

Оцена готове докторске тезе,
доставља:-

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ

На 64. седници Наставно-научног већа ВМА, одржаној 25.10.2018. године одређена је комисија за оцену готове докторске тезе ВС др мед. Михаила Безмаревића из Клинике за општу хирургију ВМА чија тема гласи:

„ПОВЕЗАНОСТ ПРИСУСТВА ПАНКРЕАСНИХ ИНТРАЕПИТЕЛНИХ НЕОПЛАЗИЈА СА ДУЖИНОМ ПРЕЖИВЉАВАЊА БОЛЕСНИКА ОПЕРИСАНИХ ЗБОГ ДУКТАЛНОГ АДЕНОКАРЦИНОМА ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА”

Након увида у достављени материјал, темељног проучавања готове докторске тезе и увидом у научни и стручни рад кандидата, комисија у саставу: ВС проф. др. сц. мед. Дарко Мирковић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду; проф. др сц. мед. Дејан Раденковић, Медицински факултет Универзитета у Београду; доц. др сц. мед. Ивана Туфегчић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Михаила Безмаревића написана је на 204 стране текста и подељена је на следећа поглавља: УВОД (85 страна), ХИПОТЕЗА (1 страна), ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), МЕТОД РАДА И ИСПИТАНИЦИ (5 страна), РЕЗУЛТАТИ

(58 страна), ДИСКУСИЈА (18 страна), ЗАКЉУЧАК (2 стране), ЛИТЕРАТУРА (23 стране) и СКРАЋЕНИЦЕ (4 стране). Докторска дисертација документована је са укупно 51 табелом, 24 графикона, 13 слика и 5 шема. Увод је илустрован са 4 графикона, 13 слика, 7 табела и 5 шема. Резултати су илустровани са 44 табеле и 20 графикона. У раду су цитирани подаци из 383 референце. Рад по структури има све елементе докторске дисертације. Истраживање у докторском раду припада областима базичне и клиничке онкологије, молекуларне медицине и дигестивне хирургије и односи се на испитивање микроскопских промена у ткиву ресецираног панкреаса око дукталног аденокарцинома панкреаса, преоперативних клиничких и лабораторијских параметара, патолошких карактеристика карцинома панкреаса са дужином преживљавања радикално оперисаних болесника.

2. Увод, хипотеза и циљеви истраживања

Тема истраживања у овом раду су панкреасне интра-епителне неоплазије око дукталног аденокарцинома панкреаса, њихов однос са патохистолошким карактеристикама карцинома и појавом локалног рецидива болести и метастатске болести јетре, као и дужине преживљавања након радикалне хируршке интервенције.

У **уводу** кандидат даје увид у епидемиолошке податке за карцином панкреаса, укључујући инциденцију, преваленцију и преживљавање, како у свету и Европи, тако и у нашој земљи. У овом делу су детаљно обуваћени и објашњени фактори ризика за настанак карцинома панкреаса, као и молекуларне карактеристике и генетске абнормалности у овом карциному. Кандидат детаљно објашњава преканцерозне лезије панкреаса, са посебним освртом на панкреасне интра-епителне неоплазије (PanIN). У овом делу увода детаљно је описана морфологија интра-епителних панкреасних неоплазија, подела на 3 градуса, молекулске и генетске абнормалности ових лезија. Наводећи податке из литературе, кандидат наводи претпоставку да настанак дукталног аденокарцинома панкреаса може одвијати преко ових прекурсорских лезија, указујући на раније описан PanIN прогресиони модел. Детаљно објашњава степене молекулских и генетских промена у овим лезијама, упоређујући их са променама које постоје у самом дукталном аденокарциному панкреаса. Кандидат у овом делу јасно указује на веома мали број клиничких студија које су

обрађивале овај проблем, наводећи сигурне и значајне доказе повезаности између PanIN-a и дукталног аденокарцинома панкреаса који су базирани на експерименталним моделима и генетским и молекуларним испитивањима како ових лезија тако и карцинома панкреаса. Овде кандидат наводи став по којем је генерално прихваћено да дуктални аденокарцином панкреаса настаје вишестепеним процесом карциногенезе преко PanIN лезија, али и неразјашњене чињенице да неки карциноми панкреаса имају бржи природни ток, агресивније понашање и раније метастазирају. Такође, наводи и неразјашњену чињеницу да код неких болесника, сличних демографских карактеристика, са карциномом панкреаса малих димензија у време постављања дијагнозе већ се верификује метастатска болест јетре. За разлику од њих, неки карциноми панкреаса много већих димензија, знатно касније доводе до појаве метастатске болести јетре. На основу података из литературе, кандидат наводи и то да није разјашњено због чега су неки карциноми панкреаса више осетљиви на зрачну и/или хемиотерапију, а неки не, претпостављајући различит тип карциногенезе у два различита дуктална аденокарцинома панкреаса повезујући ове путеве са PanIN лезијама. У делу увода „Патохистологија дукталног аденокарцинома панкреаса“ детаљно су објашњене патохистолошке карактеристике карцинома панкреаса, али и молекуларне, генетске и имунолошке промене у самом тумору и његовој строми. Кандидат обрађује и проблем касног откривања овог тумора, обрађујући клиничке лабораторијске и радиолошке процедуре у дијагностици карцинома панкреаса. Детаљно су објашњени критеријуми ресектабилности, као и представљене најновије класификације за процену стадијума болести. Након кратког осврта на историјат хируршког лечења карцинома панкреаса, детаљно су описани и објашњени модерни ставови у хируршком приступу и лечењу оболелих од карцинома главе панкреаса. Кандидат је детаљно описао савремену технику онколошке цефаличне дуоденопанкреатектомије, што представља прве податке о овоме написане на матерњем језику. Обзиром да је цефалична дуоденопанкреатектомија оптерећена великим бројем постоперативних компликација, које недвосмислено утичу на морталитет и дужину преживљавања, у уводу су детаљно описане све компликације које се могу догодити након ове хируршке процедуре. Представљена је нова дефиниција класификација постоперативне панкреасне фистуле из 2017. године, а на основу Интернационалне студијске групе за хирургију панкреаса и фистулу панкреаса. Описан је и *Clavien-Dindo* класификациони систем за евалуацију

постоперативних компликација у хирургији панкреаса. Наводећи значај радикалне (онколошке) хирургије панкреаса као најбитније врсте потенцијално куративног третмана оболелих од карцинома панкреаса, наведени су и други модалитети лечења. Описани су најновији ставови у примени неoadјувантне/адјувантне хемиотерапије у циљу дужег преживљавања болесника након радикалне хируршке процедуре, предстаљајући значај *ESPAC* студија које су довеле до значајно дужег преживљавања код радикално оперисаних.

Из свега наведеног кандидат је поставио **хипотезе**:

1. Група болесника са PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома панкреаса има значајно дуже преживљавање у односу на групу болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног тумора.
2. Група болесника са PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома панкреаса значајно чешће развија локални рецидив болести у односу на болеснике са PanIN-1

За проверу хипотеза кандидат је дефинисао **циљеве истраживања**:

Утврдити разлику између групе болесника са PanIN-2 и PanIN-3 и групе болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома панкреаса у односу на дужину преживљавања оперисаних због карцинома главе панкреаса.

Утврдити разлику између групе болесника са PanIN-2 и PanIN-3 и групе болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома панкреаса у односу на појаву локалног рецидива болести код оперисаних због карцинома главе панкреаса.

Утврдити повезаност између броја PanIN-а у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома панкреаса са дужином преживљавања и појавом локалног рецидива болести код оперисаних због карцинома главе панкреаса.

Утврдити разлику између групе болесника са PanIN-2 и PanIN-3 и групе болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома панкреаса са другим хистопатолошким карактеристикама тумора (статус лимфних нодуса, присуство/одсуство лимфатичне, васкуларне и перинеуралне инвазије) у односу на дужину преживљавања оперисаних болесника због карцинома главе панкреаса.

Утврдити повезаност између појаве локалног рецидива и дужине преживљавања оперисаних због карцинома главе панкреаса.

Утврдити повезаност између врсте и броја PanIN-a у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома панкреаса са демографским и клиничким карактеристикама болесника (пол, године старости, дужину трајања симптоматологије до постављања дијагнозе, димензију тумора евидентирану радиолошким процедурама, преоперативно постојање жутице, преоперативним вредностима туморског маркера СА 19-9, дужину трајања и врсту оперативне процедуре у ресекцији карцинома главе панкреаса, присуство/одсуство општих и специфичних постоперативних компликација) у односу на дужину преживљавања оперисаних болесника због карцинома главе панкреаса.

3. Метод рада и испитаници

У овом поглављу представљен је дизајн истраживања – **тип студије**: ретроспективно-проспективно опсервациона студија – историјска кохорта. Ово истраживање изведено је у Клиници за општу хирургију ВМА, а анализом је обухваћено 72 болесника оперисаних због дукталног аденокарцинома главе панкреаса у периоду од јануара 2008. године до јануара 2015. године. Оперисани болесници су проспективно праћени од пријема у болницу/оперативног лечења до јануара 2017. године. Студијом су **укључени** сви болесници код којих је учињена цефалична дуоденопанкреатектомија због дукталног карцинома главе панкреаса који је примарно ресектабилан, а **искључени** су сви они болесници са узнапредовалом болешћу (гранично ресектабилан, локално узнапредовали карцином панкреаса, постојање метастатске болести), болесници код којих је наступио смртни исход као последица настанка компликација након хируршке интервенције, као и болесници код којих није постојала ни једна PanIN лезија у ткиву панкреаса око ресецираног дукталног аденокарцинома главе панкреаса. **Преоперативно** су код свих оболелих учињена неопходна испитивања у циљу постављања дијагнозе и утврђивања проширености болести. Регистровани су и параметри од значаја за прогнозу и исход оперативног лечења: пол, године старости, вредност укупног билирубина у серуму, вредност туморског маркера СА 19-9 у серуму, ASA скор, димензија тумора на MSCT прегледу абдомена. **Интраоперативно** су регистровани следећи параметри: димензија

тумора, присуство метастатске болести (карциноза перитонеума, метастазе у јетри), присуство узнатредовале болести (инфилтрација портне и/или горње мезентеричне вене, горње мезентеричне артерије и целијачног стабла), дужина трајања операције и врста цефаличне дуоденопанкреатектомије (класична *Whipple*-ова процедура и пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија или *Longimre-Traverso* процедура). У **постоперативном** току у случају настанка постоперативних компликација, исте су забележене и обухватале су постојање општих и специфичних компликација. Компликације које су регистроване су обухватале: кардиоваскуларне, респираторне, уринарне, неуролошке, тромбоемболијске, панкреасна фистула, билијарна фистула, гастроинтестинална фистула, интра-абдоминална инфекција, инфекција хируршке ране, успорено желудачно пражњење, постоперативни панкреатитис и постоперативно крварење. Врста и градирање постоперативних компликација процењено је уз помоћ *Clavien-Dindo* класификационог система за градацију постоперативних компликација. Постоперативно **праћење болесника** након хоспитализације и оперативног лечења обављено је клиничким прегледом и радиолошким процедурама (*MSCT* абдомена), при чему је верификовано одсуство/присуство локалног рецидива болести и/или појава метастатске болести јетре. Ресецирани тумори (препарати) прегледани су и евалуирани од стране два патолога на Институту за патологију и судску медицину ВМА. **Патолошка анализа** обухватила је следеће параметре од значаја за студију: највећи дијаметар тумора, градус тумора, односно степен диференцијације тумора (добро диферентован – HG1, умерено диферентован – HG2, слабо диферентован – HG3), присуство/одсуство лимфатичне, васкуларне и перинеуралне инвазије, статус лимфних нодуса (број метастатски измењених лимфних нодуса/укупан број одстрањених лимфних нодуса), присуство/одсуство малигних ћелија у ресекционој маргини, број PanIN-a у 50 видних поља не-неопластичног ткива панкреаса, највећи градус PanIN-a, као и присуство/одсуство и градус PanIN-a на дисталној ресекционој маргини панкреаса. PanIN-и су градирани на основу присуства највећег степена диспластичних морфолошких промена измењених дукталних ћелија на 4 типа: PanIN-1a, -1b, -2, -3. Након ове анализе извршена је **подела болесника у групе**, а на основу врсте PanIN-a: 1) прва група обухватила је болеснике са налазом PanIN-1a и PanIN-1b у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC, као PanIN-e највећег степена дисплазије у ресектату, и 2) друга група

болеснике са налазом PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC, као PanIN-е највећег степена дисплазије у ресектату. У **статистичкој обради података** поред уобичајених параметара дескриптивне статистике (средња вредност, стандардна девијација, 95% границе поверења и фреквенције појаве неких обележја), коришћени су и други тестови из домена аналитичке статистике. За утврђивање значајности разлике просечних вредности, односно медијана испитиваних клиничких, лабораторијских и патолошких параметара болесника укључених у студију користшћен је *Student*-ов *t*-тест за невезане узорке или *Mann-Whitney* тест у зависности од нормалности расподеле испитиваних обележја. χ^2 -тест коришћен је при анализи значајности разлике у заступљености категоријалних обележја болесника у односу на врсту PanIN-а, патохистолошки градус тумора и неких клиничких карактеристика болесника, као и *Kruskal-Wallis* тест за независна обележја. За поређења више група коришћен је *ANOVA* тест са *Bonferroni* корекцијом. За процену статистичке повезаности између различитих параметара и група коришћен је *Pearson*-ов и *Spearman*-ов тест корелације. За анализу преживљавања кориштена је *Kaplan-Meier*-ова анализа са *Log Rank* тестом за поређење преживљавања између болесника са нижим/већим градусом PanIN-а, мањим/већим бројем PanIN-а у не-неопластичном ткиву и нижим/већим патолошким градусом тумора. За анализу предиктора морталитета код свих болесника кориштен је униваријантни и мултиваријантни *Cox*-ов регресиони модел. У процени вероватноће за појаву нежељеног догађаја за поједине групе болесника на основу одређеног градуса PanIN-а кориштен је *Nagelkerke R* тест. Разлике су сматране статистички значајне уколико је *p* био мањи од 0.05. За статистичку анализу коришћен је комарецијални статистички софтвер SPSS, верзија 20 (САД).

4. Кратак опис постигнутих резултата

Истраживање је обухватило 72 болесника, са по 36 оболелих у свакој групи. Добијени **резултати** су показали да је кумулативна медијана преживљавања код 72 оперисана болесника цефаличном дуоденопанкреатектомијом због дукталног аденокарцинома панкреаса износила 23 (20-26) месеца, односно средње укупно преживљавање од 32 месеца. Аритметичка средина година старости у првој групи била је $55,8 \pm 12,8$, а у другој

62,5±8,2 (p=0.009). Димензија тумора била је мања у првој групи 26,9±10,6 милиметара, на супрот оболелих из друге групе од 37,4±15,5 милиметара (p=0.002). Нађена је статистички значајна разлика у Т статусу TNM класификације (p=0.018), стадијуму болести (p=0.017) и хистолошком градусу (HG) тумора (p=0.002) између две групе болесника. Нађена је статистички значајна негативна корелација између највећег градуса PanIN-a и HG тумора (p<0.001), као и између броја PanIN-a у 50 видних поља у не-неопластичном ткиву око PDAC и HG (p<0.001). Нађена је статистички значајна позитивна корелација између највећег градуса PanIN-a, димензије PDAC (p<0.001), броја PanIN-a на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора (p<0.001) и присуством PanIN-a на ресекционој маргини (p<0.001); између броја PanIN-a на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора и димензије PDAC (p<0.001) и PanIN-a на ресекционој маргини (p<0.05). Нађено је статистички значајно дуже преживљавање у првој групи оболелих (38.186±4.272 месеци) на супрот болесника у другој групи (24.373±1.509) (*Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]*=3.884, p=0.049). Болесници са већим градусом PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора чешће су имали појаву локалног рецидива. Што је градус PanIN-a био већи, вероватноћа за појаву и сама појава локалног рецидива била је статистички значајно чешћа (p<0.0001). Код оболелих из друге групе статистички значајно чешће је дијагностикована појава локалног рецидива на супрот болесника из прве групе (*Chi-Square*=36.087, p<0.0001). Није нађена статистички значајна разлика у појави метастатске болести јетре између ове две групе болесника (p=0.147). Краћи период од оперативног лечења до појаве локалног рецидива имали су болесници са R1 статусом (p=0.039), са присутном лимфатичном инвазијом (p<0.0001), као и са већим градусом PanIN-a (p<0.0001). Краћи период од оперативног лечења до појаве метастатске болести јетре имали су оболели са већим HG тумора (p<0.0001), са присутном лимфатичном инвазијом (p<0.0001) и перинеуралном инвазијом (p<0.0001) од стране тумора. Код оболелих са већим бројем PanIN-a на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора знатно чешће је дијагностикована појава локалног рецидива (p<0.0001) у периоду праћења, док овај параметар није имао утицаја на појаву метастатске болести јетре (p=0.113). Статистички значајно дуже преживљавање су имали болесници који нису имали PanIN-e на ресекционој маргини (*Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]*=10.155, p=0.001). Код оболелих у којих је на ресекционој маргини био

присутан PanIN-2 или -3, вероватноћа да се код ових болесника дијагностикује појава локалног рецидива износила је 93.1%. Вероватноћа да ће доћи до локалног рецидива у периоду праћења 14.149 пута била је већа у групи 2 насупрот оболелим из прве групе. Статус PanIN-а на ресекционој маргини и највећи градус PanIN-а били су статистички значајни предиктори за појаву локалног рецидива у периоду праћења ($p < 0.0001$).

3. Оцена резултата истраживања

У поглављу **дискусија** кандидат је детаљно и критички коментарисао добијене резултате у светлу постојећих доступних литературних података и објављених резултата. За разлику од других студија које су се бавиле преживљавањем болесника након радикалне хируршке интервенције због дукталног аденокарцинома панкреаса, ово истраживање је обухватило веома хомогену групу оболелих у погледу на стадијум болести, јер није постојао ни један болесник са стадијумом болести III и већим. Поред тога, ово истраживање је обухватило само болеснике са карциномом панкреаса који су имали барем једну PanIN лезију око тумора. Кандидат је овим истраживањем потврдио доказе из само једне постојеће студије у литератури, да је већа димензија дукталног аденокарцинома панкреаса у корелацији са бројем и градусом PanIN-а око тумора. Поред тога, овим истраживањем је показано да је већа димензија тумора и већи градус и број PanIN-а око тумора удружен са старијом животном доби, указујући на спорију еволуцију овог, претпостављеног подтипа дукталног аденокарцинома панкреаса. Објашњавајући због чега није потврђена прва хипотеза истраживања да болесници са већим градусом PanIN-а око тумора живе дуже, кандидат је навео старију животну доб код ове групе болесника. Ово истраживање представља прву студију која је детаљно анализирао однос између градуса и броја PanIN-а са степеном диференцијације (HG) тумора. Што је HG тумора био већи, односно степен диференцијације тумора лошији, то је градус PanIN-а око тумора био нижи, а њихов број мањи. Овакви докази директно упућују на значајну биолошку разлику различитих типова дукталног аденокарцинома панкреаса. Ови резултати директно указују на постојање два типа дукталног аденокарцинома панкреаса који настају различитим начинима карциногенезе; једни преко PanIN-карцином секвенце, а други независно од овога. У овом истраживању код 60% болесника је дијагностикован локални рецидив у периоду праћења,

а код 61% болесника појава метастатске болести јетре. Код 25 (34.7%) болесника од укупног броја оболелих је дошло до појаве и локалног рецидива и метастаза у јетри. Дужина преживљавања је била мања код болесника који су развили локални рецидив и/или метастазе у јетри у односу на оне који нису (24 месеца насупрот 42 месеца за локални рецидив, 23 месеца насупрот 48 месеци за метастазе у јетри и 20 месеци насупрот 49 месеци за локални рецидив и метастазе у јетри). Болесници код којих је дошло до појаве метастатске болести јетре живели су краће у односу на болеснике код којих је дошло само до појаве локалног рецидива болести (23 насупрот 24 месеца). Обзиром да су болесници у првој групи (са највећим градусом PanIN-a -1a и -1b) живели дуже (31 месец) за разлику од оболелих из друге групе (са највећим градусом PanIN-a -2 и -3) који су живели статистички значајно краће (23 месеца), хипотеза 1 овогстраживања није потврђена. Узимајући у обзир друге варијабле и параметре од значаја у дужини преживљавања након радикалне хируршке интервенције, кандидат је показао да степен диференцијације самог тумора има већи утицај на дужину преживљавања него сам статус PanIN-a око тумора, што представља прве, раније необјављене доказе које се баве овом проблематиком. Поред овога, ово истраживање је показало да статус PanIN-a око тумора представља маркер у прогнози настанка локалног рецидива након радикалне хируршке интервенције због дукталног аденокарцинома панкреаса. Код болесника из прве групе (са највећим градусом PanIN-a -1a и -1b) локални рецидив се јавио знатно ређе у односу на болеснике из друге групе (са највећим градусом PanIN-a -2 и -3) (9 насупрот 34 болесника, $p < 0.0001$). Овим је потврђена и доказана друга хипотеза ове докторске дисертације. Кандидат је истраживањем доказао да степен диференцијације тумора више утиче на развој метастатске болести јетре за разлику од статуса PanIN-a око тумора, који указују на могућност веће учесталости локалног рецидива у периоду праћења. Поред наведеног, кандидат је истраживао утицај присуства PanIN-a на ресекционој маргини у односу на дужину преживљавања, што представља друго истраживање овог типа у доступној медицинској литератури. Код болесника који су имали налаз PanIN-a на ресекционој маргини, чешће је долазило до појаве локалног рецидива болести, што је потврђено мултиваријантном анализом. Додатном анализом кандидат је је проценио вероватноћу за појаву локалног рецидива болести у односу на статус PanIN-a на ресекционој маргини. Уколико је на ресекционој маргини била присутна PanIN-2 или PanIN-3 лезија, у 93%

случаја дошло је до појаве локалног рецидива. Ако је у другој групи болесника (група са највећим градусом PanIN-a -2 и -3) на ресекционој маргини била присутна PanIN лезија, ови болесници су 50 пута чешће развили појаву локалног рецидива. Оваква анализа и слични резултати нису објављени ни у једној до сада доступној студији. У **закључку** дискусије кандидат наводи да радикално оперисани болесници због дукталног аденокарцинома главе панкреаса са градусом PanIN-2 и PanIN-3 живе краће у односу на оне са градусом PanIN-1a и PanIN-2b. Код оболелих са налазом PanIN-2 и -3 око тумора знатно чешће долази до појаве локалног рецидива о односу на болеснике са мањим градусом ових лезија. Већи градус ових лезија, већи број PanIN-a око PDAC, као и њихово присуство на ресекционој маргини панкреаса представља значајан предиктор појаве локалног рецидива болести код радикално оперисаних. За разлику од степена диферентованости тумора, статус PanIN-a не утиче на појаву метастатске болести јетре.

4. Објављени радови и саопштења који чине део тезе:

1. Darko Mirkovic, **Mihailo Bezmarevic**, Ivana Tufegdzcic, Sasa Mickovic, Ivan Soldatovic. Grade and number of pancreatic intraepithelial neoplasia in resected specimens after Whipple procedure for ductal adenocarcinoma and local tumor recurrence. *Pancreatology*. 2013;13(3):S53.
2. **Bezmarevic M**, Mirkovic D, Tufegdzcic I. Relationship Between Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (Panin) in Resected Specimens After Whipple's Procedure. *Pancreas*. 2013; 42(8):1340(S18-19)
3. **Mihailo Bezmarevic**, Darko Mirkovic, Ivana Tufegdzcic. Clinical and pathologic factors in local recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreatology*. 2014;14(3):S86.
4. **Bezmarevic M**, Mitrovic M, Mirkovic D, Panisic M. Prolonged Nutritional Support is Required in Patients Underwent Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy. *Clinical Nutrition*. 2016; 35: S172.

5. **Bezmarevic M.** Panisic M, Soldatovic I, Mitrovic M, Mirkovic D. The Grade of Postoperative Complications Determines the Initiation Time for Oral Feeding after Pancreatoduodenectomy. *Clinical Nutrition*. 2016; 35: S1172.
6. **Bezmarevic M,** Mirkovic D, Tufegdizic I, Zaric M, Mitrovic M, Panisic M, Soldatovic I, Milev B, Kovanovic M, Trifunovic B, Kostic Z. The presence of high grade pancreatic intraepithelial neoplasia correlate with size and histological grade of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology*. 2017,17(3):91.
7. **Bezmarevic M,** Panisic-Sekeljic M, Popadic A, Soldatovic I, Mitrovic M, Mirkovic D. Early Per Oral Food Intake does not Increase the Incidence of Complications After Pancreatoduodenectomy. *Clinical Nutrition*. 2017; 36(1):S23.
8. **Bezmarevic M,** Mirkovic D, Tufegdizic I, Zaric M, Soldatovic I, Kostic Z. Pancreatic intraepithelial neoplasia in resection margin and around pancreatic cancer predict local recurrence after pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology*. 2018;18(4):S133-S134.
9. **Bezmarevic M,** Mirkovic D, Soldatovic I, Kostic Z, Zaric M, Tufegdizic I. Pancreatic intraepithelial neoplasia and histological grade of pancreatic cancer predict poor survival after pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology*. 2018;18(4):S137-S138.
10. **Bezmarevic M,** Soldatovic I, Mirkovic D, Tufegdizic I, Milev B, Kostic Z, Zaric M. Status of pancreatic intra-epithelial neoplasia as a tool for separation of two types of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Modern Pathology*. (Accepted for publication).

5. Закључно мишљење и предлог

Докторска теза ВС др мед. Михаила Безмаревића из Клинике за општу хирургију ВМА под насловом: „ПОВЕЗАНОСТ ПРИСУСТВА ПАНКРЕАСНИХ ИНТРАЕПИТЕЛНИХ НЕОПЛАЗИЈА СА ДУЖИНОМ ПРЕЖИВЉАВАЊА БОЛЕСНИКА ОПЕРИСАНИХ ЗБОГ ДУКТАЛНОГ АДЕНОКАРЦИНОМА ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА” представља оригиналан актуелан рад, клиничку студију из области онколошке хирургије, уједно и клиничке и базичне онкологије, која за свој циљ има разумевање биологије дукталног аденокарцинома панкреаса, његов настанак, еволуцију и понашање. Истраживање у овој

студији је спроведено систематично, студиозно и целовито. Кандидат је показао свеобухватно и детаљно познавање проблематике коју је изабрао за своје изучавање. Карцином панкреаса је један од најмалигних тумора уопште, кога карактерише веома кратко укупно преживљавање, чак и након радикалне хирушке интервенције и спроведених најмодернијих протокола неoadјувантне/адјувантне хемиотерапије. Разумевање настанка дукталног аденокарцинома панкреаса, његову биологију, као и параметре који могу указати на дужину преживљавања је од великог значаја у онкологији и хирургији, како би се спровео адекватан третман код оболелих. Ово истраживање је показало да је статус PanIN-a око ресецираног карцинома панкреаса веома важан маркер у прогнози и преживљавању болесника оперисаних због ове болести. Подтип дукталног аденокарцинома панкреаса са мањим бројем и нижим градусом PanIN-a представља посебну биолошку групу карцинома панкреаса, који има агресивније понашање и повезан је са чешћом појавом метастатске болести јетре, тиме и краћим преживљавањем. Ова врста тумора представља слабо диферентоване карциноме панкреаса који настају независно од пута карциногенезе преко прогресије PanIN лезија. С друге стране, истраживање је дефинисало другу групу дукталног аденокарцинома панкреаса који вероватно настаје преко прекурсорних лезија – PanIN-a. Ови тумори су углавном боље диферентовани, јављају се у старијој животној доби, али након радикалне хирушке интервенције код оболелих чешће долази до појаве локалног рецидива болести, у односу на туморе који имају мањи број и нижи градус PanIN-a око тумора. Овакви резултати указују да би опсежнијом ресекцијом у здраву, уколико се докаже постојање PanIN-a на ресекционој маргини панкреаса, могло обезбедити дуже преживљавање или пак дужи период до појаве локалног рецидива болести. За разлику од ове групе тумора, болесници са слабије диферентованим карциномом панкреаса са мањим бројем и градусом PanIN-a око тумора, имали би вероватан бенефит од примене адјувантне хемиотерапије након радикалне хирушке интервенције.

Чланови комисије сагласни су у закључку да докторска теза ВС др мед. Михаила Безмаревића испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева и представља значајан и оригиналан допринос у проучавању оболелих од дукталног аденокарцинома главе панкреаса. Комисија једногласно предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду,

обзиром да су испуњени сви законски услови за јавну одбрану докторске тезе, да извештај прихвати и одобри јавну одбрану докторске дисертације под насловом „ПОВЕЗАНОСТ ПРИСУСТВА ПАНКРЕАСНИХ ИНТРАЕПИТЕЛНИХ НЕОПЛАЗИЈА СА ДУЖИНОМ ПРЕЖИВЉАВАЊА БОЛЕСНИКА ОПЕРИСАНИХ ЗБОГ ДУКТАЛНОГ АДЕНОКАРЦИНОМА ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА”.

У Београду, дана 29.10.2018. године

ВС проф. др сп. мед. Дарко Мирковић

Проф. др сп. мед. Дејан Раденковић

ВС проф. др сп. мед. Ивица Туфегчић