

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/16 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj kombinovane radiofrekventne ablacije i antirefluksne hirurške procedure u lečenju bolesnika sa Barrett-ovim jednjakom”

kandidata mr dr Ognjana Skrobića, zaposlenog na Klinici za Digestivnu hirurgiju- Prvoj hirurškoj klinici, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, kao lekar specijalista opšte hirurgije. Mentor je Prof. dr Predrag Peško.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Milenko Uglješić, redovni profesor, Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandar Simić, vanredni profesor, Klinike za digestivnu hirurgiju- prva hirurška klinika, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Marjan Micev, VNS, Klinika za digestivnu hirurgiju- Prva hirurška klinika, KCS
4. Prof. dr Luigi Bonavina, redovni profesor, Policlinico San Donato, Medicinski fakultet, Univerzitet u Milanu
5. Prof. dr Martin Riegler, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beču

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Ognjana Skrobića napisana je na 84 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 tabela i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je iznesen problem Barrett-ovog jednjaka, počevši sa definisanjem oboljenja, epidemilogijom, sa posebnim akcentom na aktuelnost ove problematike. Barrett-ov jednjak (BJ), kao posledica gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) nastaje procesom metaplazije, odnosno kada se normalni skvamocelularni epitel zamenjuje metaplastičnim cilindričnim epitelom. Značaj ovog metaplastičnog epitela leži u činjenici da je BJ prekancerozna lezija, te da bolesnici sa BJ imaju značajno veći rizik od nastanka adenokarcinoma jednjaka u odnosu na populaciju bez ovog oboljenja. Adenokarcinom jednjaka unazad 30 godina ima izražen porast incidence, i danas je karcinom sa najvećim porastom incidence među svim solidnim tumorima.

Prikazana su aktuelna saznanja o etiopatogenzi BJ koja je idalje subjekt kontroverznih teorija, a u studiji je navedeno da i dalje nije jasno poreklo ćelija od kojih BJ nastaje, odnosno da je moguće da BJ nastaje iz više različitih prekursorskih ćelija. U radu su detaljno objašnjeni modaliteti lečenja BJ, te ukazano na rezultate medikamentoznog i antirefluksnog hirurškog tretmana ovih bolesnika. Metod endoskopske radiofrekventne ablacije BJ prezentovan je detaljno, sa pregledom dosadašnje uspešnosti ove procedure, prevashodno u smislu bezbednosti procedure, te efikasnosti u kompletnom uklanjanju BJ. S obzirom da se radi o relativno novoj metodi lečenja, predložene su indikacije, te potencijalni problemi ovakvog modaliteta lečenja. U završnom delu uvoda, predložen je koncept dilatiranih međućelijskih prostora, kao mikroskopskog znaka GERB-a. Takođe, učinjena je evaluacija dosadašnjih saznanja o morfološkim karakteristikama neoskvamoznog epitela (epitel koji

nastaje nakon radiofrekventne ablacije) sa posebnim osvrtom na prisustvo dilatiranih međucelijskih prostora u ovom epitelu.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u: a) ispitivanju bezbednosti i efikasnosti endoskopske radiofrekventne ablacije kroz evaluaciju ranih i kasnih komplikacija procedure, kao i uspešnosti u kompletnom uklanjanju BJ, b) analizi preoperativnih nalaza strukturalne i funkcionalne dijagnostike jednjaka, te evaluaciji uticaja ovih nalaz na ishod radiofrekventne ablacije, c) identifikaciji potencijalnih prediktivnih faktora za ishod ablacije BJ, d) proceni značaja tretmana nakon uspešne ablacije u prevenciji recidiva BJ, f) proceni uspešnosti elektronske mikroskopije u izučavanju strukture neoskvamoznog epitela kao i procena tretmana na morfološku strukturu neoskvamoznog epitela pre svega kroz identifikaciju dilatiranih međucelijskih prostora.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je klinički rad i praćenje bolesnika obavljeno na Klinici za digestivnu hirurgiju-Prvoj hirurškoj klinici, Kliničkog centra Srbije, Medicinskog fakulteta u Beogradu, kao i na Institutu za histologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Uključni i isključni kriterijumi za studiju su jasno navedeni. Protokol praćenja bolesnika je jasno koncipiran, a metode koje su primnjivane u toku dijagnostike i lečenja bolesnika su dobro sažete i jasno prezentovane. Kriterijumi po kojima su bolesnici podeljeni u grupe u zavisnosti od primenjenoj protokola nakon ablacije takođe su prezisno navedeni. Metodologija uzorkovanja tkiva za elektronsku mikroskopiju je jasno prezentovana, a detaljno je prikazan metod pripreme tkiva za elektronsku mikroskopiju kao i način na koji je vršeno merenje međucelijskih prostora u neoskvamoznom epitelu.

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 116 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ova studija je prvashodno pokazala da je radiofrekventna ablacija veoma uspešna metoda za uklanjanje BJ. Takođe, ukazano je na visok bezbednosni profil procedure, jer značajnih neželjenih efekata u ovoj grupi bolesnika nije bilo.

Funkcionalna i strukturalna dijagnostika jednjaka koja je sprovedena pre radiofrekventne ablacije jasno je ukazala da bolesnici sa BJ predstavljaju podgrupu pacijenata sa GERB-om koji imaju najveći stepen i procenat anatomskih poremećaja u smislu hernija hijatusa jednjaka, zatim izrazito visok stepen funkcionalne deteriorijacije jednjaka, sa velim incidencom inefektivnog motilita jednjaka u ovoj grupi ispitanika.

Stepen uspešnosti ablacije u ovoj studiji iznosio je oko 84%, što se može smatrati dobrim rezultatom. Takođe, u grupi bolesnika kod kojih je primarno postignut kompletan odgovor u smislu eradikacije BJ, zabeleženo je oko 14% recidiva BJ.

Analazom faktora bitnih za pojavu recidiva verifikovano je da veličina hijatus hernije i dužina Barrett-ovog jednjaka predstavljaju nezavisne prognostičke markere za pojavu rekurentnog BJ. Analiza postablacionog tretmana na ukupnoj grupi bolesnika nije ukazala na postojanje prednosti medikamentoznog ili hirurškog pristupa u prevenciji recidiva BJ nakon uspešne ablacije. Ipak, u grupi bolesnika sa dugačkim segmentom BJ, ukazano je da je antirefluksna hirurgija statistički značajno bolji tretman u cilju prevencije recidiva BJ u odnosu na medikamentozno lečenje.

Drugi deo rezultata odnosi se na evaluaciju morfoloških karakteristika neoskvamoznog epitela primenom elektronske mikroskopije. Analiza endoskopskih biopsija ukazala je da je neoskvamozni epitel potpuno identične strukture kao normalan pločasto slojeviti epitel jednjaka. Ukazano je da je u grupi bolesnika koji su nakon uspešne radiofrekventne ablacije jednjaka primali medikamentoznu terapiju po standardizovanom protokolu srednje vrednosti međućelijskih prostora veće u odnosu na grupu bolesnika koji su nakon ablacije podvgnuti antirefluksnoj hirurgiji. Nije bilo međutim statističke razlike između ovih vrednosti. S druge strane ukazano je da kod bolesnika koji su bili na medikamentoznom tretmanu postoji izražena dikatacija međućelijskih prostora i u zdravom, netretiranom proksimalnom jednjaku.

Statistički gledano ove vednosti su bole značajno veće u odnosu na grupu operisanih bolesnika. Takođe, procentualno gledajući u grupi medikamentozno lečenih bolesnika veći procenta bolesnika imao je dilatirane međučelijske prostore u odnosu na grupu operisanih.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Posmatrajući rezultate ove studije u svetlu već objavljenih literaturnih podataka na temu radiofrekventne ablacije jednjaka treba istaći da su stepen uspešnosti eradikacije (oko 84%), kao i stepen recidiva BJ nakon uspešne ablacije koji su izneseni u ovoj studiji u saglasnosti sa do sada publikovanim velikim serijama. Tako na primer Fleischer i saradnici (2008) navode uspešnost u kompletnoj eradikaciji BJ od 98% u periodu praćenja od 2.5 godine. U veoma citiranoj studiji koja je praktično i popločala put radiofrekventnoj ablaciji za njenu globalnu primenu ukazano je da je stepen kompletne eradikacije displazije bio 81% a intestinalne metaplazije 77.4% (Shaheen 2009). Takođe efikasnost metode u kompletnoj eradikaciji BJ je proučavana na nivou multicentričnih studija koje nisu uključivale tercijarne centre kao što je publikovano u studiji Luday i saradnika, 2010 godine. Stepen eradikacije displazije u ovoj studiji iznosio je 89%, a metaplazije 72%, sa srednjim periodom praćenja od 9 meseci.

Ukupno gledajući stepen recidiva BJ nakon uspešne ablacije u naćoj studiji iznosio je oko 14%. Velika meta analiza (Orman et al, 2013) ukazala je da je kod oko 13% bolesnika nakon uspešne ablacije došlo do pojave recidiva bolesti. U ovoj meta analizi raspon recidiva BJ nakon uspešne ablacije iznosio je od 9 pa sve do 42%. Studija Korsta i saradnika iz 2013 godine ukazala je da se recidiv BJ nakon uspešne ablacije može javiti u tri različite forme i to kao ostrvca recidivnog BJ na tubularnom jednjaku, zatim na nivou ezofagogastrićnog prelaza, ili kao submukozna polja cilindrićnog ili žlezdanog epitela ispod neoskvamoznog epitela. Dosadašnje studije su ukazale da je mesto najćešćeg recidiva BJ na nivou ezofagogastrićnog prelaza, i do 40% ispitanika po nekim studijama (Vaccaro et al , 2011). Stepen pojave recidiva ispod neoskvamoznog epitela prema sistematskom revijalnom radu Gray i saradnika (2011) iznosi svega oko 0.9%. U ovoj doktorskoj tezi gotovo podjednako je verifikovan recidiv na nivou tubularnog jednjaka i nivou ezofagogastrićnog prelaza, a pojava recidiva

ispod neoskvamoznog epitela u ovoj studiji nije zabeležena, što je u saglasnosti sa rezultatima dosadašnjih studija.

Svega nekoliko studija bavilo se uticajem tretmana nakon ablacije u evaluaciji stepena recidiva BJ. U studiji O'Connell-a i saradnika (2011), ukazano je da je kod bolesnika koji su nakon ablacije tretirani antireflusnom hirurgijom stepen pojave recidiva bolesti bio statistički značajno manji nego u grupi bolesnika kod kojih je primenjena medikamentozna terapija. Iako ova studija na ukupnom broju bolesnika nije imala ovakav rezultat, ukazano je da kod bolesnika sa dugačkim segmentom BJ antirefluksna hirurgija predstavlja povoljniji metod nakon abalacije a u cilju prevencije recidiva oboljenja. Takođe, slično rezultatima prikazanim u ovoj tezi, Korst 2011, Akiyama 2012 i Krishnan 2012 nezavisno ukazuju da su veličina hijatus hernije, dužina Barrett-ovog jednjaka i efikasna kontrola refluksa nezavisni prediktori pojave recidiva BJ nakon uspešne ablacije.

Iako studija Jovov i saradnika (2013) ukazuje da su kod svih bolesnika sa neoskvamoznim epitelom bili prisutni i dilatirani međučelijski prostori, ova studija nije imala ovakve rezultate. Iako je verifikovano da u velikom procentu neoperisanih bolesnika, i nešto manjem procentu onih kod kojih je izvedena antirefluksna hirurška procedura postoji dilatacija međučelijskih prostora u neoskvamoznom epitelu, ovaj fenomen ipak nije zabeležen kod svih bolesnika. U radu koji se osvrće na rezultate već navedene studije Jovov i saradnika (Orlando 2013) kao mogući razlog za nastanak dilatiranih međučelijskih prostora navodi se perzistiranje patološkog gastroezofagealnog refluksa, koji se medikamentoznom terapijom ne zaustavlja, nego mu se sadržaj i pH vrednost menjaju. U svetlu ove teorije mogu poslužiti rezultati ove studije. Naime, manje srednje vrednosti međučelijskih proostora dobijene su kod bolesnika koji su nakon ablacije podvrgnuti antireflusnoj hirurgiji i to ne samo na neoskvamoznom epitelu, nego i u proksimalnom, netretiranom epitelu jednjaka.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Skrobić O, Simić A, Radnovanović N, Ivanović N, Micev M, Peško P. Significance of Nissen fundoplication after radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. Surg Endosc 2015; DOI 10.1007/s00464-015-4677-9.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **„Značaj kombinovane radiofrekventne ablacije i antirefluksne hirurške procedure u lečenju bolesnika sa Barrett-ovim jednjakom”** dr Ognjana Skrobića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju problematike tretmana i praćenja bolesnika sa Barrett-ovim jednjakom. Ovim istraživanjem potvrđena je efikasnost i bezbednost radiofrekventne endoskopske ablacije u lečenju ovih bolesnika. Navedeni rezultati ove doktorske teze ukazuju na nizak stepen recidiva BJ nakon sprovedene kompletne eradikacije BJ. Ukazano je da antirefluksna hirurgija ima značajnu ulogu u prevenciji recidiva BJ nakon ablativnog tretmana kod bolesnika sa dužim segmentom BJ, kao i kod onih sa većom hernijom hijatusa jednjaka. Ukazano je da morfološke karakteristike neoskvamoznog epitela odgovaraju normalnom pločastoslojevitom epitelu jednjaka, te da je dilatacija međucelijskih prostora u ovom epitelu manje izražena kod bolesnika koji su nakon ablacije operisani, u odnosu na one koji su tretirani medikamentozno.

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 Ognjana Skrobića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.05. 2016.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Milenko Uglješić

Prof. dr Predrag Peško

Prof. dr Aleksandar Simić

Prof. dr Marjan Micev, VNS

Prof. dr Luigi Bonavina

Prof. dr Martin Riegler
