

**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET
NASTAVNO - NAUČNOM VEĆU**

Odboru za doktorate.-

Predmat: Stručna ocena i mišljenje o izrađenoj doktorskoj disertaciji
Mr med sci Vanje Pecić.

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, prihvaćen je izveštaj mentora Prof. dr Miroslava Stojanovića o izrađenoj doktorskoj disertaciji dr Vanje Pecić iz Niša, pod odobrenim nazivom "Stepen oštećenja jetre kod neoadjuvantne terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma" i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

- 1. Prof. dr Goran Stanojević**, predsednik, Medicinski fakultet Niš,
- 2. Prof. dr Miroslav Stojanović**, mentor i član, Medicinski fakultet Niš,
- 3. Prof. dr Stojan Radić**, član, Medicinski fakultet Niš,
- 4. Doc. dr Mladen Protić**, član, Medicinski fakultet Novi Sad,
- 5. Doc. dr Miljan Krstić**, član, Medicinski fakultet, Niš,

U skladu sa ovom odlukom, komisija je pregledala doktorsku disertaciju dr Vanje Pecić i podnosi Nastavno - naučnom veću sledeći

I Z V E Š T A J

Opšti podaci

Kandidat Mr med sci Vanja Pecić, lekar specijalista opšte hirurgije, na Odeljenju kolorektalne hirurgije sa proktologijom, sproveda je istraživanje na Klinici za opštu hirurgiju, Klinici za onkologiju, Centru za patologiju, Institutu za radiologiju i Biohemijskoj laboratoriji KC Niš u vremenu od 26. juna 2012. godine do 01. maja 2016. godine.

Odnos urađene disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Naslov i sadržaj urađene doktorske disertacije se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni ciljevi i metodologija rada ostali su nepromenjeni.

Tehnički opis disertacije

Disertacija je napisana na 119 stranica i sastoji se od: Naslovne strane, dva obrasca "Podaci o doktorskoj disertaciji" sa rezimeom (na srpskom i engleskom jeziku), Uvoda, Radne hipoteze i ciljeva istraživanja, Materijala i metoda rada, Rezultata, Diskusije, Zaključaka, Literature, Pregleda skraćenica i Biografije, i dva nenumerisana obrasca Izjava autora u Prilozima. Teza sadrži 11 slike, 51 tabelu, 11 grafikona i 163 literaturna navoda, mahom najnovije literature. Tekst je pisan u Microsoft Word 2003, font Times New Roman veličine 12 pt (pismo ćirilčno).

Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Vanje Pecić pod nazivom "Stepen oštećenja jetre kod neoadjuvantne terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma" je originalan i samostalan naučni rad iz oblasti hirurške onkologije, sa dobro postavljenim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata opširan prikaz najnovijih svetskih saznanja iz oblasti dijagnostike, lečenja i predviđanja ishoda bolesnika sa metastazama na jetri kolorektalnog karcinoma nakon lečenja neoadjuvantnom terapijom. U realizaciji istraživanja primenjena je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obrađeni i dobro dokumentovani tabelama i grafikonima, a zaključci do kojih se došlo doprineće boljem dijagnostičkom postupku i lečenju bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma. Metodologija je adekvatna i detaljno objašnjena tako da omogućava laku proverljivost i reproduktivnost istraživanja. U studiju je uključeno ukupno 90 bolesnika sa kolorektalnim karcinomom koji su imali metastaze na jetri. Bolesnici su podeljeni u tri grupe, 60-set njih je imalo operaciju primarnog karcinoma a potom po protokolu 30 je primilo FOLFOX IV neoadjuvantnu terapiju, 30 je po protokolu primilo FOLFOX IV plus Bevacuzimab, a 30 je bilo bez terapije, imalo sinhronu operacije, u istom aktu je operisan i primarni tumor i metastaze. Kod prve dve trećine je rađena operacija u drugom aktu. Kod svih bolesnika patohistološki je sagledano tkivo jetre koje nije bilo zahvaćeno tumorom. Preoperativno biohemijski su praćeni parametri f-jskog oštećenja jetre i parametri metaboličkog sindroma, kao i morfološka oštećenja jetre (EHO, MR, Ct). Metodologija istraživanja je detaljno opisana i zasnovana na savremenim naučnim principima i dosledno je sprovedena. Svi dobijeni podaci su sređeni i prikazani prema deskriptivnoj statističkoj metodologiji.

U **uvodnom delu** disertacije se iznose najnoviji podaci o etiologiji, patogenezi kolorektalnog karcinoma, pojavi metastaza i strategiji njigovog lečenja, protokolu onkološke terapije, kao i patogenetski mehanizam oštećenja jetre neoadjuvantnom terapijom.

Ciljevi istraživanja je precizno i jasno definisan:

1. Utvrditi stepen oštećenja jetre u zavisnosti od primene terapijskog protokola
 - FOLFOX
 - FOLFOX plus Bevacuzimab
2. Utvrditi tip oštećenja jetre u odnosu na postojanje metaboličkog sindroma
3. Utvrditi korelaciju između dužine administriranja neoadjuvantne terapije (broj ciklusa) i stepena oštećenja jetre
4. Uporediti sa kontrolnom grupom koja nije primala neoadjuvantnu terapiju

U poglavlju **materijal i metode** opisane su institucije u kojoj je vršeno istraživanje, broj obrađenih bolesnika, podela i karakteristika grupa. Dat je detaljan opis metodologije i dijagnostičkih procedura koje u potpunosti odgovaraju najsavremenijim standardima za postavljanje dijagnoze oštećenja jetre nakon onkološke terapije.

Rezultati su prikazani tabelama i grafikonima, uz neophodno objašnjenje značajnih pokazatelja i iz njih proističućim zaključcima. Pacijenti koji su primali FOLFOX IV su pretežno imali steatozno oštećenje jetre, od čega kod 36,7% pacijenata nije bio registrovanih promena, 36,7 % bolesnika je imalo blagi stepen, 20,0 % umereni stepen oštećenja jetre, a 6,7% težak stepen steatoznog oštećenja, kod 6,7 % na patohistološkom pregledu je registrovana jetra sa SOS sindromom.

Pacijenti koji su primali FOLFOX IV neoadjuvantnu terapiju 75% imali su prisutan metabolički sindrom. Nije utvrđeno postojanje statističke značajnosti u odnosu na stepen oštećenja i prisustva metaboličkog sindroma ($\chi^2= 4,638$, $p=0,200$)

Univarijantnom višestrukom analizom, potvrđeno je da povećanje vrednosti parametara, čije povećanje dovodi do metaboličkog sindroma, predstavlja nezavistan faktor rizika za steatozu: trigliceridi (Beta=0,567, $p=0,002$), HDL (Beta=0,416, $p=0,028$) i BMI (Beta=-0,446, $p<0,001$), to je potvrđeno i multivarijantnom višestrukom regresijom; ceo model, sa svim prediktorima je bio visoko statistički značajan χ^2 ($df=3, N=30$)= 14,636, $p<0,001$, što pokazuje da model razlikuje ispitanike koji su razvili steatozu od onih koji nisu.

Parametri metaboličkog sindroma su korelirni sa brojem ciklusa FOLFOX IV neoadjuvantnom terapijom i postojale su statistički značajne pozitivne korelacije sa vrednostima triglicerida ($r=0,424$, $p=0,020$) i BMI ($r=0,378$, $p=0,035$)

Stepen steatoznog oštećenja jetre nije pokazao statistički značajnu međuzavisnost u odnosu na dužinu administriranja FOLFOX IV (broj ciklusa) neoadjuvantne terapije ($r=0,194$, $p=0,322$)

Metabolički sindrom je bio značajno zastupljeniji u grupi pacijenata koji su bili na terapiji FOLFOX IV ($\chi^2=8,076$, $p=0,004$) u odnosu na kontrolnu grupu.

Bolesnici koji su primali FOLFOX IV plus Bevacizumab su imali oštećenje jetre prema tipu sinusnog opstruktivnog sindroma, od čega kod trećine bolesnika, tj. 33,3 % njih, ovaj sindrom nije bio registrovan, 46,7 % bolesnika je imalo blagi stepen, a 20,0 % umereni stepen oštećenja jetre, kod 3,3 % je uočena steatozna jetra na patohistološkom pregledu

Metabolički sindrom se multivarijantnom višestrukom regresijom sa svojim pojedinačnim faktorima izdvojio statistički značajnim nezavisni faktori rizika za pojavu sinusnog opstrukcionog sindroma (Trigliceridi, HDL i holesterol). Ceo model, sa svim prediktorima je bio statistički značajan χ^2 ($df=3, N=30$)= 11,953, $p<0,001$

Univarijantnom višestrukom regresijom utvrđeno je da povećanje D-bilirubina predstavlja faktor rizika za oštećenja jetre u vidu SOS sindroma (Beta=0,499, $p=0,005$) isto kao i povećanje Tbilirubina (Beta=0,548, $p=0,002$). Pad vrednosti albumina je nezavistan faktor rizika za oštećenje jetre (Beta=-0,516, $p=0,004$), kao i smanjenje PT (Beta=-0,456, $p=0,011$), potvrđeno je i multivarijantnom višestrukom regresijom, ceo model, sa svim prediktorima je bio statistički značajan χ^2 ($df=4, N=30$)= 5,431, $p=0,003$, što pokazuje da model razlikuje ispitanike koji su razvili SOS sindrom od onih koji nisu.

Stepen oštećenja jetre po tipu sinusnog opstruktivnog sindroma nije iskazao statistički značajnu korelaciju sa brojem ciklusa FOLFOX IV plus Bevacizumab neoadjuvantne terapije. Statistički je značajna razlika poređujući parametre koji su pokazatelji oštećenja jetre FOLFOX IV plus Bevacizumab u odnosu na kontrolnu grupu u sledećim parametrima: AF ($Z=2,566$, $p=0,010$), D-bilirubin ($Z=1,970$, $p=0,037$), LDH ($Z=2,951$, $p=0,003$) i albumini ($t=5,100$, $p<0,001$)

Metabolički sindrom imao je statističku značajnost u grupi bolesnika koji su primali FOLFOX IV u odnosu na grupu koja je primala FOLFOX IV plus Bevacizumab.

Diskusija rezultata su u skladu sa metodologijom drugih studija koje ispituju oštećenja jetre nakon neoadjuvantne terapije metastaza kolorektalnog karcinoma. Doktorand je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima savremenih studija. Navedeni **zaključci** proističu iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive u smislu uticaja demografskih i kliničkih ispitivanja oštećenja jetrinog parenhima nakon onkološke terapije. Poslednje poglavlje **literatura** sadrži 163 reference, uglavnom novijeg datuma.

Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom "**Stepen oštećenja jetre kod neoadjuvantne terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma**" predstavlja originalan i samostalan naučni rad iz oblasti onkološke hirurgije sa aktuelnom i značajnom naučnom hipotezom iz koje slede adekvatni ciljevi. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji se jasno razmatraju rezultati savremenih svetskih studija iz oblasti demografije, patohistologije, biohemijskog oštećenja jetre i pojave opstruktivnog sinusnog sindroma sa posebnim osvrtom na poređenje sa bolesnicima koji pre operacije nisu bili na onkološkoj terapiji. Zaključci do kojih se došlo u ovom istraživanju su dragoceni i doprineće boljoj dijagnostici, prognozi i lečenju bolesnika sa metastazama kolorektalnog karcinoma.

Istraživanje kandidata Dr Vanje Pecić predstavlja pokušaj da se odredi stepen oštećenje jetre u zavisnost od protokola primljene terapije, a u skladu sa tim, i nastavi lečenje operativno ili onkološko. Dalja strategija lečenja zavisi od odgovora na datu terapiju i oštećenja koja su u skladu sa komplikacijama koje nosi neoadjuvantna terapija kod bolesnika kojima predhodi još jedan hirurški zahvat. Prema tome doktorska disertacija je aktuelna i naučno zasnovana a dobijeni rezultati predstavljaju značajan teorijski i praktični doprinos u lečenju bolesnika u IV stadijumu maligne bolesti kolorektuma.

Zaključak komisije

Kandidat Mr med sci Vanja Pecić, autor doktorske disertacije pod nazivom "Stepen oštećenja jetre kod neoadjuvantne terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma" iskazala je sposobnost za korišćenje metodologije naučnoistraživačkog rada i korišćenje najsavremenije literature. Svojim originalnim radom dala je značajan doprinos potpunijem razumevanju uloge neoadjuvantne terapije u lečenju IV stadijuma maligne bolesti kolorektuma. Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta da prihvati urađenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

Doktorska disertacija predstavlja originalan i jedinstven naučno-istraživački rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima od ogromnog značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu. Odavno je poznato da onkološka terapija dovodi do oštećenja jetre. Najčešće oštećenje manifestuju se kao steatozna jetra i to u formi hepatitis steatosis ili "žuta jetra". Takođe, oštećenje može biti u vidu sindroma sinusoiden opstrukcije ili "plave jetre". Veoma je važno izbalansirati medikamentozni onkološki pristup u smislu postizanja punog efektanoadjuvantne terapije i procene hirurga kada je najoptimalnije vreme za operaciju. Rezultati ovog rada pruža odgovor upravo na ova pitanja i zbog toga ima veliki praktični značaj.

Main scientific contribution of the doctoral dissertation

Doctoral thesis represents, well-designed, original and unique scientific research, with clearly defined goals and results of great importance, both for scientific community and clinical practice. It has long been known that oncology therapy damages the liver. The most common damage manifested as steatosis liver and in the form of hepatitis steatosis or "yellow liver". Also, the damage can be in the form of a sinusoidal obstruction syndrome or "blue liver". It is important to balance the medicament oncology approach in terms of achieving the full effect of neoadjuvant therapy and assessment surgeon when the optimal time for surgery. The results of this study provides an answer precisely these questions and therefore has great practical significance.

Broj publikovanih radova: 13 (trimest)

Autorski rad dr Vanje Pecić sa SCI liste

Pecic V, Stankovic-Djordjevic D, Nestorovic M, Radojkovic M, Marjanovic H, Ilic B, Milojkovic M. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. J BUON 2011; 16(2):277-81. PMID: 21766498

