

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-ID, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena faktora koji utiču na onkološke rezultate lečenja bolesnika operisanih multivisceralnim resekcijama kod lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma“

kandidata dr Ivana Dimitrijevića, zaposlenog na Klinici za digestivnu hirurgiju - Prvoj Hirurškoj Klinici, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu . Mentor je Prof. dr Zoran Krivokapić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Velimir Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Dr Marjan Micev, viši naučni saradnik, Klinika za digestivnu hirurgiju, KCS
3. Prof. dr Radoje Čolović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji, redovni član SANU

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 Ivana Dimitrijevića napisana je na ukupno 184 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, anatomija, kolorektalni karcinom, lečenje kolorektalnog karcinoma, hirurško lečenje lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma, cilj istraživanja, radne hipoteze, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 9 tabela, 58 grafikona i 13 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je uopšteno definisan problem kolorektalnog karcinoma u svetu, i konstatovano da je jedan od vodećih maligniteta po morbiditetu i mortalitetu. Napomenuta je incidenca oboljenja, kao i njen trend u vremenskim i geografskim okvirima. Naglašena je uloga ranog

otkrivanja bolesti tj. "screening-a" u uspešnijem lečenju ove bolesti. Takođe je elaborirano da je hirurgija i dalje glavni modalitet definitivnog lečenja ove bolesti, naročito u slučajevima lokalno odmaklih karcinoma kolona i rektuma, ali da je uloga neo/adjuvantne terapije sve veća.

U poglavlju **anatomija** prikazani su i objašnjeni anatomske detalji kolona i rektuma, kao i okolnih organa, najčešće infiltriranih kolorektalnim tumorima, a u cilju lakšeg razumevanja širenja bolesti i načina radikalnog hirurškog lečenja.

Poglavljje **kolorektalni karcinom** je posvećeno epidemiologiji, etiologiji, dijagnostici ovog oboljenja u cilju shvatanja razmera problema koji se nameće zdravstvenoj službi svake zemlje koje se ozbiljno hvata u koštac sa svim modernim izazovima ovih tumora, a posebno lokalno odmaklih formi. Naglasak se stavlja na modernu dijagnostiku, naročito karcinoma rektuma, gde preciznim određivanjem stadijuma bolesti možemo da adekvatno planiramo lečenje pacijenata, s obzirom na to da pored hirurškog i drugi modaliteti imaju zapaženu ulogu. Od svih raspoloživih dijagnostičkih sredstava, MRI male karlice, kao i abdomena je postao "zlatni standard" u "stejdžingu" kolorektalnog karcinoma, gde je moguće precizno, pre terapije stratifikovati pacijente u odnosu na rizik od relapsa bolesti i time idealno prilagoditi terapijski plan.

U poglavlju **lečenje kolorektalnog karcinoma** su u opštim crtama objašnjeni najbitniji terapijski modaliteti kod ovog oboljenja. Lečenje kolorektalnog karcinoma se najopštije deli na dva modaliteta: operativno lečenje i hemio/radio terapija. Naglašeno je da je operativno lečenje i dalje osnova, međutim, kod karcinoma rektuma, neoadjuvantna hemioradioterapija je napravila izuzetan pomak po pitanju onkoloških rezultata, gde je u prvom redu lokalni recidiv sveden na minimum, a po nekim autorima, i ostali onkološki parametri su bitno unapređeni. Daljim napretkom ovog modaliteta lečenja se čak aktuelizuje pojam organ prezervirajuće hirurgije, kod pojedinaca gde je odgovor na neoadjuvantnu terapiju toliko dobar da je moguće uraditi minimalnu hiruršku intervenciju ili je čak potpuno izostaviti.

Hirurško lečenje lokalno uznapređovalog kolorektalnog karcinoma je poglavljje u kom se detaljno razmatraju strategije hirurškog pristupa i onkološki radikalnog lečenja lokalno uznapređovalog kolorektalnog karcinoma. Detaljno objašnjavanje pristupa, i načina izvođenja ovih komplikovanih i rizičnih operacija je bila dominantna tema ovog poglavlja. Naglašena je i razlika između pojedinih procedura u obimu i zahtevnosti, obzirom da u nekim slučajevima multivisceralne resekcije kod karcinoma podrazumevaju samo dodatnu manju resekciju

okolnih struktura, te su po obimnosti i riziku veoma slične standardnim onkološkim operacijama, a opet svrstane u multivisceralne resekcije, što sigurno ima svoj uticaj na dobijene rezultate.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja karakteristika pacijenata, tumora i modaliteta lečenja na onkološki ishod lečenja meren kroz ukupno preživljavanje, preivljavanje bez znakova bolesti, pojavu lokalnog recidiva i udaljenih metastaza.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji gde su obuhvaćeni su svi pacijenti koji su tokom perioda 1995-2011. godina (od početka septembra 1995. god. do kraja decembra 2011. godine), operisani metodom multivisceralne resekcije sa patohistološki (PH) potvrđenom dijagnozom adenokarcinoma, uz verifikovano odsustvo udaljenih metastaza i R2 resekcije. Odstupanje u odnosu na savremeni pristup lečenju lokalno odmaklog karcinoma rektuma je u znatnom broju slučajeva učinjeno po pitanju neoadjuvantne hemioradioterapije, imajući opet u vidu da se ovakav pristup lečenju bolesnika u našoj zemlji primenjuje u poslednjih desetak godina u punom obimu. Kod nekih slučajeva je neoadjuvanta terapija izostavljena, dok su drugi lečeni samo preoperativnim zračenjem, po “long course” protokolu, a tek neznatan broj ispitanika je primio danas standardnu preoperativnu hemioradioterapiju. Postoperativno praćenje je bilo minimum 2 godine. U praćenju je korišćen standardni algoritam praćenja, a podaci unošeni u prospektivno dizajniranu bazu podataka. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Pored standardnih deskriptivnih statističkih metoda, i metoda za određivanje kvantitativnih razlika, za krivulju verovatnoće preživljavanja korišćena je Kaplan-Meier metoda, a poređenje verovatnoće preživljavanja različitih grupa bolesnika je vršeno Log-rank testom. Statistička značajnost je definisana i kao $p < 0,05$, dok se vrednosti $p < 0.01$ smatraju visoko statistički značajnim. Sve navedene analize su rađene u programu SPSS v13.0 i STATISTICA v13.0.

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 179 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U istraživanju je kako je napomenuto, ispitivani s isključivo onkološki rezultati multivisceralnih resekcija. Sam broj od 213 pacijenata, dobijen posle isključivanja svih koji nisu zadovoljavali kriterijume studije je respektabilan. Od pomenutog broja 107 je bilo sa primarnim karcinomom kolona, a 106 rektuma. Lokalno adherentni tumori nisu uvek bili znak tumorske infiltracije okoline, koja je patohistološki dokazana u 59,15% slučajeva. Lokalno uznapredovali tumori i pored adheriranja/infiltracije okoline su imali u „samo“ 55,4% metastaze u limfnim žlezdama, češće kod T4 tumora. Limfatici i venule su bili češće zahvaćeni tumorom kod T4 karcinoma. Onkološki radikalne operacije, bez elemenata tumora na resekcionim marginama su postignute u 81,22%. Podela po tipovima operacija je učinjena na osnovu primarne kolorektalne procedure, bez obzira na dodatnu resekciju organa/strukture. Kod svih tipova operacija prosečan broj uklonjenih žlezda je bio daleko veći od dozvoljenog onkološkog minimuma, čak i kod parcijalnih resekcija kolona, gde je postignut najmanji prosečni broj uklonjenih žlezda, 17,60.

Analizom broja i vrste reseciranih organa, došlo se do zaključka da su najčešće resecirani organi/strukture u ispitivanoj populaciji trbušni zid (29,11%), mokraćna bešika (22,07%) i tanko crevo (20,66%).

Procentualno, neoadjuvantna terapija je primenjena u 20,75% pacijenata sa karcinomom rektuma. Nije pokazana razlika između grupa pacijenata sa i bez nHRT po pitanju radikalnosti resekcije i nodalnog statusa.

Na kraju praćenja 49,3% pacijenata je bilo živo i dalje u programu postoperativnog praćenja.

Što se onkoloških rezultata multivisceralnih resekcija tiče, postignuti su sledeći rezultati:

Ukupno petogodišnje preživljavanje (OS) u ispitivanoj grupi je bilo 43,32%, dok je preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) na petogodišnjem nivou iznosilo 31%. Petogodišnji lokalni recidiv (LR) za ispitivanu populaciju pacijenata iznosio je 26,74%, dok je u dvogodišnjem praćenju registrovan lokalni recidiv od 21,64% što znači da se kod većine pacijenata lokalni recidiv javio u prve dve godine posle operacije.

Petogodišnji procenat udaljenih metastaza za ispitivanu populaciju pacijenata iznosio je 66,29%, dok smo u dvogodišnjem praćenju registrovali udaljene metastaze u 48,66% što

znači da se kod većine pacijenata udaljeni recidiv takođe javio u prve dve godine posle operacije.

U daljim analizama, testirani su parametri onkološkog ishoda OS, DFS, LR i DM u odnosu na karakteristike pacijenata, tumora i primenjenog lečenja.

U odnosu na starosne grupe i pol pacijenata, nisu uočene statistički značajne razlike između formiranih grupa, po pitanju posmatranih parametara, što znači da su po ovima karakteristikama pacijenti u ispitivanoj grupi bili homogeni.

Potom su analizirani navedeni parametri onkološkog ishoda u odnosu na karakteristike samih tumora gde se došlo do sledećih rezultata:

Lokalizacija tumora (kolon/rektum) nije imala statistički značajan uticaj na posmatrane parametre onkološkog ishoda lečenja, ali je primećen nešto povoljniji onkološki ishod kod lečenih od lokalno odmaklog karcinoma kolona.

Po pitanju odnosa T stadijuma (T3/T4) sa parametrima onkološkog ishoda, očekivano bolji onkološki rezultat, koji je dosegao statističku značajnost u većini posmatranih kategorija je zapažen kod T3 tumora, međutim, testiranjem razlike ustanovili smo da razlika na nivou petogodišnjeg lokalnog recidiva između grupa sa T3 i T4 karcinomima nije značajna (Log-Rank test $p=0,30751$). Ovo je izuzetno interesantno zapažanje, koje između ostalog govori u prilog činjenice da hirurško lečenje T4 tumora ima uporište u specifičnim onkološkim rezultatima.

Rezultati po pitanju nodalnog (N) statusa su pokazali da on značajno utiče na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapredovalog kolorektalnog karcinoma. U ovom slučaju je u većini posmatranih varijabli bila statistički visoko značajna razlika između tri grupe pacijenata podeljenih u odnosu na nodalni status. Po pitanju razlike između grupa u odnosu na pojavu lokalnog recidiva, primećena razlika je bila na granici statističke značajnosti, mada je važno da se istakne da je najupadljivija razlika, to jest najbolji onkološki rezultat po svim posmatranim varijablama ostvaren u grupi pacijenata sa N0 statusom.

R status se u rezultatima pokazao kao veoma značajan faktor uticaja na onkološki ishod lečenja. Razlika u onkološkom ishodu R0 i R1 grupa pacijenata je ujedno najizraženija uočena u ovom istraživanju. Pored statistički visoko značajnih razlika, primećeno je da pacijenti sa R1 kategorijom resekcija praktično nemaju preživljavanje duže od okvirno dve godine.

Rezultati nisu pokazali da neoadjuvantna terapija ima značajan uticaj na OS, DFS i DM, a posebno zanimljivo ni na LR, što u prvi plan dovodi ograničenja, ipak, retrospektivne studije.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ova studija je sprovedena na način sličan broju radova objavljenih na datu temu. Kada se razmatra sam broj ispitanika, uviđa se da je istraživanje uključilo, za ovu pojavu, veliku populaciju operisanih {Mohan i sar., 2013}.

Kriterijumi uključivanja u studiju u objavljenoj literaturi znatno variraju. Neki radovi uključuju bolesnike sa udaljenim metastazama {Rizkallah Nahas i sar., 2017}, potom one kod kojih je multivisceralna resekcija izvedena zbog recidivnog, a ne primarnog kolorektalnog karcinoma. Neke studije su se ograničile na one sa karcinomom rekuma ili kolona {Klaver i sar., 2017}. Radikalnost resekcije takođe varira u objavljenim radovima, gde neki uključuju i pacijente sa R2 resekcijom, a drugi ne {Lehnert i sar., 2002; Mohan i sar., 2013}.

Prosečna starost ispitivane populacije u studiji je bila 59,89 godina, a medijana 60. Slične rezultate su postigle i druge objavljene studije gde se prosečna starost ispitivane populacije kretala između 52 i 71 godine {López-Cano i sar., 2010; Mohan i sar., 2013; Klaver i sar., 2017}.

Razmatranjem raspodele kolon/rektum, vidimo da je populacija bolesnika veoma ravnomerno raspoređena (kolon 107 (51,23%), rektum 106 (49,77%)). U studijama koje su obrađivale ovu tematiku, raspodela po lokalizaciji varira, ali je u većini sličnih istraživanja raspodela po ovom obeležju približna, bez značajnih odstupanja {Hoffmann i sar., 2012; Mohan i sar., 2013}.

U rezultatima, stvarna infiltracija okolnih struktura ili organa potvrđena je u 59,15% slučajeva, što je procenat koji odgovara velikoj većini objavljenih studija {Lehnert i sar., 2002; Mohan i sar., 2013}, te potvrđuje da je odluka o en bloc resekciji u ovakvim situacijama jedina ispravna.

Kod ispitivanja uticaja N statusa, bez obzira na T stadijum, 44,60% pacijenata bez depozita u limfnim žlezdama, što je u saglasnosti sa većinom radova objavljenih na ovu temu. Statistički značajna povezanost između T i N stadijuma je bila očekivana, gde je konstatovan veći broj nodus pozitivnih pacijenata u T4 kategoriji. Interesantna povezanost je otkrivena između

stepena radikalnosti resekcije tj. R statusa i broja uklonjenih limfatika, gde je značajno više žlezda uklanjano kod R0 resekcija. Pomenutim odnosom broja žlezda i radikalnosti procedure se bavilo malo studija {Croner i sar., 2009}, te ovaj podatak može poslužiti kao polazna tačka za dalju analizu postignutih rezultata. Prosečan broj žlezda, uklonjenih na operaciji (28,42) zadovoljava aktuelne onkološke standarde sa faktorom 2, te je najveći broj operacija u studiji učinjen po svim pravilima moderne onkološke hirurgije. Nešto veći prosečan broj uklonjenih žlezda, kod operacija vezanih za karcinom kolona, je očekivan u odnosu na sam opseg učinjene resekcije creva.

Venska i limfna invazija su jedan od prognostičkih patohistoloških parametara kod obolelih od kolorektalnog karcinoma. Postoji niz radova na datu temu, gde se ovi parametri uglavnom koriste kao pomoć u svrstavanju pacijenata u grupu gde postoji veći rizik za relaps bolesti, uglavnom udaljene metastaze i lošije ukupno i preživljavanje bez znakova bolesti {Betge i sar., 2012; Bayar i sar., 2002; Desolneux i sar., 2010; Liang i sar., 2007; Ptok i sar., 2007; Quah i sar., 2008}. Na žalost, nije uspostavljen konsenzus o načinu dijagnostikovanja ovih pojava, kao ni o njihovom pravom značaju za pacijente obolele od kolorektalnog karcinoma.

U većini radova na ovu temu, autori su se detaljno bavili R statusom. Rezultat je oko 79% pacijenata sa R0 resekcijom {Mohan i sar., 2013}. Nije uočena velika varijacija u procentu R0 resekcija između objavljenih velikih serija koji se kretao između 72 i 91%, bez obzira na lokalizaciju primarnog tumora. Rezultati ove studije su saglasni sa već navedenima. U ovoj seriji je postignuto 81,22% R0 resekcija, što je čak iznad navedenog proseka od 79%.

Što se tiče procenta i vrste okolnih organa/strukture infiltrisanih primarnim kolorektalnom karcinomom u literaturi, a u poređenju sa rezultatima ove studije, navedenih prethodno, od lokalno uznapredovalih tumora kolona, sa infiltracijom okolnih organa, tanko crevo je veoma često infiltrisano {Croner i sar., 2009}. Duodenum i pankreas su u nekim slučajevima takođe infiltrisani tumorom kolona. En bloc resekcija ili pankreatikoduodenektomija po Whipple-u jeste velika i rizična procedura, ali ako se izvodi u centrima velikog volumena, morbiditet i mortalitet posle ovih procedura je uporediv sa multivisceralnim resekcijama kod tumora drugih lokalizacija {Bhandari i sar., 2015; Costa i sar., 2009; Curley i sar., 1994; Hakimi i sar., 2007 ; Iwasaki i sar., 2000; Perez i sar., 2005}. Bešika je još jedan organ koji je često zahvaćen uznapredovalim tumorima kolona najčešće sigme i cekuma {Hoffmann i sar., 2012; Fuhrman i sar., 1992; Harada i sar., 2006}. I kod karcinoma rektuma u lokalno odmaklom stadijumu, jedan od najčešće infiltrisanih organa je mokraćna bešika. U 21 – 73% adhezija tumora rektuma za mokraćnu bešiku je maligne prirode {Poeze i sar., 1995; Orkin i sar., 1989; Siva Prasad i sar., 2006}.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Dimitrijevic Ivan, Barisic Goran, MarkovicVelimir, Gavrilovic Predrag, MaricaBašić, Krivokapic Zoran. **Oncological Outcome Audit of Multivisceral Resections For Primary Colorectal Cancer: A Single Centre Experience.** Vojnosanitetski pregled (2018); Online First March, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP180101035D>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena faktora koji utiču na onkološke rezultate lečenja bolesnika operisanih multivisceralnim resekcijama kod lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma“ dr Ivana Dimitrijevića, kao jedinstven ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja izvođenja ovih jako kompleksnih i zahtevnih procedura na onkološki ishod lečenja ovih bolesnika. Na žalost, prve efekte „screening“ programa za kolorektalni karcinom koji se uvode u zdravstveni sistem kod nas možemo očekivati tek za nekoliko godina, a i činjenica je da problem lokalno odmaklih kolorektalnih karcinoma postoji i u zemljama sa razvijenim „screening“ programima nije eliminisan. Imajući rečeno u vidu, jasno je da ovim i sličnim istraživanjima, težimo da bolje spoznamo specifičnosti, probleme i rešenja u okviru lečenja lokalno odmaklog kolorektalnog karcinoma i time unapredimo rad širokog kruga visoko specijalizovanih lekara uključenih u sve faze lečenja ove teške, ali u određenom broju slučajeva, izlečive maligne bolesti.

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

U Beogradu, 27.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Velimir Marković

Prof. dr Radoje Čolović

V.N.S. Dr Marjan Micev

Mentor:

Prof. dr Zoran Krivokapić
