

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30.06.2023. godine, broj 14/XV-3/3-OM, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

Ispitivanje faktora rizika prisustva maligniteta i pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa

kandidata dr Olge Mandić, zaposlene u KBC „Bežanijska kosa“ u Beogradu.

Mentor je prof. dr Nataša Maksimović,

Komentor je doc. dr Borislav Tošković.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Petar Svorcan, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC
„Zvezdara”
2. Prof. dr Darko Zdravković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC
„Bežanijska kosa”
3. Prof. dr Nataša Milić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za
medicinsku statistiku i informatiku
4. Doc. dr Tatjana Gazibara, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za
epidemiologiju
5. Prof. dr Milan Radojković, Medicinski fakultet Univerzitet u Nišu, KC Niš

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Olge Mandić napisana je na ukupno 74 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 37 tabela, 3 grafikona i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i biografiju kandidata.

U **uvodu** su definisane epidemiološke karakteristike kolorektalnog karcinoma, njegova patofiziologija, molekularni podtipovi, faktori rizika, simptomi i metode za rano otkrivanje bolesti. Zatim, predstavljene su različite klasifikacije polipa i uticaj veličine polipa na prisustvo rizika od maligniteta. Detaljno su opisane različite tehnike endoskopske mukozne resekcije i faktori koji utiču na donošenje odluke pri izboru metode resekcije. Prikazani su ishodi endoskopske mukozne resekcije i definisani tipovi prevencije kolorektalnog karcinoma.

Ciljevi rada su jasno i precizno definisani. Usmereni su na ispitivanje demografskih i kliničkih karakteristike osoba sa dijagnozom velikog kolorektalnog polipa. Podrazumevali su utvrđivanje prediktora prisustva maligniteta u velikim kolorektalnim polipima i utvrđivanje prediktora pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa tokom 2 godine praćenja.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da je sprovedena kohortna studija, u koju su uključeni ispitanici kojima je rađena endoskopska mukozna resekcija velikih kolorektalnih polipa u Kliničko bolničkom centru „Bežanijska kosa”, u periodu od 2014. do 2020. godine, a koji su praćeni u dvogodišnjem vremenskom intervalu nakon endoskopske mukozne resekcije. Detaljno je opisan način selekcije ispitanika, kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, način određivanja adekvatne veličine uzorka, kao i načini dobijanja demografskih, epidemioloških i kliničkih podataka vezanih za pacijente na osnovu medicinske dokumentacije, ali i kliničkih karakteristika vezanih za karakteristike polipa. Na osnovu endoskopske evaluacije i klasifikacije polipa, kao i prethodno navedenih demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika, izvedena je jedna od sledećih procedura koje su detaljno opisane: endoskopska mukozna resekcija u bloku, endoskopska mukozna resekcija „parče po parče” ili operativno lečenje nakon prve kolonoskopije ili nakon nekompletne endoskopske mukozne resekcije. Prikazan je način procene endoskopske resektabilnosti i interval praćenja ispitanika. U analizi su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Numeričke varijable predstavljene su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim opsegom. Atributivni podaci predstavljeni su apsolutnim brojevima i procentima. Razlike u distribuciji nezavisnih varijabli između različitih kategorija zavisne varijable testirane su pomoću Pearson Hi - kvadrat testa i Fišerovog testa tačne verovatnoće (za kategorijalne varijable) i Studentovog t-testa (za numeričke varijable). Procena normalnosti raspodele numeričkih varijabli izvršena je primenom Kolmogorov–Smirnovljevog testa. Univarijantna i multivarijantna logistička

regresiona analiza korišćene su kako bi se odredili prediktori prisustva maligniteta i pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Bežanijska kosa“.

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 177 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu pravilnika izveštaja iz programa *iThenticate* izvršena je provera originalnosti doktorske disertacije, utvrđeno je podudaranje teksta od 13%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je standardnih formulacija, fraza i stručne terminologije, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata istraživanja, koja su proistekla iz disertacije.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje analizira demografske, epidemiološke i kliničke podatke vezane za pacijente koji su dobijeni iz medicinske dokumentacije, ali i kliničke karakteristike vezane za karakteristike polipa. U istraživanje je uključeno ukupno 472 pacijenta sa velikim kolorektalnim polipima, skoro dve trećine činile su osobe muškog pola (62,9%), i prosečne starosti od 65,7±10,8 godina. pri čemu je najmlađi pacijent imao je 22 godine, a najstariji 97 godina. Više od dve trećine osoba sa dijagnozom velikog kolorektalnog polipa uključenih u istraživanje imalo je pridruženu bolest (68,9%), dok je pozitivnu anamnezu na karcinom imalo 28 ispitanika (5,9%). Najčešće indikacije za resekciju kolorektalnih polipa u studijskoj populaciji predstavljali su: pojava simptoma (27,9%), pozitivan FOBT (24,0%) i hematohezija (20,9%). Jedan polip dijagnostikovao je kod 50,8% pacijenata, dok su ostali imali više od jednog kolorektalnog polipa. Više od jedne četvrtine (25,4%) ispitanika imalo je polipe veličine preko 40 mm. Skoro polovina ispitanika (46,4%) imala je sesilni tip polipa prema morfologiji, LST-NG tip polipa imalo je njih 21,2%, LST-G morfološki tip polipa imalo je 14,6% ispitanika, pedunkularni tip polipa imalo je 44 (9,3%) ispitanika, flet polipe imalo je 8,3% ispitanika, dok je samo jedan pacijent imao hiperplastični tip polipa prema morfologiji. Polip sa površnom sluznicom tipa IIA prema pit paternu bio je prisutan kod većine ispitanika (88,2%), dok je 11,8% pacijenata uključenih u studiju imalo polip sa površnom sluznicom tipa IIB polipa prema pit paternu. Kod 82,6% pacijenata uključenih u studiju pristup za resekciju kolorektalnog polipa bio je nekomplikovan. Najčešća lokalizacija kolorektalnog polipa bila je descendentni kolon (52,5%). Kod 288 ispitanika (61,0%) bila je primenjena endoskopija u bloku, dok je kod 123 ispitanika bila primenjena endoskopija parče po parče. Usled nekompletne endoskopske resekcije, hirurgija je bila primenjena kod 24 ispitanika, dok je 37 ispitanika uključenih u istraživanje bilo direktno upućeno na hirurgiju. Kod većine pacijenata (70,3%) resekcija je bila kompletna, dok je kod 29,7% resekcija polipa bila nekompletna usled nemogućnosti određivanja ivica resekcije. Kod 14,4% pacijenata bio je prisutan karcinom. Nije pronađena statistički značajna razlika u polu ($p = 0,304$), starosti ($p = 0,357$) i prisustvu komorbiditeta ($p = 0,143$) između ispitivanih grupa. Nije pronađena statistički značajna razlika u prisustvu simptoma kao indikacije za resekciju

kolorektalnih polipa između ispitivanih grupa ($p = 0,584$). Pacijenti sa pozitivnim FOBT-om kao indikacijom za resekciju kolorektalnih polipa značajno ređe su imali karcinom ($p = 0,025$). Pronađena je statistički značajna razika u učestalosti hematohezije između ispitivanih grupa, pri čemu su pacijenti sa karcinomom značajno češće imali hematoheziju u odnosu na pacijente koji nisu imali karcinom ($p < 0,001$). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti pozitivne porodične anamneze ($p = 0,120$), kontrole nakon operacije ($p = 0,689$), anemije ($p = 0,985$), kao i kombinacije dve ili više indikacija za resekciju kolorektalnih polipa ($p = 0,078$) između ispitivanih grupa. Pacijenti sa karcinomom imali su značajno češće polipe veličine ≥ 40 mm u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p < 0,001$) Pacijenti sa karcinomom imali su statistički značajno češće LST-NG tip kolorektalnog polipa u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p = 0,034$). Pacijenti sa potvrđenim karcinomom imali su statistički značajno ređe pedunkularni morfološki tip kolorektalnog polipa u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p = 0,004$). Pacijenti sa karcinomom značajno češće su imali IIB tip u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p < 0,001$). Kod pacijenata sa karcinomom pristup polipu bio je značajno češće komplikovan u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p < 0,001$). Pacijenti sa karcinomom značajno češće su imali polipe lokalizovane u cekumu ($p = 0,046$) u odnosu na pacijente bez karcinoma. Pacijenti sa karcinomom značajno su ređe imali kolorektalne polipe lokalizovane u transverzalnog kolonu ($p = 0,035$) u odnosu na pacijente bez karcinoma. Veliki polip (veličine > 40 mm), LST-NG morfološki tip, tip IIB, prisustvo hematohezije i komplikovan pristup polipu tokom endoskopske procedure identifikovani su kao značajni prediktori prisustva maligniteta u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Hematohezija ($p=0,001$), IIB tip polipa ($p < 0,001$) i komplikovan pristup polipu ($p=0,002$) bili su značajni nezavisni prediktori prisustva karcinoma u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Nakon endoskopske resekcije kolorektalnih polipa, od ukupno 472 pacijenta uključenih u istraživanje, 392 pacijenta su bila praćena na pojavu recidiva. Recidiv bolesti nakon endoskopske resekcije imalo je 30 (7,7%) pacijenata. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize pokazali su da je nekompletna resekcija kolorektalnih polipa ($p < 0,001$) predstavljala značajni faktor rizika za nastanak recidiva, dok je sesilni tip polipa prema morfologiji ($p = 0,011$) predstavljao protektivni faktor nastanka recidiva.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U lezijama bez očiglednih dokaza postojanja kolorektalnog karcinoma, pristup proceni rizika za recidiv zasnovan na dokazima prikupljenim u ovom istraživanju moći će da se koristi za odabir ispravnog modaliteta resekcije velikih kolorektalnih polipa. Identifikacija prediktora za pojavu recidiva i maligniteta kolorektalnih polipa omogućiće bolju prevenciju stratifikacijom pacijenata prema njihovom individualnom profilu rizika, uz optimizaciju kliničkih ishoda i minimiziranje stope neželjenih događaja endoskopske resekcije.

U Rumuniji su Kazacu i saradnici 2021. godine sproveli retrospektivnu studiju u koju je bilo uključeno 905 pacijenta sa 2033 polipa kod kojih je rađena polipektomija u periodu od 2006. do 2018. godine i ispitivani su faktori povezani sa nastankom malignih polipa. Prosečni dijametar malignih polipa u ovoj studiji iznosio je 22,33 mm, pri čemu je najmanji polip imao 4 mm, a najveći 90 mm u dijametru. Rezultati ove studije slični su rezultatima našeg istraživanja; u našoj studijskoj populaciji pronađena je statistički značajna razlika u dijametru polipa između ispitivanih grupa i pokazano je da su pacijenti sa karcinomom imali značajno češće polipe

veličine ≥ 40 mm u odnosu na pacijente sa benignim polipima ($p < 0,001$). Pregledom literature pokazano je da veličina kolorektalnih malignih polipa varira.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je većina patohistološki verifikovanih polipa u grupi pacijenata sa karcinomom bila sesilna, LST-NG i LST-G. Međutim statistički značajna razlika pronađena je jedino u učestalosti LST-NG morfološkog tipa kolorektalnih polipa između grupa, pri čemu su pacijenti sa karcinomom značajno češće imali LST-NG morfološki tip polipa u odnosu na pacijente sa benignim polipima. Rezultati meta-analize sprovedene od strane Hasan-a i saradnika (2005) pokazali su predominaciju pedunkularnih polipa kod pacijenata sa malignim kolorektalnim polipima, pri čemu su maligni pedunkularni polipi bili prisutni kod 753 (65,7%) a sesilni kod 392 (34,3%) slučajeva. U našoj studiji, svega 9,3% pacijenata imalo pedunkularne polipe, i pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti pedunkularnih polipa između grupe pacijenata sa i bez karcinoma, pri čemu su pacijenti sa pedunkularnim kolorektalnim polipima značano ređe imali dijagnostikovani karcinom.

Rezultati studije sprovedene u Rumuniji pokazali su da je stopa maligniteta kolorektalnih polipa veća kod pacijenata sa dva ili više polipa, pacijenata sa polipima većim od 10 mm, kod tipova polipa 0-Ip i 0-Isp prema Pariskoj klasifikaciji, kod pacijenata kod kojih polipi imaju tendenciju lateralnog širenja (u poređenju sa flet i sesilnim lezijama) i kod pacijenata sa polipima lokalizovani na levoj strani kolona, kao i u rektumu. Rezultati našeg istraživanja bili su slični, pri čemu su prisustvo hematohezije, polipi veličine preko 40 mm, morfološki tip polipa LST-NG, IIB tip polipa prema Pariskoj klasifikaciji i komplikovani pristup polipu bili značajni prediktori pojave karcinoma. Pored toga, hematohezija, IIB tip polipa prema Pariskoj klasifikaciji i komplikovani pristup polipu bili su značajni nezavisni prediktori razvoja karcinoma. U studiji Hagen i saradnika (2019) pokazano je da loši prognostički faktori za nastanak malignih kolorektalnih polipa uključuju visok gradus tumora, prisustvo limfovaskularne invazije, prisustvo tumorskih ćelija na manje od 1 mm od margina resekcije, i submukoznu invaziju dublju od 1 mm.

Pregledom literature pokazani su potencijalni faktori koji doprinose pojavi recidiva kolorektalnih polipa, kao što su starost pacijenta, pol, stil života (pušenje, navike u ishrani, konzumiranje alkohola), kao i broj kolorektalnih polipa, lokalizacija, veličina (dijametar) polipa i patohistološki nalaz polipa.

U studiji sprovedenoj od strane Huang-a i saradnika (2010) pokazano je da je recidiviranje kolorektalnih polipa povezano sa polom i starosti pacijenata. Stopa recidiva kolorektalnih adenomatoznih polipa kod pacijenata muškog pola bila je viša nego kod pacijenata ženskog pola. U našoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u pojavi recidiva kolorektalnog karcinoma u odnosu na pol. Huang i saradnici pokazali su da je starost bitan faktor za nastanak recidiva kolorektalnog polipa, pri čemu su pacijenti stariji od 60 godina imali značajno češće recidiv kolorektalnog adenoma u odnosu na mlađe pacijente. U studiji sprovedenoj 2021. godine u Kini (Chi i saradnici), pokazano je da su pol i starost bili značajni faktori rizika za nastanak recidiva kolorektalnog polipa, pri čemu su muški pol i starost preko 50 godina bili značajni faktori rizika u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Rezultati naše studije pokazuju da nije pronađena statistički značajna razlika u pojavi recidiva kolorektalnih polipa u odnosu na starost pacijenata.

Kao još jedan potencijalni faktor rizika za pojavu recidiva adenoma u studiji Backles-a i saradnika (2016.) opisana je veličina kolorektalnih polipa. Pokazano je da su sa visokom stopom pojave recidiva povezani brži rast adenoma dijametra preko 1 cm, kao i vilozni patohistološki tip, koji sa svojom velikom površinom i visokim nivoom hiperplazije utiče na recidiviranje kolorektalnih polipa. U studiji sprovedenoj od strane Chi-a i saradnika, veličina polipa nije predstavljala značajan faktor rizika za nastanak recidiva u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Međutim, rezultati različitih studija dovode do drugih zaključaka; uznapredovali kolorektalni adenomi, odnosno kolorektalni adenomi dijametra preko 10 mm i/ili sa viloznom komponentom i/ili sa visokim stepenom displazije, imaju veći rizik od pojave recidiva adenoma i razvoja u adenokarcinom. U studiji sprovedenoj od strane Winawer-a i saradnika (1993) dobijeni su isti rezultati i pokazano je da je recidiv kolorektalnih polipa najčešći kod polipa prečnika sa dijametrom od 10 mm i više. Rezultati naše studije pokazali su da su pacijenti sa recidivom bolesti imali značajno češće polipe veličine ≥ 40 mm u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti, kao i da je prisustvo polipa veličine ≥ 40 mm predstavljalo značajan prediktor pojave recidiva bolesti. Rezultati studije sprovedene od strane van Stolk-a i saradnika (1998) pokazali su da su broj, veličina i patološke karakteristike polipa definisani kao faktori rizika za nastanak recidiva kolorektalnih polipa. Nedavna studija sprovedena od strane Emmanuel-a i saradnika iz 2019. godine ispitala je faktore rizika za nastanak ranog i kasnog recidiva adenoma nakon kolorektalne endoskopske resekcije. Rezultati univarijantne regresione analize pokazali su da je rani recidiv kolorektalnog polipa bio značajno učestaliji kod pacijenata koji imaju polipe većeg dijametra (preko 60 mm), morfološkog tipa LST-G, kod pacijenata kod kojih je prethodno već rađena endoskopska resekcija, kod kojih je rađena resekcija parče po parče, kod lezija koje zauzimaju više od 75% luminalnog obima i u slučajevima kada je defekt sluzokože zatvoren endoskopskim klipovima. Ista studija pokazala je da su nezavisni faktori rizika za nastanak ranog rekurentnog adenoma predstavljali endoskopija parče po parče, kao i lezije koje zauzimaju više od 75% luminalnog obima, dok veličina polipa nije predstavljala nezavisni faktor rizika od pojave recidiva bolesti.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Mandić O, Jovanović I, Cvetković M, Maksimović J, Radonjić T, Popović M, Nikolić N, Branković M. Factors Predicting Malignant Occurrence and Polyp Recurrence after the Endoscopic Resection of Large Colorectal Polyps: A Single Center Experience. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(10):1440.
2. Mandić O, Tošković B, Maksimović N. Tehnike endoskopske mukozne resekcije. *MedPodml* 2023; 74(3).

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje faktora rizika prisustva maligniteta i pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa” dr Olge Mandić kao prvo ovakvo istraživanje u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u otkrivanju prediktora prisustva maligniteta i recidiva velikih kolorektalnih polipa nakon endoskopske resekcije.

Pokazana je povezanost prisustva maligniteta u kolorektalnim polipima sa demografskim (pol, uzrast) i kliničkim (simptomi, pridružene bolesti) karakteristikama ispitanika i karakteristikama polipa, kao i povezanost pojave recidiva sa karakteristikama polipa i sprovedenom procedurom (endoskopska mukozna resekcija u bloku, endoskopska mukozna resekcija „parče po parče” ili operativno lečenje nakon prve kolonoskopije ili nakon nekompletne endoskopske mukozne resekcije). Imajući u vidu sveobuhvatnu analizu, istraživanje na originalan način doprinosi boljoj stratifikaciji pacijenata prema njihovom individualnom profilu rizika uz optimizaciju kliničkih ishoda i minimiziranje stope neželjenih događaja tokom i nakon endoskopske resekcije. Lečenje složenih polipa naprednim endoskopskim tehnikama kao što je endoskopska mukozna resekcija mogu uticati na smanjenje morbiditeta, mortaliteta i troškova zdravstvene nege kroz smanjenje potreba za hirurškim intervencijama, odnosno sprečavanjem nepotrebnih hirurških procedura benignih lezija.

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

U Beogradu, _____

Članovi komisije:

Prof. dr Petar Svorcan

Prof. dr Darko Zdravković

Prof. dr Nataša Milić

Doc. dr Tatjana Gazibara

Prof. dr Milan Radojković

Mentor:

Prof. dr Nataša Maksimović

Komentor:

Doc. dr Borislav Tošković
