

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

IZVEŠTAJ KOMISIJE ZA OCENU I ODBRANU URA ENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.05.2015. godine, broj 4600/14, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**ZNA AJ IZBORA RESEKCIONIH PROCEDURA U LE ENJU KARCINOMA
VATEROVE PAPILE U Tis, T1 i T2 STADIJUMU**

kandidata mr sci med dr Slavenka Ostoji a, zaposlenog na Klinici za digestivnu hirurgiju u Klini kom Centru Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Srbislav Kneževi , hirurg. Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof. dr Predrag Peško, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragoljub Bilanovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladimir Juriši , redovni profesor FMN u Kragujevcu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci med Dr Slavenka Ostoji a napisana je na 131 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, ispitanici i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 28 slika, 7 tabela i 12 grafikona. Doktorska disertacija

sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** su prikazani aktuelni epidemiološki podaci o učestalosti karcinoma Vaterove papile. Istaknuto je specifično biološko ponašanje ovih tumora koje ih bitno razlikuje od karcinoma glave pankreasa i završnog holecistusa. Predstavljene su anatomske i fiziološke podatke koji imaju klinički značaj u hirurškom lečenju tumora papile Vateri. Istaknuti su genetski faktori i objašnjeni do sada poznati histogenetski mehanizmi u nastanku karcinoma. Navedeni su histološki subtipovi karcinoma i povezanost karcinoma papile sa drugima malignitetima u digestivnom traktu. Detaljno su opisani retki tumori papile Vateri. Predstavljene su savremene dijagnostičke procedure u otkrivanju tumora i aktuelne klasifikacije tumora. Precizno su objašnjene metode savremenog hirurškog lečenja karcinoma papile Vateri, dileme i kontroverze u izboru optimalne hirurške procedure i ukazano na postoperativne komplikacije. Dat je dosadašnji pregled literature u vezi sa izborom racionalne hirurške procedure u lečenju ovih karcinoma u ranim stadijumima.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u identifikaciji faktora dugogodišnjeg preživljavanja nakon resekcije karcinoma papile, i na osnovu tih rezultata predlog kriterijuma za izbor najadekvatnije operativne procedure. Da bi se to postiglo neophodno je odrediti kliničke i patološke karakteristike ampularnih karcinoma, uporediti intra i postoperativne podatke za duodenopankreatektomiju i lokalnu resekciju, ispitati povezanost postoperativnog morbiditeta i intrahospitalnog mortaliteta sa vrstom sprovedene resekcione procedure, utvrditi u učestalost i vreme javljanja lokalnog ili sistemskog recidiva. Na kraju analizirati povezanost između vrste resekcionih procedura i dužine preživljavanja pacijenata.

U poglavlju **Ispitanici i metode** navedeno je da je studija obuhvatila pacijente operisane u periodu od 01.01.1999. godine do 31.12.2008.godine. na Klinici za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika, Kliničkog Centra Srbije. Jasno su navedeni precizni kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje kao i kriterijumi po kojima su pacijenti isključeni iz studije. Studija je prethodno prezentovana i dobila dozvolu od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta i Kliničkog centra Srbije.

Navedeno je da je analizirano 109 pacijenata koji su bili podeljeni u dve grupe na osnovu vrste sprovede operativne procedure : Lokalna resekcija, (ra ena u stadijumu tumora Tis/, T1/T2); Duodenopankreatektomija, sprovedena u stadijumima Tis, T1/T2 i T3/T4.

Podaci za ovo istraživanje dobijeni su analizom rezultata laboratorijskih ispitivanja, preoperativnih kliničkih pregleda, nalaza iz operativnih listi i nalaza histoloških ispitivanja. Analiza je ra ena na osnovu elektronske baze podataka koja je prospektivno popunjavana od Januara 1998. godine i uključivala je preoperativne, intraoperativne i postoperativne parametre. Analizirani su prognostički faktori za nastanak recidiva i faktori dugoročnog preživljavanja. Podaci o preživljavanju i kvalitetu života dobijeni su najčešće u direktnim kontaktima sa pacijentima lično ili sa članovima njihovih porodica. Preživljavanje je proveravano i u evidencijama matičnih službi po mestu boravka kada nije bio moguć lični kontakt.

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 ove doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata istraživanja. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 152 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je od 109 pacijenata sa karcinomom, DP ura ena kod 83 pacijenta, dok je LR sprovedena kod 26. Prosečna starost u grupi LR je 66 godina a kod DP 60 što je bilo značajno više. Veličina tumora je bila značajno veća u DP grupi nego u LR grupi (26 vs 17mm) . Opstruktivna žutica je dominantni simptom, i češće zastupljena u grupi sa DP u odnosu na LR. Kod 9-14% pacijenata nije bilo specifičnih tegoba i bolest je slučajno otkrivena rutinskim endoskopskim pregledom. Invazija tumora u limfne čvorove bila je značajno češća u grupi sa DP u odnosu na LR (56,6% vs 15,3%). Perineuralna i vaskularna invazija je značajno izraženija u grupi pacijenata sa DP. Nije bilo značajne razlike u stepenu diferencijacije tumora između dve ispitivane grupe. Najveći broj pacijenata je imao dobro diferencijovan G1 i srednje diferencijovan tumor G2, više od 80%. Pozitivna hirurška margina je bila češće prisutna u

LR(15,3%) grupi nego u DP grupi(2,40%). Recidiv bolesti se eš e javljao nakon LR (23,1%) nego kod bolesnika sa DP (4,8%).

Opšti morbiditet nakon DP (33.7%) i LR (7.7%) bio je statisti ki zna ajno razli it. Specifi ne postoperativne komplikacije su se javljale eš e eš e u DP grupi nego u LR grupi. Incidenca pankreasnih fistula je bila viša kod pacijenata sa DP (31.3%) u pore enju sa LR (0%) . Pojava bilijarne fistule se statisti ki nije zna ajno razlikovala izme u dve grupe (DP 3,6% vs LR 7,7%). Krvarenje i abdominalni absces su eš e registrovani kod DP (15,7% i 18%) nego kod LR (0%). Obzirom na vrstu operacije odloženo gastri no pražnjenje registrovano je samo u DP grupi kod 16,8%pacijenata. Srednje vreme ostajanja u bolnici bilo je kra e kod bolesnika sa LR (8 dana) nego DP (13 dana).

Bolesnici operisani u ranom stadijumu T1/T2 su zna ajno duže žive li nego pacijenti u T3/T4 (71,24 vs 38,44 meseci). Pacijenti kod kojih nije bila prisutna tumorska invazija u limfne noduse su zna ajno duže žive li u pore enju sa pacijentima sa limfo-nodalnom invazijom (74,89 vs 39,10 meseci). Operisani bolesnici bez tumorske invazije na resekcionoj margini R0 su imali zna ajno duže preživljavanje nego pacijenti kod kojih je histološki potvr ena tumorska infiltracija na liniji resekcije R1 (61,59 vs 31,38 mesec). Prisutna perineuralna invazija (31,11meseci vs 66,84), limfati ka (41,67vs75,64) i vaskularna invazija(33,30 vs 69,03;) tako e je zna ajno uticala na kra e vreme ukupnog preživljavanja. Pore enjem pacijenata sa dobro i slabo diferentovanim tumorima G1/G3 (65,08 vs 39,15meseci) potvr ena je statisti ki zna ajna razlika u dužini ukupnog preživljavanja; Pacijenti kod kojih je sprovedena DP žive li su duže od pacijenata sa LR (76,91 vs 62,88 meseci) ali ova razlika nije bila statisti ki zna ajna;

Nije postojala statisti ki zna ajna razlika u dužini preživljavanja (srednja vrednost) me u bolesnicima u stadijumu T1/T2 koji su tretirani DP i LR (76,35vs74,21mesec.)

U N1 stadijumu pacijenti sa DP su zna ajno duže žive li od pacijenata tretiranih LR (49,67 vs 28,68 meseci. Pacijenti sa tumorskom invazijom na liniji resekcije –R1 su znatno kra e žive li u odnosu na R0, ali nije bilo zna ajne razlike u ovoj grupi izme u dve operativne procedure (45,67vs 36,91mesec;)

U stadijumu T1/T2 recidiv je potvr en kod **4,0%** pacijenta sa DP i kod **23,07 %** pacijenata sa LR. U N0 stadijumu nije bilo statisti ki zna ajne razlike u pojavi recidiva izme u dve ispitivane

grupe (5,55% vs 13,76%). Ali, u grupi sa pozitivnim limfnim vorovima -N1, recidiv se zna ajno eš e javljao nakon LR u odnosu na DP (75,0% vs 4,25%). Analizom pojave recidiva kod pacijenata sa pozitivnim resekcionim marginama - R1 utvr eno je da se recidiv zna ajno eš e javljao kod pacijenata nakon LR (75% vs 20%).

B) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Pore enjem preživljavanja, srednjeg i petogodišnjeg, me u pacijentima u ranom stadijumu T1/T2 i u stadijumu T3/T4 , a koji su tretirani DP, utvr eno je da su pacijenti u ranim stadijumima ukupno duže živeli i imali zna ajno duže petogodišnje preživljavanje (64% vs 12%). U stadijumu T1/T2 nije bilo zna ajne razlike u petogodišnjem preživljavanju izme u dve grupe DP 64% vs LR 58%.

U stadijumu T1/T2 recidiv se javio znatno eš e nakon LR 23,07% a kod pacijenta sa DP u 4% operisanih, što je bilo statisti ki zna ajno ($p=0,022$).

U studiji Wintera i Camerona ukupno 5-godišnje preživljavanje za pacijente sa pT1 adenokarcinomom je bilo procenjeno na 62%, dok za pacijente sa pT2 ukupno 5-godišnje preživljavanje pada na 55%. Patološka istraživanja su pokazala da 17% ispitanika sa pT1 adenokarcinomom ima pozitivne limfne vorove (pN1a), dok su 11% imali 2 ili više pozitivnih limfnih vorova (pN1b). Barauskas u svojoj studiji navodi da je u stadijumu T1/2 petogodišnje preživljavanje pacijenata 92,3%, dok je stopa preživljavanja 43% kod pacijenata sa uznapređovalom boleš u T3/4. Zanimljivi su podaci Cartera za visoko rizi ne bolesnike, sa definisanim ranim stadijumom tumora (pT1), kod kojih je sprovedena LR, dobro i umereno diferentovanih (G1/2) karcinoma i koji pokazuju redukovane komplikacije, sa ratama preživljavanja sli nim ili boljim od onih sa pankreatoduodenektomijom.

Studije o lokalnim resekcijama pT1 karcinoma ampule su uglavnom epizodi ne i nepristrasni stavovi sa zna ajno velikim brojem komparabilnih slu ajeva još nedostaju, jer je DP prihva en standard u operativnoj proceduri svih resektabilnih karcinoma papile Vateri.

Do pre 20 godina DP je bila povezana sa stopama mortaliteta od 20% do 30%. Usavršavanjem hirurške tehnike i postoperativnog monitoringa danas je mortalitet u velikim centrima 2 – 5 %.

Zanimljivo je zapažanje Di Georgia koji se citira u ovoj tezi da je mortalitet kod pacijenata koji su podvrgnuti DP pre 1992.godine bio 23%, a kod pacijenata operisanih nakon 2000.godine je bio 0%. Za pacijente koji su podvrgnuti LR smrtnost u njegovoj studiji je bila 3,0% .

Klempnauer u studiji koja je trajala od 1971. do 1995. godine nalazi da je bolni ki mortalitet iznosio 9,6% u prvoj dekadi. Medjutim,u poslednjoj dekadi mortalitet pada na 5,6%. Naj eš i razlozi smrti su bili sepsa i MOF kod svih, osim kod jednog pacijenta koji je umro zbog masivnog krvarenja. Osnovni uzrok sepse je bila insuficijencija pankreasne anastomoze

Uprkos visokoj stopi resektabilnosti i povoljnom biološkom ponašanju, približno 40% ukupno operisanih ampularnih karcinoma recidivira. Kada se analizira ponovna pojava bolesti nakon LR, razli ite studije prikazuju stope recidiva od 25 do 45%, u intervalu od 16 do 35 meseci

Postoji vrlo malo studija u literaturi koje su se fokusirale na recidiv karcinoma Vaterove ampule nakon hirurške resekcije, i pored injenice da to ima veliki uticaj na kona an ishod. Park tvrdi da su metastaze u limfnim nodusima najzna ajniji faktor rizika za ponovno javljanje bolesti nakon kurative resekcije. Branum i saradnici su prikazali da 6 od 8 pacijenata dobije recidiv nakon lokalne ampulektomije . Lindell i saradnici su pokazali da se lokalni recidiv dijagnostikuje kod 22% pacijenata naon DP i kod 80% pacijenata nakon LR.Cameron navodi 20% recidiva nakon lokalne resekcije kod pacijenata koji su naknadno mogli biti le eni DP . Feng i sar. nalaze recidiv kod 48% pacijenata nakon LR. Od pet pacijenata u studiji Spertija tri su dobila lokalni recidiv. Me jutim, Carter u svojoj studiji prikazuje rezultate le enja LR bez recidiva i stope dugogodišnjeg preživljavanja komparabilne sa DP.

U ovoj studiji kandidat navodi da se recidiv javio kod 23,07% (6/26) pacijenata nakon LR u stadijumu T1/T2. U DP grupi, u stadijumu T1/T2, recidiv se javio kod 4% (2/50). Kod bolesnika sa DP u stadijumu T3/T4 recidiv se razvio kod 6,06% (2/33) operisanih, i kod ovih pacijenata je na ponovnoj operaciji na en sistemski recidiv i naknadno su tretirani samo simptomatskom th.

Karcinom porekla Vaterove papile je povezan sa dobrom prognozom posle resekcije. Petogodišnje preživljavanje je 40% do 65%, što je mnogo bolje nego kod karcinoma distalnog

holedohusa (25-27%) ili karcinoma glave pankreasa (12 do 15%) .Carter tvrdi da stope petogodišnjeg preživljavanja nakon LR prilaze stopama preživljavanja posle DP. On prikazuje pacijenta u stadijmu TNM IV koji je preživeo 190 meseci, bez progresije bolesti, sa histološki dokazanim adenokarcinomom ampule, kao i pozitivnim limfnim vorovima u blizini aorte i mezenterijuma tankog creva. Lindell i saradnici su pokazali da je 5-godišnje preživljavanje nakon DP za ampularne karcinome 35%, dok je kod LR samo 10% . U studiji Fenga stopa 5-godišnjeg preživljavanja je u grupi DP bila 53,5%, a u LR grupi 48.0%, i nije bilo značajne razlike među grupama. Barauskas navodi opšte preživljavanje od 92% u ranim stadijumima bolesti (T1/T2) . Qiao prikazuje stope ukupnog preživljavanja nakon 3, 5 i 10 godina koje su iznosile 46%, 43% i 35%.Zanimljivo je zapažanje Klempnauera koji tvrdi da u koliko je pacijent preživeo pet godina nakon resekcije, šansa da preživi još 5 godina iznosi 83%.De Castro nalazi 5-godišnje preživljavanje od 75% posle primarno rezekcije LR. Opšte 5-godišnje preživljavanje posle DP kod adenoma i adenokarcinoma u njegovoj studiji je 86% i 38% [148].U grupi LR pacijenata Klein nalazi 44% operisanih koji su preživel 5 godina, dok je ukupno petogodišnje preživljavanje u DP grupi bilo 73% [149]. Di Giorgio prikazuje značajne stope petogodišnjeg preživljavanja od 64,6% nakon DP. Ovi rezultati se slažu sa velikom serijom Begera i potvrđeni su drugom velikom studijom Howe-a koja je pokazala da resekcija, negativne linije i negativni LN status značajno utiču na povoljniju prognozu. U studiji Wintera i Camerona, jednogodišnje, dvo i petogodišnje ukupno preživljavanje bolesnika podvrgnutih resekciji ampularnog adenoma bilo je 99%, 96% i 86%. Bolesnici podvrgnuti resekciji zbog invazivnog adenokarcinoma imali su lošije dugoročno preživljavanje, sa jedno, dvo i petogodišnjim preživljavanjem od 82%,64% i 45% prosečno.U studiji Di Georgia značajne stope petogodišnjeg preživljavanja su bile 64,6% nakon radikalne resekcije, a pacijenti bez resekcije imali su srednje vreme preživljavanja 9 meseci.

U studiji kandidata dr Ostojica navodi se prosečno preživljavanje u stadijumu T1/T2 od 74 ± 12 meseci. Ne nalazi značajne razlike u dužini petogodišnjeg preživljavanja između pacijenata u DP i LR grupi (65% vs 60%; $p=0,154$). Na dužinu preživljavanja su značajno uticali rani stadijum tumora, limfni vorovi bez tumorske invazije N0, izostanak perineuralne invazije, iste resekcijske margine R0 i dobra diferencijabilnost tumora G1,G2.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. **Slavenko R Ostojić**, **Srbislav M Knežević**, **Ornela M Knežević**, **Mirjana Perišić** and **Vladimir Jurišić**. THE IMPORTANCE OF CHOICE OF RESECTION PROCEDURES IN T1 AND T2 STAGE OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER (rad je prihvaćen za publikovanje 25.04.2015.godine u **J. BUON** (vol.20, no.5, 2015 issue).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**ZNAČAJ IZBORA RESEKCIONIH PROCEDURA U LEZIJI KARCINOMA VATEROVE PAPILE U T1, T1 i T2 STADIJUMU**“ dr **Slavenka Ostojića**, predstavlja originalni naučni doprinos u izboru optimalne hirurške procedure u leziji karcinoma papile Vateri u ranom stadijumu. Rezultati ovakvih analiza treba da predstavljaju osnovu racionalnog i pragmatičnog hirurškog lečenja. Identifikacija prognostičkih faktora mora da pomogne u izboru pacijenata koji imaju šansu za dugogodišnje preživljavanje, ali i onih drugih, koji su u riziku za nastajanje ranog recidiva tumora.

Sagledavajući i aktuelnu problematiku, uz precizne ciljeve, savremenu metodologiju, adekvatnu statističku obradu kliničkih podataka, u ovoj studiji se došlo do zaključaka koji će dobiti izboru najadekvatnije resekcijske procedure i unaprediti hirurško lečenje tumora papile Vateri.

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 pravilni zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, da prihvati doktorsku disertaciju dr **Slavenka R. Ostojića** i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 05.06.2015.

Članovi Komisije:

Mentor:

1. Akademik Prof. dr Predrag Peško

Prof dr Srbislav Knežević

2. Prof. dr Dragoljub Bilanović

3. Prof. dr Vladimir Jurišić

Beograd, 05.06. 2015.g.

