

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Zna aj konzerviraju ih operacija u le enju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima”

kandidata mr dr Aleksandar Jani i a, zaposlenog na Klinici za urologiju, Klini kog centra Srbije, kao lekar specijalista urologije. Mentor je Prof. Cane Tuli .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Zoran Džami , vanredni profesor, Klinika za urologiju, Klini ki centar Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu (predsednik Komisije)
2. Prof. dr Miodrag A imovi , vanredni profesor, Klinika za urologiju, Klini ki centar Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Milan oki , spec. urologije, profesor u penziji, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Aleksandra Janić napisana je na 196 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 grafikona, 2 tabele i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena imena korištenih u tekstu.

U **uvodu** su detaljno analizirane i opisane epidemiološke, patoanatomske, patohistološke karakteristike tumora bubrežnog parenhima, kao i prognostički faktori koji utiču na tok bolesti. Prikazana je simptomatologija karcinoma bubrežnog parenhima koja zavisi od stadijuma razvoja tumora koji je prikazan TNM klasifikacijom. Navedene su dijagnostičke procedure koje se primenjuju u detekciji ovoga malignoma i njihova uloga za procenu stadijuma tumorskog razvoja, uz naglasak na njihov značaj kod ranog otkrivanja tumora. Poseban akcenat je stavljen na hirurško lečenje bolesnika sa lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima gde su opisane vrste operativnog lečenja, hirurške komplikacije i preživljavanje bolesnika sa lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima. Detaljno su opisane procedure koje se sprovode u lečenju lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima kao i indikacije za sprovođenje "aktivnog praćenja" kod ovih bolesnika. Poseban akcenat stavljen je na značaj pošteđenih operacija u tretmanu karcinoma bubrežnog parenhima, gde su analizirane indikacije za konzervirajuće operacije, hirurške tehnike kod sprovedene pošteđenih procedura, značaj statusa hirurških margina. Opisane su hirurške komplikacije koje se susreću kod izvodenja pošteđenih procedura, kao i načini njihovog rešavanja. Precizno su opisana uputstva za praćenje pacijenata posle hirurškog tretmana zbog tumora bubrega.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju značaja konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima. Ciljevi doktorske teze bili su: a) da se utvrde onkološke (elektivne) indikacije za primenu konzervirajućih operacije kod lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima. b) proceni opravdanost i uspešnost

konzerviraju ih operacija u injenih na osnovu imperativnih indikacija. c) da se odredi opravdanost elektivnih konzerviraju ih operacija u le enju lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima T1a stadijuma, u odnosu na pacijente koji su zbog tumora istog stadijuma le eni radikalnom nefrektomijom. d) da se oceni uspešnost konzerviraju ih operacija prema patoanatomskim karakteristikama tumora e) da se objedinjenom analizom (elektivnih i imperativnih) indikacija proceni opravdanost konzerviraju ih operacija u le enju karcinoma bubrežnog parenhima.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno na Urološkoj klinici Klini kog centra Srbije na osnovu odobrenja Eti ke komisije. Detaljno su opisani dijagnosti ki postupci koji su primenjeni tokom istraživanja kao i statisti ka obrada dobijenih rezultata.

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.

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 296 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U ovom radu obuhva eno je 204 pacijenata sa klini ki dijagnostikovanim lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima prose ne starosti 58,8 godine. Operativno le enje je sprovedeno kod svih bolesnika i podrazumeva da je kod bolesnika u injena konzerviraju a operacija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima ili radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog karcinoma bubrega koji je veli ine do 4cm (T1a stadijum).

Bolesnike kod kojih je u injena konzerviraju a operacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima podelili smo u dve grupe, obzirom na indikaciju zbog koje je ura ena poštedna hirurška intervencija.

Prvu grupu su činili bolesnici kod kojih je sprovedena konzervirajuća operacija zbog karcinoma bubrežnog parenhima iz imperativnih indikacija, dok su drugu grupu činili bolesnici gde je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih razloga.

Uspeh lečenja elektivnih konzervirajućih operacija tumora veličine do 4cm (stadijum T1a) procenjivan je analizom i poređenjem sa kontrolnom grupom bolesnika koju su sačinjavali pacijenti kod kojih je uinjena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima, gde je veličina tumorske lezije bila do 4 cm (stadijum T1a). Ispitivanjem su upoređivani rezultati lečenja prema vrsti indikacija za konzervirajuću operaciju (elektivne i imperativne) i prema veličini tumorske promene (stadijum tumorskog razvoja).

U prvom delu analizirane su epidemiološke i kliničke karakteristike bolesnika koji su lečeni konzervirajućom operacijom i oni koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog tumora bubrežnog parenhima T1a(<4cm). Potom su u sledećoj fazi upoređo analizirani bolesnici koji su lečeni konzervirajućom procedurom iz elektivnih indikacija, u odnosu na one gde je pošteđena procedura urađena iz imperativnih indikacija. U ovom radu posebna pažnja poklonjena je analizi operativnog tretmana i ishodu lečenja tumora T1a stadijuma (<4cm) kod bolesnika kojima je iz elektivnih indikacija uinjena konzervirajuća operacija bubrega, u odnosu na one kojima je uinjena radikalna nefrektomija takođe zbog tumora T1a stadijuma.

Dobijeni rezultati su pokazali značajan trend rasta broja konzervirajućih operacija rađanih zbog elektivnih indikacija kod lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima u odnosu na radikalnu nefrektomiju za tumore T1a stadijuma, dok broj pošteđenih operacija iz imperativnih indikacija u istom periodu se nije značajnije menjao. U radu je pokazano da tumori koji su hirurški tretirani iz elektivnih indikacija, statistički su značajno ređe asimptomatski (akcidentalno) dijagnostikovani od onih koji su hirurški lečeni zbog imperativnog razloga. Analizom zastupljenosti komplikacija kod bolesnika koji su lečeni konzervirajućom operacijom, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u postojanju postoperativnih komplikacija između pacijenata tretiranih iz elektivnih razloga i onih

kojima je zbog lokalizovanog karcinoma, uinjena poštena operacija iz imperativnih indikacija.

Analizom rezultata uspešnosti konzerviraju ih operacija praenjem stope petogodišnjeg preživljavanja, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između bolesnika operisanih zbog elektivnih i imperativnih indikacija.

Međutim primenom Kaplan-Mayer metode u analizi petogodišnjeg preživljavanja bolesnika kod kojih je uinjena konzervirajuća operacija vezano za stadijum tumorskog razvoja, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja pacijenata kada je tumorska lezija bila <4cm (T1a stadijum), u odnosu na one gde je tumor bio >4cm (T1b i T2-stadijum).

Rezultati uspešnosti leenja lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), govore da stopa petogodišnjeg preživljavanja nema statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika leenih konzervirajućom operacijom u odnosu na one gde je sprovedena radikalna nefrektomija.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije pokazalo je da su se konzervirajuće operacije zbog lokalizovanog karcinoma bubrega ranije znatno češće radile iz imperativnih indikacija nego elektivnih razloga, ali se taj trend se promenio u poslednjoj deceniji u korist elektivnih indikacija. Podaci nacionalnog registra SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) iz SAD navode da je u periodu 1988-2002.godina broj poštenih operacija (PN) u leenju tumora bubrega bio upadljivo mali (<10%) u odnosu na ukupan broj nefrektomija posmatrano u tom periodu. Iskustva *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* (MSKCC) za period 2000-2007.godina navode da se parcijalna nefrektomija izvodila u 56% kod lokalizovanog karcinoma bubrega.

U radu je pokazano da nakon sprovedene poštenne operacije zbog tumora bubrega kod 11,3% bolesnika u postoperativnom toku došlo do razvoja komplikacija. *Lesage et al., 2007*

iznose da je krvarenje od svih intraoperativnih komplikacija kod izvo enja konzerviraju e operacije zbog tumora bubrega naj eš e susre e 1,2-14,5%

Ovo istraživanje registrovalo je trend porasta broja pošternih operacija (NSS), dok broj radikalnih nefrektomija (RN) u istom period posmatranja opada u tretmanu lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), pa je ova razlika izme u dva trenda statisti ki zna ajna.). Podaci Memorial Sloan Kettering Cancer Centra (MSKCC) za period 2000-2007.godina govore da je parcijalna nefrektomija u le enju tumora bubrežnog parenhima bila zastupljena sa 56% u odnosu na radikalnu nefrektomiju posmatrano ukupno za sve stadijume. Kod tumora <4cm parcijalna nefrektomija je u 2000.godini sprovedena u 69% slu ajeva, a 2007.godine njen procenat je porastao na 89%.

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da u grupi pacijenata naše studije kojima je u injena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima T1a (<4cm) stadijuma, prose no vreme preživljavanja iznosilo je 89,25 meseci primenom Kaplan-Majer metode. U grupi pacijenata koji su le eni konzerviraju om operacijom iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a stadijuma prose no vreme preživljavanja iznosilo je 84,66 meseci. Primenom Log rank (Mantel-Cox) testa dobija se zaklju ak da razlika u preživljavanju izme u ove dve grupe bolesnika nije statisti ki zna ajna. *Fergany AF i saradnici* isti u da je preživljavanje nakon deset godina pra enja kod malih tumora bubrega /<4cm/ identi no nakon pošternih operacija i onih gde je u injena radikalna nefrektomija.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Aleksandar Jani i , Uroš Bumbasirevi , Tatjana Pekomezovi , Milica ekerevac, Miodrag A imovi , Zoran Džami , Cane Tuli . Partial versus radical nephrectomy for pT1a renal cancer in Serbia, JBUON Vol. 21, no.6, 2016.

E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Zna aj konzerviraju ih operacija u le enju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima**” dr Aleksandra Jani i a predstavlja originalni nau ni

doprinos u le enju tumora bubrežnog parenhima, jer analiza dobijenih rezultata o uspešnosti le enja lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), pokazala je da stopa petogodišnjeg preživljavanja nema statistički značajne razlike kod bolesnika le enih konzerviraju om operacijom u odnosu na one koji su tretirani radikalnom nefrektomijom.

Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu da se bolje sagledaju indikacije za konzerviraju e operacije na bubregu, preveniraju mogu e komplikacije kod njenog izvo enja jer zaključci koji su ovim radom izvedeni afirmišu izvo enje poštrednih operacija u le enju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima kod selektovanih pacijenata.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandra Janićića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.05. 2016..

lanovi Komisije:

Prof. dr Zoran Džami

Prof. dr Miodrag A imović

Mentor:

Prof. dr Cane Tulić

Prof. dr Milan Mikić
