

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-AM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ISHOD LEČENJA NAKON POŠTEDNE OPERACIJE RAKA DOJKE KOD
PACIJENTKINJA LEČENIH NEOADJUVANTOM TERAPIJOM“**

kandidata Prim. mr sc. med. dr Aleksandra Martinovića, zaposlenog u Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. Mentor je Prof. dr Miroslav Granić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. dr Ivan Marković, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. dr Vesna Plešinac Karapandžić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. dr Lazar Popović, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija Prim. mr sc. med. dr Aleksandra Martinovića napisana je na ukupno 61 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 34 tabele, dva grafikona i dve slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je prikazana anatomija dojke i pazušne jame, epidemiologija raka dojke i TNM klasifikacija raka dojke. Detaljno je opisano hirurpko lečenje raka dojke, u pravcu pošteditnih i radikalnih operacija, sa posebnim osvrtom na principe neoadjuvatne terapije, procenu odgovora raka dojke na neoadjuvantnu terapiju i razlikama u odgovoru tumora u odnosu na

molekularni podtip raka dojke. Takođe, dati su podaci iz kliničke prakse u Srbiji o hirurškom lečenju raka dojke nakon neoadjuvantne terapije.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od pokazivanja da je moguće onkološki bezbedno uraditi poštodne operacije raka dojke nakon neoadjuvantne terapije, uz odgovarajući onkoplastični pristup, kao i da je izvođenje poštodnih operacija raka dojke, umesto radikalnih (mastektomije), prihvatljivije za pacijentkinje u psihosocijalnom i estetskom smislu.

U poglavlju **materijal i metodologija** je navedeno da se radi o prospektivnoj kliničkoj studiji koja je sprovedena u Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (IORS) u periodu od 01. januara 2011. do 31. decembra 2015. godine na pacijentkinjama obolelim od raka dojke koje su inicijalno lečene neoadjuvantnim pristupom, a potom su, u zavisnosti od efekta neoadjuvantne terapije, imale poštodnu ili radikalnu operaciju raka dojke. Detaljno su opisani protokoli dijagnostikovanja, lečenja i praćenja pacijentkinja obolelih od raka dojke, parametri koji su bili predmet istraživanja, kao i kriterijumi za selektovanje pacijenata u terapijsku (poštodna operacija nakon neoadjuvantne terapije) i kontrolnu grupu (radikalna operacija nakon neoadjuvantne terapije). Kao što je prikazano u ovom poglavlju, procena ishoda onkološkog lečenja pacijentkinja rađena je kroz evidentiranje pojave lokalnih ili udaljenih relapsa bolesti, a evaluacija estetskog ishoda operacije podrazumevala je primenu modifikovane Likertove skale zadovoljstva pacijentkinja, koja je detaljno objašnjena u tekstu. Takođe, detaljno je prikazana statistička analiza parametara u istraživanju. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta IORS, kao i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre započinjanja lečenja i uključenja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni 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** obuhvata 55 reprezentativnih referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanjem su obuhvaćene ukupno 104 pacijentkinje, po 52 u terapijskoj i kontrolnoj grupi, koje su bile homogene po starosnoj distribuciji. Prosečna starost pacijentkinja u obe grupe

iznosila je 53.5 ± 12.5 godina. U terapijskoj grupi, preko polovine pacijentkinja bile su u stadijumu IIB bolesti (27/52, 52%), sa tumorima klinički T2 (34/52, 65%), oko 85% pacijentkinja bilo je inicijalno stažirano kao N0 (14/52, 27%) ili N1 (30/52, 58%), dok nije bilo pacijentkinja sa T4 tumorima ili N3 stadijumom regionalnih limfatika. Sa druge strane, u kontrolnoj grupi je više od trećine pacijentkinja (19/52, 37%) bilo sa T4 tumorima, dok su 2 bile u N3 stadijumu bolesti.

Sve pacijentkinje su, nakon adekvatne anesteziološke pripreme, uz potpisanu saglasnost, operisane u uslovima opšte anestezije, kada im je, shodno MDAPI skorom, učinjena poštedna (MDAPI 0 ili 1) ili radikalna (MDAPI 2, 3 ili 4) operacija na dojci. Operativni zahvati su učinjeni na Klinici za onkološku hirurgiju IORS, u periodu od 16. februara 2011. do 18. decembra 2015. godine.

Najčešća lokalizacija tumora, u obe grupe, bio je gornji spoljašnji kvadrant (preko 65% slučajeva), a potom donji spoljašnji kvadrant dojke. Ovo je pružalo više opcija za pozicioniranje hirurškog reza izvan linije dekoltea, što je i učinjeno kod 44/52 (84.62%) pacijentkinja terapijske grupe.

Opseg hirurgije limfnih nodusa istostrane pazušne jame prilagođen je inicijalnom kliničkom stadijumu bolesti. Pacijentkinje obe grupe, koje su pre započinjanja neoadjuvantne terapije bile klinički stažirane kao N1/N2/N3 (38 u terapijskoj i 52 u kontrolnoj grupi), tretirane su kompletnom aksilarnom disekcijom. Kod 14 pacijentkinja terapijske grupe, koje su inicijalno bile klinički stažirane kao N0, učinjeno je intraoperativno stažiranje limfnih nodusa aksile biopsijom sentinel limfnih nodusa dvojnim kontrastom (metilen plavo i tehnecijum 99m). Kod 13 od tih 14 pacijentkinja, sentineli su bili pozitivni na ex tempore patohistološkoj analizi, pa je i kod njih učinjena disekcija limfnih nodusa. Kod jedne od tih 14 pacijentkinja, obzirom na negativan ex tempore nalaz za sentinele, nije učinjena dodatna disekcija.

Patohistološki nalazi ex tempore, intraoperativne analize za ivice resekcije tumora i ivice „reprize“ ležišta tumora, kod svih pacijentkinja koje su imale poštednu operaciju raka dojke, podudarali su se sa patohistološkim nalazima nakon standardne obrade tkiva. Takođe, ex tempore nalazi za sentinel limfne noduse aksile, kod 14 pacijentkinja terapijske grupe kod kojih je rađena biopsija sentinela, pokazuju 100% podudarnosti sa definitivnim patohistološkim nalazima.

Metastaze u limfnim nodusima aksile (nakon disekcije) detektovane su standardnom patohistološkom obradom u nešto više od polovine pacijentkinja kontrolne grupe (28/52, 53.85%). Sa druge strane, nešto više od polovine pacijentkinja terapijske grupe nisu imale metastaze u aksilarnim limfnim nodusima nakon disekcije (27/51, 52.94%). Četvrtina ovih pacijentkinja (7/27, 25.93%) je imala pozitivan ex tempore i definitivni patohistološki nalaz za sentinel limfne noduse, odnosno imale su jedino metastazu u sentinel limfnom nodusu.

Pozitivan patohistološki nalaz za sentinel limfni nodus bio je prediktivan za metastaze u drugim aksilarnim limfnim nodusima kod jedne četvrtine terapijske grupe, odnosno kod 6/24 (25%) pacijentkinje. Ukupno gledano, sentinel limfni nodusi su bili prediktivni za status ostalih aksilarnih limfnih nodusa u 46.15% pacijentkinja. Pozitivan nalaz ex tempore patohistološke analize za sentinel limfne noduse kod 6 od 13 pacijentkinja terapijske grupe ukazivao je na postojanje metastaza u drugim limfnim nodusima disektata.

U postoperativnom toku, 13% i 23% pacijentkinja terapijske odnosno kontrolne grupe, imalo je neku postoperativnu komplikaciju. U obe grupe su bili najzastupljeniji seromi, a potom hematomi. Drugih komplikacija u obe grupe nije bilo. Sve hirurške komplikacije su bile tretirane konzervativno.

Pacijentkinje su, sve do zatvaranja baze 01. decembra 2017. godine, praćene u proseku oko 42 meseca. Za vreme praćenja, nisu zabeleženi smrtni ishodi kod pacijentkinja, ni u terapijskoj, ni u kontrolnoj grupi, odnosno, ukupno preživljavanje u obe grupe iznosi 100%. U terapijskoj grupi je zabeležen relaps bolesti u dojci kod dve pacijentkinje, i to 33 i 34 meseca nakon poštredne operacije raka dojke, bez lokoregionale ili udaljene progresije bolesti. Preživljavanje bez znakova bolesti u ovoj grupi iznosi 96.15%. Sa druge strane, nijedna pacijentkinja iz kontrolne grupe nije imala lokalni recidiv, niti lokoregionalnu ili udaljenu progresiju bolesti, odnosno, preživljavanje bez znakova bolesti za ovu grupu iznosi 100%.

Sve pacijentkinje iz terapijske grupe bile su zadovoljne (+1) do veoma zadovoljne (+2) estetskim ishodom poštredne operacije, sa najnižom ocenom na 12-mesečnoj kontroli i trendom rasta zadovoljstva nakon toga. Odgovori pacijentkinja ove grupe su bili bolji u slučajevima kada je hirurški rez bio pozicioniran izvan linije dekoltea (npr. u gornjem ili donjem spoljašnjem kvadrantu dojke), u poređenju sa vidljivim ožiljcima na samom dekolteu.

Sa druge strane, pacijentkinje u kontrolnoj grupi, kojima su dojke bile radikalno uklonjene, imale su lošije mišljenje o estetskom aspektu njihovog lečenja i nikada ne dosegnu nivo

zadovoljstva pacijentkinja iz terapijske grupe sa poštudnom operacijom raka dojke. One su u početku zadovoljne ishodom lečenja, a potom se uočava negativan trend, sa kulminacijom 24 meseca nakon operacije, kada su najmanje zadovoljne estetskim ishodom operacije. Obrazloženje ovog negativnog trenda, na osnovu razgovora sa pacijentkinjama, bilo je da su u početku samo mislile na zdravlje, izlečenje, ne na kozmetski ishod, a kada je lečenje kompletirano, počele su da sagledavaju više i samu estetsku komponentu operacije.

Na IORS, gde se godišnje uradi oko 600-700 operacija raka dojke, od momenta započinjanja ove prospektivne kohortne studije, primećen je porast broja poštudnih operacija nakon neoadjuvantne terapije, iz godine u godinu. Dok je trajala selekcija pacijentkinja za ovo istraživanje, učinjene su 52 poštudne operacije nakon neoadjuvantne terapije, i ove pacijentkinje su uključene u terapijsku grupu istraživanja. Primetno je da su prvih godina ove prospektivne studije, poštudne operacije nakon neoadjuvantne terapije rađene sporadično, sa trendom porasta broja do kraja 2015. godine – najviše ih je bilo poslednje godine istraživanja. Tokom unosa podataka u bazu, zadržan je ovaj pozitivan trend, sa porastom godišnjeg broja učinjenih poštudnih operacija raka dojke nakon neoadjuvantne terapije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Primena neoadjuvantne terapije pre hirurgije raka dojke je ranije bila praktikovana samo u slučajevima inoperabilnih tumora, kao uvod u radikalnu hirurgiju, ali je odnedavno uvrštena u standardni pristup za pacijentkinje u stadijumu II i III, sa ciljem poboljšanja hirurških opcija. U zavisnosti od podtipa raka dojke, neoadjuvantna terapija može da bude jedan izolovani modalitet lečenja, ili kombinacija citotoksične hemioterapije, hormonoterapije i ciljanih molekularnih agensa, poput trastuzumaba i pertuzumaba.

Eksperti iz „MD Anderson Cancer Center” objavili su 2004. godine podatke o 5-godišnjem i 10-godišnjem preživljavanju bez znakova bolesti nakon poštudne hirurgije raka dojke, koje je iznosilo 95% i 90%, respektivno. Ovi podaci su pokazali da pacijentkinje koje su prvo imale neoadjuvantnu terapiju, a potom poštudnu operaciju raka dojke, imaju prihvatljivo niske stope lokoregionalnih recidiva, iako je njih 72% inicijalno bilo u IIB/III stadijumu bolesti. Pažnja je usmerena na grupu pacijentkinja koje su imale povoljan odgovor na neoadjuvantnu terapiju, obzirom da su pacijentkinje sa T3/T4 tumorima imale veoma nizak rizik od lokalnog recidiva ako se tumor smanjio koncentrično na solitarni fokus ili postoji kompletan patološki odgovor na neoadjuvantnu terapiju, dok je stopa recidiva od 20% zabeležena kod multifokalnog rezidualnog tumora. Ovi rezultati pomogli su da se definišu 4 faktora koji su direktno

povezani sa recidivima raka dojke: klinički N2/N3 u momentu postavljanja dijagnoze, rezidualni tumor veći od 2cm, multifokalnost rezidualnog tumora i limfovaskularna invazija. Na osnovu ovih kriterijuma, dalja istraživanja stratifikovala su 3 grupe rizika kod pacijentkinja sa neoadjuvantnom terapijom: grupu niskog rizika (MDAPI skor 0 ili 1), grupu srednjeg rizika (MDAPI skor 2) i grupu visokog rizika (MDAPI skor 3 ili 4), sa 5-godišnjim preživljavanjem bez znakova bolesti od 94%, 83% i 58%, respektivno. Druge studije su podržale ovu stratifikaciju rizika. Naime, grupa sa niskim rizikom je imala odlične rezultate lečenja, i u slučaju poštedne operacije, i u slučaju mastektomije, dok je grupa sa visokim rizikom imala statistički značajan benefit od radikalne hirurgije i adjuvantne radioterapije, u poređenju sa poštednim operacijama. Slično ovim rezultatima, 5-godišnje stope preživljavanja bez znakova bolesti su bile poboljšane radikalnim operacijama umesto poštednih kod pacijentkinja u grupi sa visokim rizikom.

Sledeći ove preporuke za stratifikaciju rizika, pacijentkinje u ovom istraživanju su selektovane za terapijsku grupu samo u slučaju da je njihov MDAPI skor bio 0 ili 1, nezavisno od inicijalne veličine tumora. Stopa lokalnih recidiva od 3.85% kod pacijentkinja terapijske grupe ukazuje na dobru selekciju pacijenata i ovi rezultati su u korelaciji sa drugim dostupnim podacima o neoadjuvantnom pristupu u sklopu poštednih operacija raka dojke.

Iako MDAPI kriterijumi ne uključuju inicijalnu veličinu tumora, jedna od aktuelnih debata vodi se oko pitanja da li „downsizing“ velikog primarnog tumora, sa posledičnom manjom resekcijom tkiva u odnosu na inicijalni volumen tumora, povećava rizik od ostavljanja rezidualne bolesti nakon resekcije tumora, a samim tim i verovatnoću za nastanak lokalnog recidiva. U prilog ovome govori i sama shema redukcije tumora nakon uvođenja neoadjuvantne terapije, koja nije strogo koncentrična i ostavlja prostora za mikroskopsku rezidualnu bolest. Rizik od mikroskopske rezidualne bolesti u dojci je veći kod multifokalnog rezidualnog tumora, nego kod onih pacijentkinja koje su imale koncentrično smanjenje tumorske mase na neoadjuvantnu terapiju i onih koje su inicijalno imale manji dijametar tumora. Intraoperativna, ex tempore, patohistološka analiza ekscizionih ivica uzorka tkiva dojke sa tumorom trebalo bi da prevenira neadekvatnu resekciju tkiva.

Iako konsenzus konferencija o ranom raku dojke, održana 2015. godine u St. Gallen-u, sa 89% podrške objašnjava da čitava regija primarnog tumora, smanjenog uvođenjem neoadjuvantne terapije, ne mora da bude ekscidirana, svim pacijentkinjama sa inicijalno velikim tumorima u ovom istraživanju napravljene su veće ivice resekcije, pri čemu je

uklonjen i veći deo tkiva. Ipak, estetski rezultat poštedne hirurgije ne mora da bude ugrožen, čak ni kod ekscizija većih količina tkiva dojke, obzirom da preostalo glandularno tkivo može biti transponirano na ležište tumora u cilju rekonstrukcije tkivnog defekta, a da se pri tom postigne odličan estetski ishod. Drugi autori, takođe, ukazuju na značaj bezbednih, široh ivica resekcije kako bi se postigla bolja onkološka kontrola, a sačuvao dobar estetski ishod.

Kosovac i koautori pokazali su da se postoperativne komplikacije nakon rekonstrukcije dojke dešavaju kod polovine pacijentkinja koje su sa T2 tumorima, kao i kod onih koje su inicijalno u N1 stadijumu. U terapijskoj grupi ovog istraživanja, 65% pacijentkinja je imalo T2 tumore, a 58% je bilo stažirano kao N1. Iz ovog razloga, pacijentkinjama ove grupe nisu ponuđene subkutane mastektomije sa rekonstrukcijom, umesto poštedne hirurgije. Takođe, nisu im ponuđene ni odložene rekonstrukcije dojki, obzirom da rezultati istraživanja Kosovac i koautora ukazuju i na to da se veći procenat komplikacija javlja kod pacijentkinja koje su imale adjuvantnu radioterapiju, a kod svih pacijentkinja terapijske grupe ovog istraživanja upravo je primenjena adjuvantna radioterapija kao dopuna poštedne hirurgije raka dojke.

Dosadašnji literaturni podaci ukazuju na to da poštedna hirurgija nakon neoadjuvantne terapije može biti onkološki bezbedna, ukoliko se postigne adekvatan klinički odgovor na neoadjuvantnu terapiju i ako se poštuju utvrđeni kriterijumi za selekciju pacijentkinja. U našem istraživanju, 96.15% pacijentkinja koje su tretirane konzervativno nakon neoadjuvantne terapije nije imalo lokalni recidiv u dojci, niti lokoregionalnu ili udaljenu progresiju bolesti. Pored toga, zadovoljstvo pacijentkinja estetskim ishodom lečenja je značajno veće kod pacijentkinja koje su imale poštednu operaciju nakon neoadjuvantne terapije, u odnosu na kontrolnu grupu sa mastektomijama. Neoadjuvantnu terapiju bi trebalo razmotriti uvek u slučajevima kada pacijentkinje žele da im se sačuva dojka, a inicijalno imaju veliki primarni tumor u dojci ili nepovoljnu veličinu tumora u odnosu na veličinu dojke.

U Srbiji se retko rade poštedne operacije raka dojke nakon neoadjuvantne terapije, a razlozi za to su brojni. Nekada se pacijentkinje, u razgovoru sa hirurgom, izjasne da ne žele postoperativno spoljašnje zračenje dojke, koje je obavezno nakon poštedne operacije, pa se u tom slučaju opredele za mastektomiju. U nekim slučajevima opšte stanje pacijentkinja ili specifični komorbiditeti onemogućavaju da se adjuvantno primeni radioterapija dojke, pa je mastektomija jedina bezbedna terapijska opcija za njih. Pored toga, postoje i tehnički aspekti poštedne hirurgije nakon neoadjuvantne terapije, koje većina ustanova ne može da ispuni. U sklopu planiranja operacije, neophodno je radiološki i klinički precizno evaluirati odgovor na

neoadjuvantnu terapiju, odnosno veličinu i tip rezidualnog tumora (jedan fokus ili multifokalnost), kako bi mogla da se uradi adekvatna ekscizija tumora. Pored toga, poštedna hirurgija zahteva preciznu ex tempore patohistološku proveru ivica resekcije tumora i ležišta tumora, za šta je potrebna edukacija patologa, ali i tehnički uslovi za intraoperativnu obradu tkivnih uzoraka zamrzavanjem, što većina ustanova u Srbiji nema. Takođe, hirurzi moraju imati adekvatnu edukaciju za izvođenje poštedne operacije nakon neoadjuvantne terapije raka dojke. Većina hirurga rutinski radi mastektomije, čak i kod klinički dobrog odgovora na neoadjuvantnu terapiju, jer imaju više poverenja u mastektomiju, koja je onkološki najbezbednija operacija raka dojke.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Aleksandar Martinovic, Nada Santrac, Ivana Bozovic-Spasojevic, Srdjan Nikolic, Ivan Markovic, Branko Lukic, Dusica Gavrilovic, Miroslav Granic, Radan Dzodic. **Treatment outcome in patients with breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for breast carcinoma – a single institution experience.** JBUON (2018) Vol. 23, N° 4.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Ishod lečenja nakon poštedne operacije raka dojke kod pacijentkinja lečenih neoadjuvantom terapijom**“ Prim. mr sc. med. Aleksandra Martinovića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju onkološke bezbednosti i estetskog ishoda konzervativnog hirurškog lečenja nakon neoadjuvantne terapije raka dojke, ali kvaliteta života poveznog sa zdravljem uopšte. Potvrđeno je da je selekcija pacijentkinja za poštednu hirurgiju nakon neoadjuvantnog lečenja raka dojke MDAPI skorom adekvatna. Modifikovana Likertova skala može poslužiti za procenu estetskog ishoda lečenja, a primenjena u više vremenskih intervala, i za procenu kretanja stepena zadovoljstva pacijentkinja hirurškom intervencijom kroz duži vremenski period. Pokazano je da su poštedne operacije nakon neoadjuvantne terapije raka dojke onkološki bezbedne, a pružaju veći stepen zadovoljstva pacijentkinja lečenjem. Benefit se ne ogleda samo u boljem kozmetičkom ishodu operacije, već i u manjem procentu komplikacija nakon završenog lečenja, poboljšanju svakodnevnog funkcionisanja i bržoj psihosocijalnoj rehabilitaciji, obzirom da obolele od raka dojke nisu samo onkološki zdravstveni problem, već predstavljaju problem društva u celini.

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 Prim. mr sc. med. dr Aleksandra Martinovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 14.04.2018. godine,

Članovi Komisije:

Doc. dr Ivan Marković

Prof. dr Vesna Plešinac Karapandžić

Doc. dr Lazar Popović

Mentor:

Prof. dr Miroslav Granić
