

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Ha sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 01.07.2022. godine, broj 7520/6-GA, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**ODREĐIVANJE OPTIMALNOG DIJAGNOSTIČKOG I OPERATIVNOG
PRISTUPA U LEČENJU MUCINOZNIH CISTIČNIH NEOPLAZMI PANKREASA**

kandidata Mr sci med dr Gorana Aleksandrića, zaposlenog na Klinici za hirurgiju Kliničko Bolničkog Centra „Zemun“ u Beogradu. Mentor je Doc. dr Nebojša Mitrović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragoš Stojanović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Đorđe Knežević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Mlađan Protić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta 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 Mr sci med dr Gorana Aleksandrića napisana je na ukupno 79 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabela, 15 grafikona i 11 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su opisane vrste cističnih tumora pankreasa, posebno vodećih pet, serozne cistične neoplazme (SCN), mucinozne cistične neoplazme (MCN), intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN): IPMN koji zahvata glavni pankreasni kanal (*Main-duct type*) i IPMN perifernih kanala (*Branch-duct type*), solidne pseudopapilarne neoplazme (SPN) i cistične pankreasne endokrine neoplazme (PEN). Prikazana je prevalencija cističnih lezija pankreasa utvrđena kompjuterizovanom tomografijom (CT) koja se kreće oko 3%, dok je korišćenjem magnetne rezonance (MRI) čak do 20%. Detaljno su opisane mucinozne cistične neoplazme, njihova prevalencija, klasifikacija na osnovu stepena etitelne displazije, najčešća lokalizacija u telu i repu pankreasa. Opisan je značaj rane dijagnoza MCN jer je prognoza za pacijente sa malignim oblikom kao za one sa duktalnim adenokarcinomom, dok pacijenti sa „in situ“

MCN mogu da se izleče operativnim putem. Istaknuto je da u najboljem slučaju, MCN predstavlja pre-malignu leziju i zato je veoma važno da se razlikuje od ostalih cističnih lezija pankreasa. Opisani su simptomi MCN, abdominalna nelagodnost ili bol kao i drugi simptomi koji se odnose na malignitet (gubitak težine, anoreksija i opstruktivna žutica). Prikazan je izgled tumora, veličina i komunikacija sa okolnim strukturama. Pokazano je da svi MCN imaju maligni potencijal kod između 15 i 35% bolesnika. Uzimajući u obzir životni vek većine pacijenata, koji su skoro uvek žene srednje dobi, postoji visok rizik razvoja mucinoznog cistadenokarcinoma, u kom slučaju su procenat resektabilnosti i postoperativno preživljavanje niski i imaju veoma lošu prognozu. Opisani operativni pristupi u lečenju ovog karcinoma.

Ciljevi rada su prezizno definisani. Sastoje se od proceniti uloge i mogućnosti savremenih radioloških dijagnostičkih procedura u pravilnoj preoperativnoj dijagnostici mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa (MCN) i njihovom razlikovanju od drugih vrsta cističnih neoplazmi pankreasa; zatim procenei korelacije preoperativne simptomatologije sa veličinom i lokalizacijom mucinoznih cističnih tumora pankreasa i utvrđivanja pravilanog izbora operativne procedure na pankreasu u odnosu na lokalizaciju i veličinu mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa

U poglavlju **materijal i metode** je opisan je tip studije, vreme istraživanja i mesto istraživanja U ovu multicentričnu studiju uključeni su svi konsekutivni bolesnici operisani od cističnih tumora pankreasa na Klinici za digestivnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije i Kliničko Bolničkom Centru „Bežanijska Kosa” u Beogradu. Izvor podataka je bila medicinska dokumentacija ispitanika. Opisani su kriterijumi za uključjenja u studiju koji su bili preoperativno postavljena dijagnoza cističnog tumora pankreasa, postoperativno utvrđena dijagnoza cističnog tumora pankreasa na osnovu histopatološke analize hirurški uzetog materijala (biopsija ili resekcioni preparat), a sa dijagnozama MCN pankreasa, SCN pankreasa, IPMN *main duct* i *branch duct* tipa i solidnog pseudopapilarnog tumora pankreasa. Takoe, opisani su kriterijumi za isključivanje iz istraživanja: pacijenti sa preoperativnom dijagnozom cističnih promena na panreasu ne-neoplastične etiologije, kao što su pseudociste pankeasa ili peripankreasne kolekcije u sklopu akutnog ili hroničnog pankreatitisa, kao i bolesnici sa drugim neoplastičnim procesima na pankreasu, kao što su adenokarcinom ili pankreasni neuroendokrini tumori, kao i bolesnici koji nisu operisani. Shodno ovome, zlatni standard dijagnoze, odnosno zavisna varijabla, bila je histopatološka potvrda dobijena hirurškom biopsijom ili analizom resekcionog preparata. Navedene su sve varijable koje su analizirane u istraživanju i detaljno opisane statističke analize koje su korišćene za obradu prikupljenih podataka.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Prikaz rezultata prati postavljene ciljeve istraživanja.

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 171 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Ocena izveštaja o proveru originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu I nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Određivanje optimalnog dijagnostičkog i operativnog pristupa u lečenju mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa”, autora Mr sci med dr Gorana B. Aleksandrić, konstatujem da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 11%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi tzv. Opštih mesta i podataka što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

C) Kratak opis postignutih rezultata

U istraživanje je uključeno ukupno 132 pacijenta, od čega je 77 (58,3%) bilo ženskog pola, a 55 (41,7%) muškog pola. Prosečna starost bila je $53,77 \pm 12,92$ godina. Najčešći komorbiditet kod pacijenata u ovom istraživanju bio je dijabetes melitus, zastupljen u 12 slučajeva (8,2%), a potom arterijska hipertenzija zastupljena kod 11 pacijenata (7,5%) Najčešća preoperativna dijagnoza bila je mucinozni cistični tumor pankreasa, kod više od četvrtine pacijenata (40 pacijenata, 27,4%). Prosečan dijametar cističnih tumora pankreasa u našem istraživanju bio je $76,82 \pm 36,66$ mm. Prosečna dužina trajanja simptoma bila je nešto manja od pet meseci, odnosno, $4,82 \pm 4,26$ meseci. Bol je bio prisutan kod skoro četiri petine pacijenata (105 pacijenata, 79,5%), a palpabilna masa i gubitak u telesnoj masi kod po 20 (30,3%) pacijenata.

Uočena je pozitivna korelacija između dijametra cističnog tumora pankreasa i prisustva palpabilne mase na pregledu ($r = 0,701$, $p < 0,001$), kao i akutnog pankreatitisa ($r = 0,193$, $p = 0,026$), dok je negativna korelacija zabeležena između dijametra i gubitka u telesnoj masi ($r = 0,219$, $p = 0,012$), tj. postojanja hroničnog pankreatitisa ($r = 0,211$, $p = 0,015$). Statistička značajnost postojala je samo u pogledu palpabilne mase.

Kod više od dve trećine pacijenata je cistični tumor pankreasa bio lokalizovan u telu i repu pankreasa, kod njih 57 (67,1%), a u glavi pankreasa kod njih osamnaestoro (21,2%). Najčešći tip operacije bio je distalna pankreatektomija sa splenektomijom, rađena kod 35,9% pacijenata praćena sa ekscizijom (22,9%) i pankreatojejunalnom anastomozom (15,3%)

Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti različitih operativnih procedura u odnosu na lokalizaciju cističnih tumora pankreasa, $p = 0,007$. Kod 60,7% pacijenata kod kojih je cistični tumor pankreasa bio lokalizovan u telu i repu pankreasa je urađena distalna pankreatektomija sa splenektomijom.

Komplikacije nije imalo 114 ispitanika (86,4%), dok je preostalih 18 (13,6%) razvilo komplikacije. Kod skoro tri četvrtine pacijenata (63 pacijenta, 74,1%) preoperativna dijagnoza je potvrđena i nakon operacije, dok je kod njih 22 (25,9%) postoperativno utvrđeno postojanje druge dijagnoze u odnosu na preoperativnu.

Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti tačne i netačne preoperativne dijagnoze u različitim decenijama tokom trajanja istraživanja. Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti nalaza palpabilne mase u abdomenu između pacijenata sa tačnom i pacijenata bez tačne preoperativne dijagnoze (20% nasuprot 50%, $p = 0,014$), kao i u učestalosti pojave mučnine i povraćanja (29% kod pacijenata sa tačnom i 59,1% kod pacijenata sa netačnom preoperativnom dijagnozom, $p=0,032$

Logistička regresiona analiza sa tačnom preoperativnim dijagnozom kao ishodom varijablom je pokazala da su pacijenti bez palpabilne mase na pregledu imali 6,97 puta veću verovatnoću za tačnu preoperativnu dijagnozu (95% CI: 1,46-33,29), a pacijenti bez mučnine / povraćanja su imali 16,27 puta veću verovatnoću za tačnu preoperativnu dijagnozu (95% CI: 3,18-86,83).

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Danas se cistične lezije pankreasa mnogo češće otkrivaju zahvaljujući modernim imidžing metodama. Iako MCN i SCN predstavljaju do 60% svih cističnih lezija pankreasa, ipak se javljaju manjom učestalošću od solidnih lezija. Dve trećine ispitanika su bile žene. Pacijenti su bili srednje životne dobi, što se poklapa i sa starosnim dobom ispitanika u najvećem brojem dosadašnjih ispitivanja.

Poznato je da se MCN u 90% slučajeva javljaju kod žena. U našem istraživanju ženski pol je bio faktor povezan sa malignim potencijalom. Istraživanje sprovedeno od strane *Gomez* i saradnika, koje je uključilo 79 pacijenata starosti od 31 do 92 godine, je takođe prikazalo veću zastupljenost ženskog pola, dok u studiji *Fernandez del-Castillo* i saradnika, koja je obuhvatila 212 pacijenata, nije postojala statistički značajna razlika po polu. Određena istraživanja su pokazala da je starost prediktor maligne alteracije, u kojima je visok procenat pacijenata starijih od 70 godina imao histopatološki verifikovan karcinom pankreasa. U istraživanju Francuskog udruženja hirurga sprovedenom u periodu od 1984. godine do 1996. godine u 73 ustanove, 398 slučajeva cističnih tumora pankreasa ispitivani su bili stariji od 50 godina.

U ovom istraživanju, najčešća lokalizacija MCN i SCN bila je u predelu i tela i repa pankreasa, što je i očekivano pri čemu je statistički značajna korelacija pomenute lokalizacije pronađena samo u vezi sa MCN. Nasuprot ovom, u studiji *Gomez* i saradnika cistični tumori su većinom bili lokalizovani u glavi pankreasa, kod 55 od 79 pacijenata, dok je 15 bilo lokalizovano u telu, a 9 u repu pankreasa. (75) Prosečna veličine tumora iznosila je $76,82 \pm 36,66$ mm, gde su MCN bili statistički značajno većih dimenzija u odnosu na SCN. Klinički palpabilni tumori bili prisutni kod skoro trećine bolesnika (30,3%), i to na račun MCN. Većina MCN-a se odlikuje sporim rastom i izostankom simptoma. U seriji od 232 pacijenata sa cističnim lezijama pankreasa, 36,7% je bilo asimptomatski, a među njima 28% je imalo MCN. U grupi pacijenata sa simptomima, 16% je imalo MCN *Warsaw* i saradnici su u dvanaestogodišnjem periodu pratili grupu od 67 pacijenata sa cističnim tumorima pankreasa, pri čemu su 39% bili asimptomatski. Gotovo polovina tumora je bilo lokalizovano u glavi, a ostatak u telu i repu. Prosečna veličina lezije bila je 60mm, pri čemu je najmanja bila 20mm, a najveća 160mm.

U ovom istraživanju, abdominalni bol je bila najčešća tegoba koje smo zabeležili kod pacijenata sa MCN i SCN. Bol je bio prisutan kod 79.5% pacijenata, pretežno kod obolelih od MCN. Gubitak telesne težine i palpabilnu tumorsku masu imalo je po 20 pacijenata, odnosno 30.3%, pri čemu je ovo bilo u korelaciji sa većim dijametrom lezije. Ostali simptomi prisutni kod naših ispitanika bili su mučnina i povraćanje, kao i dijareja. Trajanje simptoma variralo je između 4 i 8 meseci pre postavljanja dijagnoze. Samo pet pacijenata je bilo asimptomatsko, kod kojih je prilikom rutinskog UZ abdomena postavljena je sumnja na cistični tumor pankreasa.

Glavna diferencijalna dijagnoza MCN je sa SCN, koji se odlikuju niskim vrednostima CEA u sadržaju ciste i mogu biti lokalizovani u svakom delu pankreasa, potom sa pseudocistama, koje obično poseduju nekrotične ostatke unutar šupljine ciste, kao i sa *branch-duct type*

IPMN, koji komuniciraju sa duktalnim sistemom pankreasa i posledično imaju povišene vrednosti amilaze unutar cistične tečnosti. Takođe, u diferencijalnu dijagnozu ulaze i ne-neoplastične lezije u vidu pseudocista pankreasa. Ne postoji nijedan diskriminirajući test, a preoperativna dijagnoza zavisi od različitih kombinacija modela, uključujući kliničke manifestacije, vrednosti tumorskih markera, rezultata imidžing dijagnostike (CT, NMR, PET, EUZ) i analize tečnosti ciste.

Perkutana aspiracija tečnosti ciste pankreasa za uzorkovanje sadržaja amilaze, CEA ili nivo CA19-9 i citološka ispitivanja ne sprovode se rutinski. Istraživanja *Dennis*-a i saradnika ukazuju da citološki pregled može biti koristan u otkrivanju malignih ćelija. Visoke vrednosti CEA pokazuje visoku pozitivnu prediktivnu vrednost za malignitet ili premalignost u preoperativnoj proceni cistične mase pankreasa (70%-100%) Visok nivo CA19-9 (>50,000U/mL) u tečnosti cista su pouzdani i specifični za diferencijaciju pseudociste od MCN, ali ne utvrđuju pouzdano maligni karakter tumora

Transabdominalni UZ ima nisku tačnost (50%) za cistične neoplazme pankreasa EUZ utiče pozitivno na preciznost i omogućava bolju procenu zida ciste, obzirom da može pokazati raslojavanje ili čvorove unutar ciste. Štaviše, EUZ se može koristiti za dobijanje aspiracije sadržaja ciste i za biopsiju zida ciste. Koncentracija amilaze u tečnosti ciste manja od 250U/L se smatra adekvatnom da isključi postojanje pseudociste pankreasa (osetljivost 40%-45%, specifičnost 95%-100%, tačnost 60%-65%), dok vrednost CEA manja od 5ng/mL može sugerisati benignu etiologiju (senzitivnost 45%-50%, specifičnost 95%-100%, tačnost 65%-70%). EUZ u kombinaciji sa aspiracionom citologijom finom iglom (FNAC) i analiza tečnosti ciste na CEA veća od 192ng/mL pokazuju najveću tačnost (79%) za razlikovanje mucinoznih cističnih od ne-mucinoznih cističnih lezija.

MDCT i MRCP igraju ključnu ulogu u proceni, definisanju veličine, septacije, kalcifikacija, čvorića zida ciste i postojanja komunikacije sa duktalnim sistemom pankreasa. Kod snimanja poprečnog preseka, MCN se prikazuje kao unilokularna ili multilokularna pojedinačna makrocista sa čvrstom komponentom, bez komunikacije sa glavnim kanalom. Uprkos napretku imidžing metoda i vidu CT i NMR, sposobnost da se donese adekvatna dijagnoza na osnovu izolovano korišćenih metoda ostaje slaba, baš kao i kod EUZ (25%-30%). U multivarijantnoj analizi koju su sproveli *Visser* i saradnici 2008. godine, kombinacija CT i NMR podataka pokazala je tačnost u rasponu od 44% do 83%. (107) Istraživanja su pokazala da je PET CT pouzdan u utvrđivanju malih pankreasnih karcinoma (108) i postoje preporuke za njegovu upotrebu za detaljnije identifikovanje vrste pankreasnih cista. (109) Međutim, iskustva sa PET su ograničena i neophodna su dalja istraživanja.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Aleksandric G, Matic S, Todorovic J, Terzic-Supic Z, Aleksic V. Misdiagnosis of cystic pancreatic tumors during a 30-year study period. *European Surgery* 2020 52:3. 2020;52(3):127–31. DOI: 10.1007/S10353-020-00628-1

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **Određivanje optimalnog dijagnostičkog i operativnog pristupa u lečenju mucinoznih cističnih neoplazmi pankreasa** predstavlja naučni doprinos u pokušaju određivanja ispravnog preoperativnog dijagnostičkog algoritma u dijagnostici MCN pankreasa i određivanju optimalne metode hirurškog tretmana. Ovo istraživanje omogućilo bi

dobijanje pouzdanijih preporuka za preoperativnu dijagnostiku MCN u odnosu na druge cistične promene na pankreasu korišćenjem savremenih dijagnostičkih vizualizacionih procedura, diferencijacija u odnosu na druge cistične tumore i ciste pankreasa. Ovim se postiže izbegavanje nepotrebne operacije kod cističnih tumora gde nije neophodno operativno lečenje i sa druge strane smanjuje mogućnost pogrešne dijagnoze i gubitka dragocenog vremena u praćenju za lezije za koje je indikovano operativno lečenje.

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 Mr sci med dr Gorana Aleksandrića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu,

15.07.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragoš Stojanović

Doc. dr Đorđe Knežević

Prof. dr Mladen Protić

Mentor:

Doc. dr Nebojša Mitrović
