanja proizilaze iz primenjene metodologije. Doktorska disertacija je pokazala sledeće rezultate:

Istraživanje je pokazalo da adjuvantna terapija sa 5-FU protokolom kod bolesnika sa karcinomom želuca u stadijumu IIIb-IV ne utiče dodatno na preživljavanje (mediana je bila 18,0 meseci kod pacijenta iz grupe I i 14,0 meseci kod pacijenata iz grupe II, Log rank = 1,600; $p > 0,05$). Ona također ne utiče ni na OS u stadijumu IIIb-IV (mediana je bila 24,0 meseci kod pacijenta iz grupe I i 21,0 meseci kod pacijenata iz grupe II, Log rank = 0,160; $p > 0,05$). S druge strane, upravo ovi bolesnici imaju najlošije ukupno preživljavanje. Navedeni rezultati nameću potrebu za realnim sagledavanjem terapijskih modaliteta kod bolesnika sa karcinomom želuca u IIIb i IV stadijumu i tražanjem za novijim HT protokolima. Nadalje u obe grupe (operisani i neoperisani adjuvantnom terapijom i samo operisani) ukupno preživljavanje je statistički bolje kod pacijenata čija je bolest bila u stadijumu II i IIIa (mediana u grupi I bila je 43,0 meseci, a u grupi II 42 meseci) u poređenju sa ukupnim preživljavanjem pacijenata čija je bolest bila u stadijumu III b i IV.

Istraživanje je također pokazalo da je preživljavanje je istovetno u odnosu na pol, odnosno, da muškarci i žene imaju slične stope preživljavanja. Ova istraživanja su u skladu sa rezultatima drugih autora. Naše istraživanje je također pokazalo da HP nalaz nema bitniju ulogu u preživljavanju bolesnika sa karcinomom želuca, što je također u skladu sa istraživanjima objavljenim u svetskoj literaturi.

U obe grupe (operisani i neoperisani adjuvantnom terapijom i samo operisani) ukupno preživljavanje je statistički bolje kod pacijenata čija je bolest bila u stadijumu II i IIIa (mediana u grupi I bila je 43,0 meseci, a u grupi II 42 meseci) u poređenju sa ukupnim preživljavanjem pacijenata čija je bolest bila u stadijumu III b i IV (mediana u grupi I bila je 24,0 meseci, a u grupi II 24,0 meseci) (Log rank = 25,660; $p < 0,01$ za grupu I i Log rank = 28,300; $p < 0,01$ za grupu II).

Kada se ispitanici sagledaju u celini pokušano je da se proceni da li histopatološki nalaz ima uticaja na ukupno preživljavanje. Nije nađena statistički značajna razlika za OS u odnosu na histopatološki nalaz. Kod pacijenata sa difuznim tipom karcinoma želuca imali su medianu OS 33 meseci, dok je mediana OS kod pacijenata sa drugim tipom karcinoma želuca bila 36 meseci (Log rank = 1,130; $p > 0,05$). Takođe, kada se ispitanici sagledaju u celini pokušano je da se proceni da li histopatološki nalaz ima uticaja na trajanje perioda bez znakova bolesti- DFI. Nije nađena statistički značajna razlika, kod pacijenata sa difuznim tipom karcinoma želuca mediana za DFI bila je 26 meseci, dok je mediana za DFI kod pacijenata sa drugim tipom karcinoma želuca bila 27 meseci (Log rank = 1,130; $p > 0,05$).

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Navedeno istraživanje je jedinstveno na našim prostorima, jer je obuhvatilo veliku seriju bolesnika sa karcinomom želuca na 5-FU protokolom, ukupno 115 bolesnika, od toga u nešto većem broju bolesnike muškog pola, što je i svojstveno samom oboljenju.

INT-0116 studija pokazale je da postoperativna hemioradioterapija u vidu 5-fluorouracil + leucovorin (5FU-LV) uz zračenje terapiju (RT) produžava period preživljavanja kod pacijenata

koji su podvrgnuti radikalnoj resekciji zbog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja (193). U ovu studiju bilo je uključeno 556 bolesnika koji su nakon hirurškog zahvata ili preoperativno ili su le enih. Revidirani rezultati INT-0116 prezentovani su na ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2004. godine sa medijanom preživljavanja i perioda bez recidiva bolesti u trajanju od 7,6 godina.

Velika, međunarodna multicentri na meta analiza primene adjuvantne hemioterapije u le enju karcinoma želuca potvrdila je apsolutnu korist od 6% za hemioterapiju koja se zasniva na primeni protokola sa 5-FU u pore enju sa samo operativnim le enjem bez naknadne primene hemioterapije (HR 0.82, 95% CI 0.76–0.90; $P < 0.001$) i to kod svih testiranih podgrupa (195). Naše ispitivanje nije pokazalo ovu uspešnost kod svih podgrupa ve samo kod pacijenta ija je bolest bila u stadijumu IIa i IIb. Medjutim, podaci GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group koja je i izvela meta analizu su ograni eni samo na pacijente le ene u ovom režimu do 2010. godine.

Di Costanzo i saradnici prijavili su rezultate svoje italijanske randomizovane faze III studije Italijanske grupe za onkologiju /GOIRC/. U ovoj studiji se kod pacijenata procenjivala efikasnost isklju ivo postoperativne, adjuvantne hemioterapije po PELF (cisplatin, epirubicin, leucovorin i 5-fluorouracil) protokolu u odnosu na one koji su samo postoperativno pre eni. Ova studija nije dala rezultat u smislu produženja trajanja perioda bez recidiva bolesti ili ukupnog preživljavanja kod pacijenta koji su prethodno radikalno operisani zbog karcinoma želuca.

Druga italijanska studija grupe autora na elu sa Stefano Cascinuom imala je za cilj da poredi adjuvantnu , postoperativnu hemioterapiju za stadijume T2-T4 , te N1-N3. Vrseno je poredjenje 2 hemioterapijska protokola sa jedne strane protokol sa mono 5-Fluorouracilom /Mayo protokol / i sa druge strane gore pomenuti PELF . Treba napomenuti da je PELF protokol kada se primenjuje zna ajno toksi niji u odnosu na Mayo protokol u pogledu hematološke toksi nosti kao i drugih toxicnih manifestacija. Ukupno 201 bolesnik je randomizovan u grupu koja je primala PELF protokol , a 196 bolesnika u grupu sa Mayo protokolom. Nije bilo statisti ke zna ajnosti u pogledu petogodišnjeg preživljavanja izmedju 2 protokola , ali je toksi nost bila zna ajnija u grupi koja je primala PELF , te je time i kvalitet života bio lošiji.

Upravo rezultati ove dve italijanske studije , a posebno ove druge su bili razlog da se dodje na ideju da se ispita dejstvo protokola sa 5-Fluorouracilom /Mayo protokol/ u adjuvantnom pristupu na populaciji naših bolesnika , koji pomenutu terapiju i ina e standardno primaju prema indikacijama.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji ine deo teze:

Objavljeni radovi:

1. Andric Z, Randjelovic T, Svorcan P, Kovcin V, Murtezani Z, Zdravkovic D, Zdravkovic M, Loncar Z, Crevar S, Bjekic S, Radovanovic D, Kostic S, Tomasevic Z, Kisic-Tepavcevic D. Revisiting effect of the chemotherapy with 5-fluorouracil in patients with gastric cancer. *Wulfenia* 2014; 21 (5): 267-85.

2. Andric Z, Randjelovic T, Svorcan P, Kovcin V, Murtezani Z, Zdravkovic D, Zdravkovic M, Loncar Z, Crevar S, Bjekic S, Radovanovic D, Kostic S, Tomasevic Z, Kistic-Tepavcevic D. Influence of the state economy status on type of chemotherapy protocol and outcome in patients with gastric cancer. *Wulfenia* 2014; 21 (6): 48-33.

E. ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju značajan naučni doprinos i pružaju nova saznanja o nedovoljnom efektu adjuvantne terapije sa 5-FU protokolom kod bolesnika sa karcinomom želuca u stadijumima II-IIIa, te IIIb-IV. Značajan doprinos predstavlja definisanje nedovoljnog uticaja adjuvantne terapije na preživljavanje bolesnika u odmaklim stadijumima karcinoma želuca. S druge strane, upravo ovi bolesnici imaju najlošije ukupno preživljavanje. Ovi rezultati nameću potrebu za realnim sagledavanjem terapijskih modaliteta kod bolesnika sa karcinomom želuca u stadijumima II-IIIa, kao i IIIb - IV stadijumu i traženjem za novim HT protokolima.

takođe navedeni rezultati otvaraju mogućnost daljeg proučavanja potencijalne primene novih modaliteta hemioterapeutike u lečenju postoperativnog karcinoma želuca.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „Prediktivna vrednost demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika opererisanih od karcinoma želuca na rizik za nastanak recidiva i ukupno reživljavanje“, kandidata dr. med. Zorana Andrića, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Prediktivna vrednost demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika opererisanih od karcinoma želuca na rizik za nastanak recidiva i ukupno reživljavanje“, kandidata dr. med. Zorana Andrića i odobri javnu odbranu.

Mentor:

Članovi Komisije

Prof. dr Tomislav Randjelović

Doc. dr Darija Tepavčević -Kisić

Prof. dr Petar Svorčan

Prof. Dr. Svetozar Sečen

Beograd, 14. septembar 2014.