

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018. godine, broj 5940/17-IK, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Parametri radikalnosti kod laparoskopske i otvorene hirurgije karcinoma kolona i rektuma“

kandidata dr Igora Krdžića, zaposlenog u Klinici za hirurgiju Kliničko Bolničkog Centra Zvezdara u Beogradu. Mentor je prof. dr Dragan Radovanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragutin Kecmanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za digestivnu hirurgiju
2. Doc. dr Dejan Stevanović, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko bolnički centar Zemun, Klinika za hirurgiju
3. Prof. dr Vladimir Ćuk, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Kliničko bolnički centar Zvezdara, Klinika za hirurgiju

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 Igora Krdžića napisana je na ukupno 108 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi i hipoteze istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 25 tabela, 23 grafikona i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je pored epidemiologije detaljno opisana etiologija i patogeneza kolorektalnog karcinoma. Sveobuhvatno je navedena podela, morfološke i patohistološke karakteristike kolorektalnog karcinoma uz detaljan prikaz razvojnih stadijuma i klasifikacionih sistema. Takođe, navedene su i detaljno opisane sve trenutno zastupljene dijagnostičke procedure i metode prevencije u skladu sa najsevernijim vodičima. U odeljku terapija kolorektalnog

karcinoma pored opisa preoperativne pripreme koja obuhvata mehaničku pripremu creva, antibiotsku profilaksu i profilaksu duboke venske tromboze, u okviru hirurškog lečenja opisana je hirurška tehnika kojim se obezbeđuje radikalna resekcija. Navedeni su trenutni stavovi u hirurškom lečenju metastatske bolesti kolorektalnog karcinoma i jasno predstavljeni uloga i značaj radio i hemio terapije sa sistematičnim prikazom trenutno zastupljenih protokola lečenja.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za laparoskopsku hirurgiju kolorektalnog karcinoma, od samog razvoja laparoskopске metode u hirurgiji, početak njene primene u lečenju karcinoma kolona i rektuma, pa do preseka najnovijih multicentričnih randomizovanih studija sa rezultatima koji jasno oslikavaju sadašnje stavove u odnosu na opravdanost primene laparoskopskog pristupa posmatrajući onkološku validnost, dužinu preživljavanja bez recidiva bolesti i ukupno preživljavanje pacijenata. U uvodu se obrađuju sve kontroverze vezane za sigurnost, efikasnost i onkološku validnost primene laparoskopskog pristupa u hirurgiji kolorektalnog karcinoma.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja parametara onkološke radikalnosti tj. proksimalne, distalne i radijalne linije resekcije i broja uklonjenih limfnih žlezda, kao i dužini ležanja i učestalosti pojave postoperativnih komplikacija između laparoskopске i otvorene hirurgije karcinoma kolona i rektuma.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za hirurgiju Kliničko bolničkog centra Zvezdara u Beogradu. Detaljno su opisani svi prikupljeni podaci u okviru preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih karakteristika pacijenata, kao i kriterijumi za uključenje u studiju, i kriterijumi za isključenje iz studije. Preoperativna evaluacija i selekcija pacijenata je jasno objašnjena u odnosu na korišćene dijagnostičke metode, a u okviru preoperativne pripreme je jasno naveden postupak određivanja lokalizacije tj. obeležavanja manjih tumora na sam dan operacije. Takođe, jasno su navedeni principi hirurške tehnike korišćeni u oba pristupa, dok su karakteristično za laparoskopsku hirurgiju, detaljno opisani pozicioniranje pacijenta, formiranje pneumoperitoneuma, pozicioniranje troakara kao i kompletan operativni postupak sa svim svojim specifičnostima za svaku od primenjenih laparoskopskih procedura. Precizno su definisani postupak konverzije laparoskopске u otvorenu proceduru, kao i svi analizirani patohistološki parametri. Ova studija odobrena je od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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 rezultate koji su proistekli iz istraživanja. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 167 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Kada posmatramo preoperativne karakteristike, na uzorku od 122 pacijenta, ne postoji statistički značajna razlika u starosti i polu između ispitivanih grupa. U odnosu na ASA kategoriju razlika u procentima je mala i očigledna samo u ASA 1 kategoriji (veća zastupljenost u grupi laparoskopski operisanih pacijenata), dok je u ostalim kategorijama mala (manja od 5 %), te je statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po ASA kategorijama. Takođe, kada posmatramo lokalizaciju tumora, nema statistički značajne razlike između grupa iako je veća učestalost tumora rektuma u grupi operisanih otvorenim putem (52,5% naspram 39,3%), dok su tumori levog kolona bili češće zastupljeni u grupi operisanih laparoskopskim putem (32,8% naspram 21,3%).

U odnosu na vrstu operativne procedure distribucija pacijenata je vrlo slična u ispitivanim grupama sa minimalnim razlikama u procentima. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa ($X^2=0,633$; $p=1,000$). Najčešće zastupljena operativna procedura u obe grupe operisanih je bila resekcija rektuma, 59% u otvorenoj hirurgiji i 60,7% u laparoskopskoj grupi, zatim desna hemikolektomija koja je bila zastupljena sa 26,25%, podjednako u obe grupe. Način kreiranja anastomoze (staplerska ili ručna anastomoza) se nije razlikovao među grupama ($X^2=2,478$; $p=0,290$), sa napomenom da su postojale manje varijacije. U grupi operisanih laparoskopskim putem je staplerska anastomoza bila nešto zastupljenija (63,9% naspram 50,8%), dok je u grupi sa otvorenom hirurgijom češće zastupljena bila ručna anastomoza (34,4% naspram 27,9%). Prosečne vrednosti dimenzija tumora se nisu razlikovale između grupa ($p = 0,350$).

Vrednost proksimalne resekcione linije bila je statistički značajno veća kod otvorene hirurgije u odnosu na laparoskopsku i kada su u pitanju operacije kolona (120mm/100mm; $p=0,047$), i kada je u pitanju hirurgija rektuma (130mm/97,5mm; $p=0,004$), dok je vrednost distalne resekcione linije bila značajno veća kod otvorene hirurgije u odnosu na laparoskopsku kada je u pitanju hirurgija kolona (120mm/60mm; $p=0,003$), ali je razlika kod operacije rektuma bila

mala i nije statistički značajna (31mm/25mm; $p=0,110$). Pored neznatno većih prosečnih vrednosti cirkumferentne resekcione margine u laparoskopskoj hirurgiji, statistički nije bilo razlike između grupa ($p=0,490$). Broj uklonjenih limfnih žlezda je skoro identičan u otvorenoj i laparoskopskoj hirurgiji (15 naspram 16) pa je i očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ($p=0,756$). Analizom učestalosti i procenata tipa diferentovanosti tumora po ispitivanim grupama, evidentno je da se radi o vrlo sličnim grupama ($p=0,092$). analizom TNM stadijuma dolazi se do rezultata da grupa pacijenata koja je podvrgnuta laparaskopskom tretmanu ima u većem procentu niže T stadijume, dok pacijenti sa otvorenom hirurgijom imaju nešto veći procenat viših T stadijuma, te je statističkom anlizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između grupa po T stadijumu bolesti ($p=0,009$). Kada posmatramo stadijum bolesti operisanih pacijenata, razlika između ispitivanih grupa evidentna je u I i III stadijumu, pri čemu nešto veći procenat pacijenata sa otvorenom hirurgijom ima III stadijum, a veći procenat stadijuma I je u grupi pacijenata operisanih laparoskopskim putem. Analizom učestalosti postoperativnih komplikacija došlo se do rezultata da je razlika u procentima između ispitivanih grupa minimalna a hi kvadrat testom je utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa. Prosečno trajanje hospitalizacije u otvorenoj hirurgiji je veće u odnosu na laparoskopiju i statističkom analizom je utvrđeno da postoji značajna razlika između grupa ($p=0,002$). Takođe, utvrđeno je da nema razlike u stopi reintervencija i mortaliteta između ispitivanih grupa.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Analizirajući demografske i preoperativne karakteristike pacijenata u istraživanju je pokazano da nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa pacijenata u odnosu na uzrast, pol, ASA rezultat, i vrstu operativnog zahvata. Između laparoskopskog i otvorenog hirurškog pristupa nije bilo statistički značajnih razlika u odnosu na lokalizaciju i veličinu tumora, broj pozitivnih resekcioni linija i broj limfnih žlezda, što je u korelaciji sa drugim randomizovanim istraživanjima (Hewett *et al.*, 2008; Guillou *et al.*, 2005; Milsom *et al.*, 1998; Curet *et al.*, 2000). Ukoliko se uporedno analiziraju vrednosti proksimalnih i distalnih resekcioni linija, u COST studiji (Nelson *et al.*, 2004), prosečna vrednost proksimalne resekcione linije je iznosila 130 mm u laparoskopskoj grupi, dok je u otvorenoj bila 120 mm. Distalne resekcione linije su iznosile 100 mm naspram 110 mm (Nelson *et al.*, 2004). U postojećem istraživanju, u hirurgiji kolona prosečna vrednost proksimalne resekcione linije statistički je bila značajno veća kod otvorene u odnosu na laparoskopsku hirurgiju (120 mm naprema 100 mm, $p=0,047$), što je identičan slučaj i u hirurgiji rektuma (130 mm naprema

97,5 mm, $p=0,004$). Kada posmatramo distalnu resekcionu liniju, kod pacijenata sa resekcijom kolona prosečna vrednost je bila takođe značajno veća kod otvorene hirurgije u odnosu na laparoskopsku (120 mm naprema 60 mm, $p=0,003$), dok u grupi pacijenata sa resekcijom rektuma nije bilo statistički značajne razlike u dužini distalne resekcione linije (31 mm naprema 25 mm, $p=0,110$). U dve manje studije (Bouvet *et al.*, 1998; Bokey *et al.*, 1996), zabeležni su rezultati gde je distalna resekciona margina bila manja u laparoskopskoj grupi dok, s druge strane, Schwenk i saradnici (2005) nisu našli razliku u vrednostima proksimalnih i distalnih resekcioni margina između grupa. Procenat pozitivne cirkumferentne resekcione margine je sličan kao u grupi operisanih otvorenom metodom (7.7% naspram 8.8%), bez prisustva statistički značajne razlike u dobijenim vrednostima. U UK CLASICC studiji, procenat pozitivne cirkumferentne resekcione margine je iznosio 12%, naspram 6% u grupi operisanih otvorenom metodom (Guillou *et al.*, 2005). Meta-analiza Arezzo-a i saradnika (2015) pokazuje pozitivnu cirkumferentnu marginu u randomizovanim istraživanjima u procentu od 7,9% kod pacijenata operisanih laparoskopskim putem, i 6,9% operisanih otvorenom metodom. U istoj meta-analizi, podaci nerandomizovanih studija za pozitivnu cirkumferentnu resekcionu marginu su 8% naspram 12.7 %. Kada posmatramo broj uklonjenih žlezda u obe grupe rezultati ove studije su u skladu sa rezultatima prospektivnih randomizovanih studija kod kojih je takođe prikazan podjednak broj uklonjenih limfnih žlezda i nepostojanje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa (Lacy *et al.*, 2002; Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, 2009). Ukupni postoperativni morbiditet iznosio 18% u grupi pacijenata operisanih laparoskopskim putem naspram 21,3% koji su operisani otvorenim pristupom. Ovaj rezultat je u skladu sa ranije publikovanim istraživanjima (Tjandra *et al.*, 2006 i Steele *et al.*, 2008), a opet manji u odnosu na rezultate prikazane u COST studiji (21% naprema 20%) (Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, 2004) i MRC CLASICC studiji (29% naprema 31%) (Guillou *et al.*, 2005). Rezultati aktuelnog istraživanja su pokazali da je statistički značajno kraći boravak u bolnici zabeležen kod pacijenata operisanih laparoskopskom metodom u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (9 naprema 12, $p=0.002$). Dobijeni rezultati su u skladu sa prethodno publikovanim istraživanjima koji su takođe pokazali kraće trajanje hospitalizacije kod pacijenata operisanih laparoskopskom metodom u odnosu na otvorenu hiruršku metodu (Braga *et al.*, 2005; Kang *et al.*, 2010; Arteaga-González *et al.*, 2006; Gavriilidis *et al.*, 2018). Analizirajući parametar stope mortaliteta u ovom istraživanju pokazano je da nije bilo statistički značajne razlike u intrahospitalnom mortalitetu između ispitivanih grupa istraživanja (1.63%), dok se stopa

mortaliteta u prospektivnim randomizovanim studijama kreće od 0 do 1,1% (Tjandra *et al.*, 2006; Steele *et al.*, 2008).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Igor Krdžić, Marko Kenić, Milena Šćepanović, Ivan Soldatović, Jelena Ilić Živojinović, Dragan Radovanović. **Parameters of radical resection in laparoscopic and open colon and rectal cancer surgery.** Vojnosanitetski pregled

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Parametri radikalnosti kod laparoskopske i otvorene hirurgije karcinoma kolona i rektuma” dr Igora Krdžića predstavlja originalni naučni doprinos hirurškom lečenju karcinoma kolona i rektuma. Polazna hipoteza ovog istraživanja da između laparoskopske i otvorene hirurgije kolona i rektuma ne postoji značajna razlika u parametrima onkološke radikalnosti, odražava još uvek postojeću kontroverzu vezanu za onkološku validnost laparoskopskog pristupa u lečenju kolorektalnog karcinoma. Iako se danas laparoskopska hirurgija smatra pouzdanom i pristupačnom hirurškom metodom, poslednjih godina posebnu pažnju privlači istraživanje opravdanosti laparoskopske operacije karcinoma kolona i rektuma, pri čemu se među sprovedenim istraživanjima javljaju oprečni rezultati. Sistematičnom analizom parametara radikalnosti u laparoskopskoj i otvorenoj hirurgiji pokazano je da se laparoskopskim pristupom dobija onkološki validna resekcija kao i u otvorenoj hirurgiji. Dodatno, analizom učestalosti postoperativnih komplikacija dobijeni su rezultati koji govore u prilog sigurnosti laparoskopskog pristupa u lečenju obolelih. Takođe, u ovom istraživanju jasno je pokazana prednost laparoskopske u odnosu na otvorenu metodu kada posmatramo dužinu hospitalizacije operisanih pacijenata.

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 jasno koncipirana. 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 Igora Krdžića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu,

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragutin Kecmanović

Doc. dr Dejan Stevanović

Prof. dr Vladimír Čuk

Mentor:

Prof. dr Dragan Radovanović
