

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.06.2019. godine, broj 9700/04-CJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj savremene radiološke dijagnostike u hirurškom lečenju pacijenata sa ahalazijom“

kandidata dr Sanja Jovanović, zaposlene u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Doc. dr Aleksandra Đurić-Stefanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Mašulović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Nebojša Radovanović, 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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Sanje Jovanović napisana je na ukupno 143 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 33 tabele, 21 grafikona i 16 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, biografiju kandidata, izjavu o autorstvu, izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada, kao i izjavu o korišćenju.

U **uvodu** je data definicija ahalazije, epidemiološki i istorijski podaci o oboljenju, anatomija, razvoj, mogućnosti različitih modaliteta dijagnostike i različiti vidovi lečenja ahalazije. Opisane su detaljna anatomija i fiziologija jednjaka sa potencijalnim objašnjenjem moguće etiopatogeneze i mehanizma nastanka bolesti. U pogledu dijagnostike detaljno su proučeni sistemi vrednovanja osnovnih simptoma, opisani su svi postojeći modaliteti

dijagnostičkih pregleda, njihove mogućnosti i ograničenja. Pored rutinski korišćenih parametara dijagnostičkih modaliteta pregleda za procenu tipa ahalazije, koje se bazično procenjuje nalazima manometrije kao „zlatnim standardom“ u proceni, apostrofiran je značaj primene VDBE (vremenski definisane ezofagografije), MDCT (multidetektorske kompjuterizovane tomografije) i MR (magnetne rezonance) dijagnostike. Na adekvatan način je u potpunosti opisano hirurško lečenje ahalazije metodom laparoskopske miotomije sa akcentom na praćenju subjektivnih simptoma ahalazije u kratkoročnom postoperativnom periodu.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od procene kliničke vrednosti simptomatološkog upitnika, definicije parametara savremene radiološke dijagnostike što je od značaja za određivanje različitih tipova ahalazije u korelaciji sa nalazima manometrije koja se smatra zlatnim standardom u dijagnostičkom smislu i simptomima bolesnika, kao i utvrđivanje prediktivnog značaja savremene dijagnostike na dugoročni simptomatološki i funkcionalni ishod hirurške operacije.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o kohortnoj grupi bolesnika sa manometrijski utvrđenom ahalazijom koja je sprovedena u Odseku digestivne radiologije Centra za radiologiju i magnetnu rezonancu i Centra za hirurgiju jednjaka, Klinike za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška klinika, Kliničkog centra Srbije, u periodu od oktobra 2015. do kraja 2016. godine. Detaljno je opisan način intervjuisanja bolesnika sa pojašnjenjem načina skorovanja, kao i kriterijumi za uključivanje/isključivanje iz studije. Ova studija je sprovedena i odobrena od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi bolesnici su dali pisani pristanak za uključenje u studiju. Svi dijagnostički modaliteti pregleda koji su korišćeni u studiji, kako rutinski tako i modaliteti savremene radiološke dijagnostike, su detaljno opisani.

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** sadrži spisak od 232 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Određivanje tipa ahalazije zasniva se na manometrijskoj analizi bolesnika, što je zapravo zlatni standard u dijagnostičkoim smislu. Na osnovu dobijenih vrednosti zabeležili smo 21 bolesnika (35 %) sa ahalazijom tip 1, 33 (55 %) sa ahalazijom tip 2 i 6 (10 %) sa ahalazijom tip 3, a od ukupnog broja (60) 34 (56.6 %) je bilo muškog, a 26 (43.3 %) ženskog pola sa češćom pojavom bolesti kod muške populacije, ali sa statistički značajnom razlikom u detekciji bolesti u odnosu na pol prema tipu ahalazije ($p < 0.03$).

Od tri glavna simptoma koja smo ispitivali (disfagija, regurgitacija, retrosternalni bol), po Vaezi-ju, bolesnici su navodili da su disfagiju i regurgitaciju osetili čak nekoliko puta dnevno/jednom dnevno sa češćim javljanja osećaja otežanog gutanja u grupi sa ahalazijom tip 1 (81%). Regurgitacija je bila dominantan simptom kod bolesnika sa ahalazijom tip 2 (51,5%), a senzaciju bola iza grudne kosti su osetili 2-4 puta nedeljno i to dominantno bolesnici sa ahalazijom tip 3 (33,3%), posmatrano u preoperativnom periodu. Testiranjem interne konzistentnosti simptomatološkog upitnika po Vaezi-ju, za dva najčešća simptoma (disfagija i regurgitacija) dobijen je Krombahov koeficijent alfa 0,510, a za sva tri simptoma 0,038. Nije nađena statistički značajna razlika u manifestaciji simptoma između tri različita tipa ahalazije preoperativno ($p = 0.065$). Suprotno tome, u kratkoročnom postoperativnom praćenju 3 meseca nakon LHM, ako su bolesnici i imali neki od reziduanih simptoma, to se odnosilo na učestalost jedan put mesečno kod sva tri tipa ahalazije za sva tri simptoma, čime je nađena statistički značajnu razliku između grupa ($p = 0.08$). Ova tvrdnja potkrepljena je mnogim radovima u literaturi o proceni uspešnosti miotomije po Heller-u i postoperativnog praćenja bolesnika u kraćem i/ili dužem postoperativnom periodu.

LHM je minimalno invazivna metoda u lečenju i preporučena je kao preferencijalna hirurška metoda u lečenju bolesnika sa ahalazijom, sa najboljim terapijskim odgovorom. Bazirano na vrednostima simptomatološkog upitnika pre i nakon izvedene LHM, utvrđen je značajan uspeh u subjektivnom i funkcionalnom smislu kod sva tri tipa ahalazije, ali bez detektovane statistički značajne razlike između grupa ($p = 0.051$). Srednja vrednost procene uspeha je bila najveća kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 (99,5%), zatim tip 3 (97,5%) a “najmanja” kod tipa 2 (96,4%).

Proučavanje morfologije i pokretljivosti tela jednjaka trenutno se oslanja na kombinovanu manometrijsku i radiološku dijagnostiku. Dobijeni rezultati radioloških modaliteta pregleda su nam omogućili uspostavljanje morfološko-funkcionalnih obrazaca u saglasnosti sa manometrijski dobijenim vrednostima zasnovanim na tri različita tipa ahalazije.

Utvrđili smo da postoji vrlo dobro slaganje između manometrije i rendgenskog pregleda jednaka barijumskim kontrastnim sredstvom u proceni tipa ahalazije ($\kappa=0,757$; 95% CI 0,610 - 0,904). Parameter za utvrđivanje funkcionalnog oštećenja preoperativno i funkcionalnog poboljšanja u postoperativnom praćenju bolesnika, sa najčešćom primenom je VDBE, najpre u sklopu njegove dostupnosti i lake izvodljivosti. Nađena je statistički značajna razlika u proceni visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva, unutar jednog tipa ahalazije ($p<0.001$, za sve tri grupe), kao i statistički značajna razlika između grupa ($p=0.007$). Slično, sa aspekta širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva nađena je statistički značajna razlika unutar svake grupe ($p<0.001$), sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p=0.027$). U postoperativnom praćenju visine barijumskog stuba utvrđena je statistički značajnu razliku između grupa u sva tri vremena ($p=0.037$, $p=0.01$ i $p=0.009$, respektivno), sa značajnom razlikom između ahalazije tipa 1 i 3. Sveukupne razlike između grupa u sva tri vremena su pokazale statistički značajnu razliku u pogledu smanjenja visine barijumskog stuba, sa značajnom interakcijom između grupa u prva dva vremena dok u 5. minutu interakcija nije utvrđena. Sveukupne razlike između grupa u sva tri vremena su takođe pokazale značajnu razliku i u pogledu smanjenja širine barijumskog stuba, ali bez dokazane interakcije između grupa u bilo kom definisanom vremenu. Posmatrano u vremenskom intervalu od 1. do 5. minuta, u postoperativnom periodu, došlo je do značajne promene (smanjenja) u visini stuba barijuma ($p<0.001$), sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p=0.007$), ali bez dokazane interakcije između grupa. Izmerena širina stuba barijumskog kontrastnog sredstva u istom vremenskom intervalu od 1. do 5. minuta, ukazuje na značajnu promenu (smanjenje) u širini ($p<0,001$), sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p=0,027$), ali bez interakcije između grupa.

Promene u parenhimu pluća kod bolesnika sa ahalazijom su otkrivene kod 21 bolesnika (41,2 %) MDCT pregledom, od toga kod 11 bolesnika (78,6%) koji su imali ahalaziju tip 1, 10 (47,6%) sa ahalazijom tip 2 ali nisu otkrivene kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 ($p = 0,001$). Za razliku od visoke senzitivnosti i specifičnosti MDCT pregleda grudnog koša, utvrđena je statistički značajna razlika između otkrivanja promena parenhima pluća radiografskog pregleda pluća i srca, u odnosu na MDCT pregled grudnog koša ($Z = -3.464$, $p = 0.001$), a primenom Kappa testa nađena je statistički značajna razlika između radiografskog pregleda pluća i srca i MDCT pregleda grudnog koša u detekciji patoloških promena u parenhimu pluća ($K = 0.469$, $p < 0.001$). Najčešći tip promene koji je detektovan je “ground-glass” koju je imalo ukupno 18 bolesnika sa ahalazijom, a od toga 9 (64,3) % bolesnika sa ahalazijom tip 1, sa statistički značajnom razlikom javljanja “ground-glass” opaciteta na

MDCT-u, u odnosu na tip ahalazije ($p=0,012$). Ekstraefozofagealne manifestacije ahalazije je imalo ukupno 27 bolesnika (52,9 %), a od toga kompresivni efekat dilatiranog tela jednjaka na levu pretkomoru je imalo: 8 (57,1 %) bolesnika sa ahalazijom tip 1, 10 (32,2 %) sa tip 2 i nijedan sa ahalazijom tip 3, što je ukazivalo na statistički značajnu razliku kompresivnog efekta dilatiranog tela jednjaka na zid traheje, u odnosu na tip ahalazije ($p=0,012$).

Zadebljanje zida jednjaka uočena na MDCT-u na bilo kom nivou, mereno u aksijalnom preseku, imaju najčešće bolesnici sa ahalazijom tip 3 i to dominantno u regiji 3 cm iznad DES-a. Medijana debljine zida tela jednjaka merena 3 cm iznad regije DES-a u aksijalnoj ravni kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 iznosi 6, sa ahalazijom tip 2 iznosi 8, a kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 iznosi 10, sa utvrđenom statistički značajnom razlikom između ahalazije tip 1 i tip 2 ($p < 0,001$), tip 1 i tip 3 ($p = 0,004$), kao i tip 2 i tip 3 ($p = 0,015$). Statistički značajnu razliku u debljini zida između tri tipa ahalazije utvrdili smo u nivou tela jednjaka između ahalazije tip 1 i tip 3 ($p = 0,013$) i tip 2 i tip 3 ($p = 0,010$). Nodularnu/lobuliranu prezenatciju zida jednjaka u regiji distalnog segmenta je imalo ukupno 15 bolesnika (29,4%) sa predominantnim javljanjem kod bolesnika sa ahalazijom tipa 3, sa utvrđenom statistički značajnom razlikom, između tri različita tipa ahalazije ($p=0,009$). Kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 zabeležen je najveći dijametar jednjaka sa statistički značajnom razlikom u širini lumena tela jednjaka merene u sagitalnoj ravni između ahalazije tip 1 i tip 3 ($p = 0,006$), tip 2 i tip 3 ($p = 0,019$).

Najvažnija karakteristika MR je mogućnost ispitivanja funkcije pokretljivosti jednjaka bez upotrebe jonizujućeg zračenja, i jedan od glavnih izazova u pogledu mogućnosti u dijagnostičkom zaključivanju. Analiza akta gutanja barijumskog kontrastnog sredstva je komplementarna metoda MR za procenu početne ahalazije. Naša studija je pokazala da je evaluacija tranzita kontrastnog sredstva kroz lumen jednjaka upotrebom T2w sekvence prilikom gutanja obične vode kao kontrastnog materijala izvodljiva i može da pruži vredne morfološke i funkcionalne informacije o stanju jednjaka. Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnoj debljini zida tela jednjaka merenoj u aksijalnoj ravni u nivou leve pretkomore ($p=0,004$) u odnosu na tip ahalazije, sa dominantnim javljanjem u grupi 3, kao i u nivou leve pretkomore između ahalazije tipa 1 i 3 ($p=0,003$) i tipa 2 i 3 ($p=0,004$). Izražen tip simultanih kontrakcija tela jednjaka je nađen kod bolesnika sa ahalazijom tip tip 2 i tip 3 (8,3 % i 100 %, respektivno) sa utvrđenom statistički značajnom razlikom u učestalosti simultanih kontrakcija tela jednjaka u odnosu na tip ahalazije ($p=0,066$). Na osnovu podataka o tipu ahalazije dobijenih manometrijskom analizom, a u korelaciji sa nalazima fMR-a, utvrdili

smo da postoji veoma dobro slaganje između manometrije i fMR u proceni tipa ahalazije ($\kappa=0,878$; 95%CI 0,742 - 1,000) u našoj istraživanoj grupi bolesnika.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U daljim istraživačkim projektima bila bi neophodna validaciona studija koja bi determinisala značajnost simptomatološkog upitnika, što bi eventualno utvrdilo da li je SS bilo da je po Vaezi-ju (Vaezi et al, 1999) optimalno sredstvo za procenu simptoma ahalazije u vremenskom praćenju (Haft, et al 2018). Pomenuta Haft-ova studija je prva studija koja ukazuje da je ESS zlatni standard za merenje intenziteta simptoma ahalazije, sistematski ocenjujući pouzdanost i validnost u dobro definisanom populacionoj grupi bolesnika sa ahalazijom i dobijenim visokim stepenom pouzdanosti (Haft, et al 2018). Nasuprot našim odličnim rezultatima u procentu asimptomatskih bolesnika nakon LHM i brzom pražnjenju jednjaka neposredno nakon LHM, postoje studije u kojima ne postoji zadovoljavajuća korelacija između oslobađanja od simptoma bolesnika sa ahalazijom i stepena pražnjenja jednjaka postoperativno (Vaezi, et al, 2002; Andersson, et al, 2009). S tim u vezi je predložena kontrola bolesnika VDBE dijagnostičkom metodom jednom godišnje, posebno ako su bolesnici u ranom postoperativnom praćenju pokazali dobar simptomatološki rezultat, koji nije korelirao sa pražnjenjem jednjaka u 5. minutu nakon ingestije barijumskog kontrastnog sredstva (Vaezi, et al, 2002; Michael, et al, 2013).

Tip 2 ahalazije je najčešći tip ahalazije i ima najbolji terapijski odgovor sa povlačenjem simptoma u 85-95% bolesnika, a nešto "lošiji" postterapijski odgovor ima tip 1 sa oko postoperativno asimptomatskih 56-85% bolesnika, dok se tip 3 najređe sreće u kliničkoj praksi, sa najlošijim terapijskim odgovorom koji podrazumeva potpuno povlačenje simptoma posle operacije u 29-69% pacijenata (Kahrilas, et al 2015, Carlson and Pandolfino, 2015, Patell, et al, 2015). Suprotno tome, ali sa odličnim rezultatima našeg istraživanja, utvrđen je dobijen značajan uspeh u subjektivnom i funkcionalnom smislu kod sva tri tipa ahalazije, sa najvećim uspehom kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 (99,5%), zatim tip 3 (97,5%) a "najmanja" kod tip 2 (96,4%).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, MDCT pregled se ne primenjuje u sklopu standardizovanog protokola kod bolesnika sa ahalazijom, sa jedinom opravdanom primenom na sumnju karcinoma EG regije, odnosno pseudoahalazije. Sve do sada u naučnim pisanim publikacijama ne postoji ekstenzivna i jasna studija sa urađenom analizom u pogledu korisnosti, senzitivnosti i specifičnosti MDCT pregleda u formiranju diferencijalno-

dijagnostičkog zaključka sa aspekta tri različita tipa ahalazije, kao i u otkrivanju ekstraefagelanih plućnih i medijastinalnih komplikacija ove bolesti. Vrednost MDCT pregleda u proceni debljine zida kod bolesnika sa različitim tipovima ahalazije je nedovoljno istražena u dostupnoj literaturi. Dok neke studije primenom MDCT pregleda opisuju umereno i simetrično zadebljanje zida jednjaka u dugom segmentu u regiji DES-a, druge studije ukazuju na minimalno zadebljanje zida jednjaka iste regije, ili ga čak i ne navode (Carter, et al, 1997; Ba-Ssalamah, et al, 2009). Potencijalno objašnjenje tvrdnje da bolesnici sa ahalazijom tip 3 imaju najveće zadebljanje zida, odnosi se na hipertofiju zida što je u direktnoj korelaciji sa većim stepenom aktivnosti jednjaka sa posledičnim srazmernim debeljanjem i cirkularnih i longitudinalnih mišićnih vlakana (Kim, et al, 2016). Takođe, verovalo se i da zadebljanje zida veće od 5 mm sa nodularnom i/ili lobularnom prezentacijom koja ukazuje na asimetričnu prezentaciju zida posmatrano u aksijalnom preseku, najpre ukazuje na pseudoahalaziju (Licurse, et al, 2014), što nije dovoljno validno za donošenje zaključka samo na osnovu navedenog parametra.

Napredovanjem dilatacije jednjaka pospešuje se razvoj ponavljanih mikroaspiracija, čak se smatra da su ova dva entiteta u korelaciji (Miyamoto, et al, 2011). Iako kompresivni efekat na disajne puteve može posledično izazvati segmentni kolaps parenhima pluća koji je asimptomatski, veliki broj bolesnika sa ahalazijom ima značajne kompresivne efekte na medijastinalne strukture (Reddymasu, et al, 2006), što može, ali i ne mora biti detektovano prilikom radiografskog snimanja pluća. Trahealna kompresija je veoma značajan klinički entitet jer su zabeleženi slučajevi koji su čak razvili respiratorni distress sindrom (Dochi, et al, 2009).

Trenutno iskustvo sa f-MR iz oblasti GI trakta ograničeno je na neke preliminarne i kliničke studije o aktu gutanja i drugim novijim izveštajima o proceni pokretljivosti želuca; samo Manabe i sar. su istraživali upotrebu f-MR za procenu pokretljivosti jednjaka, uvođenjem optimizovanog protokola zasnovanog na brzim T1-sekvencama FFE (Ajaj, et al, 2004; Manabe, et al, 2004).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Sanja Jovanovic, Aleksandra Djuric-Stefanovic, Aleksandar Simic, Ognjan Skrobic and Predrag Pesko. Value of Multidetector Computed Tomography in the Assessment of

Achalasia Subtypes and Detection of Pulmonary and Thoracic Complications. Medical Principles and Practice (2019) DOI: 10.1159/000501057.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj savremene radiološke dijagnostike u hirurškom lečenju pacijenata sa ahalazijom“ dr Sanje Jovanović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju nastanka, razvoja, adekvatne i neophodne dijagnostike radi efikasnog, pravilnog i svrsishodnog lečenja bolesnika sa ahalazijom. U aktuelnoj svetskoj i domaćoj literaturi i vodičima, još ne postoje jasni kriterijumi značajnosti primene dostupnih radioloških dijagnostičkih metoda za procenu tipova ahalazije. Istraživanja doprinosa savremenih dijagnostičkih radioloških metoda, pre svega VDBE, fMR i MDCT, u proceni tri različita tipa ahalazije, efikasnosti hirurškog lečenja i u predikciji recidiva, do sada nisu rađena u našoj zemlji. Morfološka i funkcionalna ispitivanja koja su korišćena u ovoj studiji, predstavljaju jednu vrstu potencijalnih *in vivo* biomarkera i nude mogućnost definisanja merljivih kriterijuma, koji bi mogli biti od koristi u dijagnostici i lečenju bolesnika sa različitim tipovima ahalazije. Naučni doprinos istraživanja biće ispitivanje povezanosti morfoloških i funkcionalnih parametara detektovanih savremenim dijagnostičkim radiološkim metodama sa kliničkim karakteristikama ahalazije, što bi moglo da doprinese i boljem razumevanju patofizioloških poremećaja u ovoj bolesti. Rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti da se na osnovu nalaza dijagnostičkih procedura i simptomatološkog upitnika načini najoptimalniji protokol za praćenje bolesnika i pouzdanu predikciju dugoročnog ishoda nakon učinjene hirurške procedure.

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 Sanje Jovanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.07.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragan Mašulović

Prof. dr Nebojša Radovanović

Prof. dr Viktor Till

Mentor:

Doc. dr Aleksandra Đurić-Stefanović

Komentor:

Prof. dr Aleksandar P. Simić
