

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

„ZNAČAJ HIRURŠKOG PRISTUPA ZA ISHOD LEČENJA BOLESNIKA SA
KARCINOMOM JEDNJAKA I EZOFAGOGASTRIČNOG PRELAZA“

kandidata Mr sci. med. Dr Dejana Veličkovića, zaposlenog na Klinici za digestivnu hirurgiju –I Hirurška klinika, KCS u Beogradu. Mentor Akademik prof. dr Predrag Peško

Komisija za ocenu završene disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Simić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Predrag Sabljak, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. VNS. Dr Marjan Micev, Klinika za digestivnu hirurgiju – I Hirurška klinika, KCS

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 Dejana Veličkovića napisana je na ukupno 135 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 22 tabele, 30 slika i 2 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je detaljno iznesena problematika karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Autor je izneo sve relevantne podatke koji se tiču epidemiologije, osnovnih principa dijagnostike

i multimodalnog lečenja navedenih tumora. U uvodu je posebnu pažnju obratio na danas postojeće kontroverze vezane za izbor operativnog pristupa u hirurškom lečenju karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza sva tri tipa prema *Siewert-ovoj* klasifikaciji, kao i na nove modalitete lečenja u vidu primene različitih neoadjuvantnih protokola. Poseban osvrt je stavljen na oblasti oko kojih i dalje ne postoji konsenzus u stručnoj javnosti, kao što su značaj cirkumferentne resekcione margine prema dva važeća kriterijuma Kraljevskog i Američkog udruženja patologa, izbor hirurškog pristupa u lečenju karcinoma ezofagogastričnog prelaza tipa II po *Siewert-ovoj* klasifikaciji i značaj različitih sistema stažiranja karcinoma (TNM klasifikacija i odnos metastatskih prema ukupnom broju izvadjenih limfnih nodusa – LNR (Lymph Node Ratio)).

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja kliničko-patoloških karakteristika, perioperativnih rezultata i dugoročnih rezultata lečenja homogene populacije pacijenata operisanih zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Jedan od osnovnih ciljeva bilo je i ispitivanje uticaja LNR-a na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez recidiva kod pacijenata koji su primarno operisani zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Takodje, ispitivan je uticaj hirurškog pristupa (ezofagektomija ili totalna gastrektomija) na perioperativne i dugoročne rezultate lečenja pacijenata sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II po *Siewert-ovoj* klasifikaciji, kao i značaj pozitivnosti cirkumferentne resekcione margine-CRM prema kriterijumima Kraljevskog udruženja patologa (Royal College of Pathologists) i Američkog udruženja patologa (College of American Pathologists) za ukupno preživljavanje, preživljavanje bez recidiva i preživljavanje bez lokalnog recidiva kod pacijenata sa karcinomom jednjaka T3 stadijuma različitih lokalizacija. Na kraju, ispitivan je i značaj perioperativne transfuzije alogene krvi i njen uticaj na sveobuhvatne rezultate lečenja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je za potrebe ove studije korištena prospektivno formirana i održavana baza operacija Centra za hirurgiju jednjaka, Klinike za digestivnu hirurgiju-I Hirurška klinika, Klinički centar Srbije, u period od 01.01.2004.-01.01.2016. godine. Iz navedene baze, koja sadrži 1129 pacijenata operisanih zbog karcinoma jednjaka i želuca, izdvojeno je 529 pacijenata koji su radikalno operisani zbog karcinoma jednjaka svih lokalizacija i karcinoma ezofagogastričnog prelaza sva tri tipa prema *Siewert-ovoj* klasifikaciji. Ova studija je odobrena od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi

pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. Detaljno je naveden postupak sa bolesnicima u sklopu preoperativnog stažiranja kao i tipovi korištenih hirurških procedura. Zavisno od postavljenog cilja, iz baze su izdvajane zasebne kohorte za statističku obradu. Statistička poređenja su vršena upotrebom Studentovog t-testa, Hi-kvadrat testa ili *Mann-Whitney* U testa, zavisno od analize. Preživljavanje je procenjivano Kaplan-Meier-ovim krivama, a razlika u preživljavanju log-rank testom. Zavisno pod postavljenog cilja radjena je i univarijantna i multivarijantna analiza kroz regresione modele.

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 207 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Karcinom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza se najčešće javljao u sedmoj deceniji života (60 ± 10.3), a dominirao je muški pol (4:1). Mediana dužine hospitalizacije je iznosila 15 dana (raspon: 14.0-19.0 dana), a intrahospitalni mortalitet 2.8%. Značajne hirurške komplikacije su zabeležene kod 16.2% pacijenata, a dehiscencija anastomoze kod 5.1%. R0 resekcija je postignuta kod najvećeg broja pacijenata (95.7%). Mediana preživljavanja cele kohorte je iznosila 26.0 meseci (95%CI 20.9-31.0), pri čemu se pacijenti sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza nisu razlikovani po ukupnom preživljavanju. Kod polovine pacijenata je tokom perioda praćenja dijagnostikovao recidiv, pri čemu je dominirao sistemski recidiv bolesti.

Utvrđena je statistički značajna korelacija između kategorija LNR-a i OS-a i DFS-a. Pacijenti sa $LNR \geq 0.2$ su imali statistički značajno kraći OS ($p < 0.001$) i DFS ($p < 0.001$) u odnosu na pacijente sa $LNR < 0.2$. Ipak, u multivarijantnoj analizi je pokazano da je N stadium bolji prediktor ishoda u odnosu na LNR.

Hirurški pristup nije uticao na ishod lečenja pacijenata sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II. Nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju (mediana 26.0 meseci nakon ezofagektomije, 95% CI 7.7 – 44.3 versus 27.0 meseci nakon totalne gastrektomije, 95% CI 17.9 – 36.1, $p=0.493$), niti u petogodišnjem preživljavanju (29.3% nakon ezofagektomije versus 37.2% nakon gastrektomije; $p=0.364$). Hirurški pristup se takođe nije pokazao statistički značajnim u univarijantnoj niti u multivarijantnoj analizi.

Status CRM-a prema CAP kriterijumu se pokazao superiornijim u odnosu na RCP kriterijum. U multivarijantnoj analizi je pokazao značaj za OS ($p<0.001$; HR=2.714; 95%CI 1.923-3.829), DFS ($p<0.001$; HR=2.598; 95%CI 1.746-3.867) i LRFS ($p=0.006$; HR=2.403; 95%CI 1.292-4.471).

Transfuzija alogene krvi nije imala uticaja na OS u celoj kohorti ($p=0.5$; HR=1.10; 95%CI 0.82-1.48), grupi skvamocelularnih karcinoma niti adenokarcinoma.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Učestalost među polovima, koja je zabeležena u studiji, gde se karcinom jednjaka javljao četiri puta češće kod muškaraca nego kod žena, uklapa se u svetske trendove učestalosti koji se objavljuju u najnovijim epidemiološkim studijama. Oba najčešća histološka tipa (Skvamocelularni karcinom i Adenokarcinom) se javljaju značajno češće kod muškaraca nego kod žena. Incidenca adenokarcinoma kontinuirano raste u razvijenim zemljama zapadnog sveta, posebno u poslednje četiri decenije. U navedenom periodu, relativna učestalost adenocarcinoma je porasla sa 35% na preko 60% u poslednjoj deceniji. Sličan trend je zabeležen i u studiji Dr Dejana Veličkovića, gde je udeo adenokarcinoma iznosio 59%. U doktorskoj disertaciji Akademika Predraga Peška iz 1992. godine, kojom su obuhvaćeni pacijenti iz različitih republika bivše Jugoslavije, udeo adenocarcinoma je bio neznan, i iznosio je manje od 10%. Po ovom kriterijumu, naša zemlja je bila slična ostalim zemljama istočne Evrope i Azije. Nepune tri decenije kasnije, relativna učestalost AC-a enormno raste i kod nas, i približava se udelu ovog histološkog tipa u ekonomski razvijenim zemljama zapadne Evrope i Severne Amerike.

Jedna od najznačajnijih kliničko-patoloških karakteristika studije jeste udeo pacijenata sa uznapredovalim stadijumima bolesti, kao i veliko opterećenje značajnim, multiplim komorbiditetima kardiovaskularnog i endokrinog sistema (hipertenzija, koronarna bolest,

dijabetes). Ukoliko se u procenu uključe T i N stadijum, maksimalni dijametar tumora, limfovaskularna, venska ili perineuralna invazija, većina pacijenata je dijagnostikovana u uznapređovalom stadijumu bolesti. Kod čak dve trećine pacijenata (65.0%) je zabeležen T3 stadijum tumora, dok su limfonodalne metastaze (N+ stadijum) bile prisutne kod tri četvrtine njih (76.6%). Nasuprot tome, u većini studija iz zapadne Evrope, SAD, Japana i Koreje, udeo pacijenata sa T3 stadijumom tumora retko prevazilazi 50%, dok udeo N0 stadijuma najčešće iznosi od 40%-50%. Komplikacije bilo koje težine (stepeni I-IV prema *Clavien-Dindo* klasifikaciji) su zabeležene kod oko polovine pacijenata (51.4%), a najveći broj njih otpada na perioperativnu transfuziju alogene krvi (44.0%). Ozbiljne hirurške komplikacije, koje su zahtevale neku formu konzervativnog (medikamentnog) ili hirurškog tretmana (*Clavien-Dindo* $\geq 3a$) je imalo 16.2% pacijenata. Možda i najznačajnija hirurška komplikacija (dehiscencija anastomoze) je zabeležena kod 27 pacijenata (5.1%), a ukupan hospitalni mortalitet je iznosio 2.8%.

Navedeni perioperativni rezultati lečenja spadaju među najbolje do sada objavljene. Slične rezultate u pogledu niskih stopa morbiditeta i mortaliteta objavljuju brojni japanski autori. *Takeuchi i sar.* su 2017. godine objavili rezultate velike multicentrične studije, u koju je, koristeći podatke nacionalne baze podataka Japana (*Japanese National Clinical Database – NCD*), uključeno 9584 pacijenta sa karcinomom jednjaka iz 864 bolnice u Japanu. Ozbiljne hirurške komplikacije su zabeležene kod 42.8% pacijenata, dehiscencija anastomoze kod 12.6%, a ukupni mortalitet je iznosio 2.9%. Osim niske stope ukupnog morbiditeta, mortalitet od 2.8% koji je zabeležen u studiji takođe spada među najbolje do sada objavljene operativne rezultate. Zavisno od dela sveta i volumena same ustanove, uobičajni mortalitet nakon ezofagektomije se kreće i do 10%.

U doktorskoj disertaciji je LNR klasifikovan na sledeći način: 0, 1-20% i >20%. *Kaplan Meier-ovom* analizom preživljavanja je utvrđeno da i N status i LNR koreliraju sa OS i DFS. Analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između svih kategorija N statusa prema sedmom izdanju TNM-a, kao i svih kategorija LNR-a. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima velikog broja autora. Naknadnom multivarijantnom analizom, u koju su kao kovarirajuće varijable uključene i N status i kategorije LNR-a, kao nezavisni prediktori preživljavanja su identifikovani: pol ($p=0.012$), N status ($p=0.033$), limfovaskularna invazija

($p=0.035$), postoperativne komplikacije ($p=0.007$) i adjuvantna terapija ($p=0.033$). Dakle, u ovoj analizi, LNR kategorisan na predhodno pomenuti način, nije pokazao statističku značajnost. Za razliku od navedenih rezultata, nekoliko autora je pokazalo da LNR kategorisan sa *cut off* vrednošću od 0.2 (20%) ima prognostički značaj i da predstavlja nezavistan prediktor preživljavanja. *Tan i sar.* su u svojoj studiji koja je obuhvatila 700 pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom jednjaka bez neoadjuvantne terapije, uporedili LNR sa N statusom po TNM-u i zaključili da LNR predstavlja nezavisni prediktor ishoda, nezavisno od broja odstranjenih limfnih nodusa. Utvrđeno je da LNR značajno eliminiše *Will Rogersov* fenomen i da predstavlja potencijalno bolji prediktor preživljavanja u odnosu na N status. Moguće razloge za ovakve rezultate studije treba tražiti u osnovnim karakteristikama kohorte. Možda i najveća razlika jeste udeo pacijenata sa uznapredovalom bolešću, koji je značajno veći u odnosu na ostale serije. Udeo pacijenata bez nodalnih metastaza (N0 stadijum) u doktorskoj disertaciji iznosi svega 21.4%, dok se kod drugih autora taj procenat kreće od 40-60%. Druga potencijalno važna razlika je ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa. Mediana odstranjenih limfnih nodusa je iznosila 30, dok je kod drugih autora često značajno manja ili uopšte nije navedena. U seriji *Sisic i sar.* mediana odstranjenih nodusa je bila 21, dok u velikoj studiji *Mariette i sar.* čak 38.2% pacijenata nisu bili adekvatno stažirani jer je ukupan broj odstranjenih nodusa bio manji od 15, što je minimalan broj neophodan prema TNM sistemu. Logično je da ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa ima uticaj na LNR, a nekoliko autora je pokazalo da ima uticaj i na preživljavanja. *Peyre i sar.* su analizirajući 2.303 pacijenata sa karcinomom jednjaka naveli nezavisne prediktore preživljavanja po značaju: 1. broj pozitivnih limfnih nodusa, 2. T stadijum, 3. ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa. Isti autori su preporučili odstranjivanje minimum 23 regionalna limfna nodusa da bi se dobio maksimalan benefit za pacijente u smislu preživljavanja. Sa medijanom od 30 odstranjenih nodusa, studija Dr Dejana Veličkovića u potpunosti zadovoljava kriterijume za adekvatno stažiranje. Veliki broj odstranjenih limfnih nodusa možda i daje odgovor zašto LNR u multivarijantnoj analizi nije pokazao značajnost, već N status. Veliki broj odstranjenih nodusa ukazuje da su pacijenti adekvatno stažirani i da je time u najvećoj meri izbegnut *staging migration* fenomen.

U doktorskoj disertaciji Dr Dejana Veličkovića nije utvrđena razlika u incidenci morbiditeta i mortaliteta između pacijenata sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II po Siewert-ovoj klasifikaciji, kod kojih je uradjena ezofagektomija ili proširena totalna gastrektomija. Navedeni

rezultati su u skladu sa rezultatima većine autora. Dodatno, između ove dve grupe nije bilo razlike ni po incidenci dehiscencija anastomoze, učestalosti transfuzije krvi ili krvnih derivata niti po dužini hospitalizacije. Iako je resekciona margina logično značajno duža nakon ezofagektomije, nije bilo statistički značajne razlike u pojavi anastomotskih recidiva između ezofagektomije i totalne gastrektomije. Dakle, dužina proksimalne margine nije uticala na ukupno preživljavanje niti na pojavu lokoregionalnih recidiva. Slične rezultate navode i drugi autori. Ukupno preživljavanje, kao i preživljavanje bez recidiva u studiji nije zavisilo od hirurškog pristupa. Hirurški pristup se nije pokazao kao prognostički faktor u univarijantnoj regresionoj analizi. Nekoliko autora je objavilo slične rezultate, bez jasne prednosti bilo kog hirurškog pristupa po pitanju dugoročnih onkoloških rezultata. Nasuprot tome, neke studije su dokazale superiornost ezofagektomije ili gastrektomije. Do danas nije objavljena ni jedna prospektivna randomizirana kontrolisana studija koja bi poredila dugoročne rezultate lečenja ova dva hirurška pristupa. Za sada jedino postoji prospektivna studija japanskih autora, koji su poredili rezultate lečenja torakoabdominalnim i transhijatalnim pristupom, ali kod obe grupe se radilo o totalnoj gastrektomiji. Nakon desetogodišnjeg perioda praćenja je zaključeno da torakoabdominalni pristup nema onkološku prednost u odnosu na transhijatalni pristup, a asociran je sa većom incidencom komplikacija. *Parry i sar.* su u svojoj studiji pokazali da su udaljeni rezultati ezofagektomije i totalne gastrektomije identični, ali da je incidenca pozitivne cirkumferentne margine veća u grupi totalnih gastrektomija. *Siewert i sar.* u velikoj studiji karcinoma ezofagogastričnog prelaza sugerišu ekstenzivnu totalnu gastrektomiju za karcinom tipa II, jer ezofagektomija nema prednost u preživljavanju a asocirana je sa većom incidencom komplikacija. U studiji *Reeha i sar.*, pacijenti sa karcinomom tipa II operisani totalnom gastrektomijom su živeli duže u odnosu na pacijente operisane ezofagektomijom. U skoro objavljenoj studiji nakon neoadjuvantne hemio/radio terapije, procenat R0 resekcija i ukupno preživljavanje se nisu razlikovali između ezofagektomija i gastrektomija, a autori su sugerisali da ekstenzivnija abdominalna limfadenektomija može da poboljša ukupno preživljavanje. Ipak, rezultati ove studije se ne mogu porediti sa rezultatima doktorske disertacije jer su svi pacijenti inicijalno lečeni neoadjuvantnom terapijom, za koju je poznato da sama po sebi ima uticaja na ukupno i preživljavanje bez recidiva.

Procenat pozitivnosti CRM-a u doktorskoj disertaciji je iznosio 13.9% prema *CAP* kriterijumima, odnosno 49.4% prema kriterijumima *RCP-a*. Ovakav udeo pozitivnosti CRM-a je

u skladu sa rezultatima većine autora, gde se procenat kreće od 40-70% za *RCP* kriterijum, odnosno 10-20% za *CAP* kriterijum. U multivarijantnoj analizi, koja je urađena za tri ishoda (ukupno preživljavanje-OS, preživljavanje bez recidiva-DFS i preživljavanje bez lokalnog recidiva-LRFS) status CRM-a prema *CAP* kriterijumu se pored N stadijuma pokazao kao nezavistan prediktor sva tri ishoda. Još nekoliko autora je u svojim studijama pokazalo da je *CAP* kriterijum superioran i da predstavlja nezavistan prediktor OS-a i LRFS-a. Sudeći po rezultatima doktorske disertacije, *RCP* kriterijumi, koji su direktno izvedeni iz kriterijuma za karcinom rektuma, možda nemaju opravdanu primenu kod karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Resekciona margina manja od 1mm nije imala značajan uticaj na OS, DFS i LRFS, za razliku od direktno infiltrisane margine, odnosno pozitivnosti po *CAP* kriterijumu.

Učestalost periperativne transfuzije krvi u studiji je iznosila 41.6%, što je u skladu sa većinom do sada objavljenih studija, gde učestalost veoma varira i kreće se od 7-83.5%. Perioperativna transfuzija alogene krvi se nije pokazala kao nezavisni prediktor ukupnog preživljavanja. Nekoliko studija, u kojima je ispitivana povezanost transfuzije alogene krvi i perioperativnih kao i dugoročnih rezultata lečenja kod pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, objavljuju dijametralno različite rezultate. *Craig i sar.* su u svojoj studiji pokazali da je transfuzija asocirana sa lošijim jednogodišnjim preživljavanjem kod pacijenata sa stadijumom III po TNM klasifikaciji, ali da nema uticaja na trogodišnje i petogodišnje preživljavanje. Interesantno je da je u nekim studijama nađena dozna zavisnost (u smislu primljenih jedinica krvi) transfuzije, odnosno njenog uticaja na ukupno preživljavanje. Specifičan prag u jedinicima primljene krvi varira u različitim studijama, i kreće se od 2-4 jedinice. *Lee i sar.* su objavili da ukupno preživljavanje opada za oko 6% sa svakom jedinicom transfundovane krvi. Rezultati nedavno objavljene meta analize takođe ukazuju da je kod pacijenata koji su podvrgnuti ezofagektomiji, transfuzija asocirana sa lošijim ukupnim preživljavanjem. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za ovako različite rezultate. U nekim su studijama varijable poređenih grupa (transfundovani vs ne-transfundovani) ekstremno nebalansirane, što definitivno utiče na dobijene rezultate. Osim toga, postoji primetna razlika među pomenutim studijama u pogledu zastupljenosti pacijenata sa uznapredovalim stadijumima bolesti, učestalosti komorbiditeta i preoperativne anemije, kao i intraoperativnih gubitaka krvi i broja primljenih jedinica alogene transfuzije. Razlika je postojala i u definiciji perioperativnog perioda, stopama mortaliteta i incidenci postoperativnih komplikacija. Kao što se moglo i očekivati, stadijum bolesti u trenutku

postavljanja dijagnoze, pojava hirurških komplikacija i prisustvo komorbiditeta imaju najznačajniji uticaj na dugoročne rezultate lečenja. Prema tome, rana dijagnoza, pažljiva selekcija pacijenata za operaciju i prefinjena hirurška tehnika sa malim intraoperativnim gubicima krvi, uz adekvatnu postoperativnu negu, predstavljaju najvažnije determinante boljih perioperativnih i dugoročnih rezultata lečenja.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Velickovic D, Sabljak P, Stojakov D, Velickovic J, Ebrahimi K, Sljukic V, Pesko P. Prognostic impact of allogenic blood transfusion following surgical treatment of esophageal cancer. Eur J Surg. <https://doi.org/10.1007/s10353-019-0588-7>.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj hirurškog pristupa za ishod lečenja bolesnika operisanih zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza“ dr Dejana Veličkovića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju ove specifične grupe karcinoma. Klinička primena rezultata ove studije je više nego očigledna, a navešćemo samo neke od mogućih. U doktorskoj disertaciji je dokazano da se pacijenti sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II po Siewert-ovoj klasifikaciji ravnopravno mogu operisati bilo ezofagektomijom ili totalnom gastrektomijom, jer se ova dva hirurška pristupa ne razlikuju po morbiditetu, mortalitetu i onkološkim rezultatima, tj. ukupnom preživljavanju. U tom smislu, navedeni rezultati ohrabruju primenu minimalno invazivnog pristupa, koji je moguće uraditi za ove pacijente (Ivor Lewis ezofagektomija) dok je proširena totalna gastrektomija tehnički veoma zahtevna i teško izvodljiva. Visok procenat pozitivnosti cirkumferentne resekcione margine sugerise na potrebu promene modaliteta lečenja, odnosno dominantnu primenu neoadjuvantne hemio-radioterapije, jer se na taj način smanjuje pozitivnost i poboljšavaju ukupni rezultati lečenja. 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 Dejana

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

U Beogradu, 15.07.2019. god.

Članovi komisije:

Prof. dr Aleksandar Simić

Mentor:

Akademik prof. dr Predrag Peško

Doc. dr Predrag Sabljak

VNS, dr Marjan Micev
