

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima”

kandidata mr dr Aleksandar Janičića, zaposlenog na Klinici za urologiju, Kliničkog centra Srbije, kao lekar specijalista urologije. Mentor je Prof. Cane Tulić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Zoran Džamić, vanredni profesor, Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu (predsednik Komisije)
2. Prof. dr Miodrag Aćimović, vanredni profesor, Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Milan Đokić, spec. urologije, profesor u penziji, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

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 Aleksandra Janičića napisana je na 196 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 grafikona, 2 tabele i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su detaljno analizirane i opisane epidemiološke, patoanatomske, patohistološke karakteristike tumora bubrežnog parenhima, kao i prognostički faktori koji utiču na tok bolesti. Prikazana je simptomatologija karcinoma bubrežnog parenhima koja zavisi od stadijuma razvoja tumora koji je prikazan TNM klasifikacijom. Navedene su dijagnostičke procedure koje se primenjuju u detekciji ovoga malignoma i njihova uloga za procenu stadijuma tumorskog razvoja, uz naglasak na njihov značaj kod ranog otkrivanja tumora. Poseban akcenat je stavljen na hirurško lečenje bolesnika sa lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima gde su opisane vrste operativnog lečenja, hirurške komplikacije i preživljavanje bolesnika sa lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima. Detaljno su opisane procedure koje se sprovode u lečenju lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima kao i indikacije za sprovođenje “*aktivnog praćenja*” kod ovih bolesnika. Poseban akcenat stavljen je na značaj pošteđenih operacija u tretmanu karcinoma bubrežnog parenhima, gde su analizirane indikacije za konzervirajuće operacije, hirurške tehnike kod sprovedjena pošteđenih procedura, značaju statusa hirurških margina. Opisane su hirurške komplikacije koje se susreću kod izvođenja pošteđenih procedura, kao i način njihovog rešavanja. Precizno su opisana uputstva za praćenje pacijenata posle hirurškog tretmana zbog tumora bubrega.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju značaja konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima. Ciljevi doktorske teze bili su: a) da se utvrde onkološke (elektivne) indikacije za primenu konzervirajućih operacije kod lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima. b) proceni opravdanost i uspešnost

konzervirajućih operacija učinjenih na osnovu imperativnih indikacija. c) da se odredi opravdanost elektivnih konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima T1a stadijuma, u odnosu na pacijente koji su zbog tumora istog stadijuma lečeni radikalnom nefrektomijom. d) da se oceni uspešnost konzervirajućih operacija prema patoanatomskim karakteristikama tumora e) da se objedinjenom analizom (elektivnih i imperativnih) indikacija proceni opravdanost konzervirajućih operacija u lečenju karcinoma bubrežnog parenhima.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno na Urološkoj klinici Kliničkog centra Srbije na osnovu odobrenja Etičke komisije. Detaljno su opisani dijagnostički postupci koji su primenjeni tokom istraživanja kao i statistička obrada dobijenih rezultata.

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 296 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U ovom radu obuhvaćeno je 204 pacijenata sa klinički dijagnostikovanim lokalizovanim karcinomom bubrežnog parenhima prosečne starosti 58,8 godine. Operativno lečenje je sprovedeno kod svih bolesnika i podrazumeva da je kod bolesnika učinjena konzervirajuća operacija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima ili radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog karcinoma bubrega koji je veličine do 4cm (T1a stadijum).

Bolesnike kod kojih je učinjena konzervirajuća operacija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima podelili smo u dve grupe, obzirom na indikaciju zbog koje je urađena poštredna hirurška intervencija.

Prvu grupu su činili bolesnici kod kojih je sprovedena konzervirajuća operacija zbog karcinoma bubrežnog parenhima iz imperativnih indikacija, dok su drugu grupu činili bolesnici gde je urađena konzervirajuća operacija iz elektivnih razloga.

Uspeh lečenja elektivnih konzervirajućih operacija tumora veličine do 4cm (stadijum T1a) procenjivan je analizom i poređenjem sa kontrolnom grupom bolesnika koju su sačinjavali pacijenti kod kojih je učinjena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog tumora bubrežnog parenhima, gde je veličina tumorske lezije bila do 4 cm (stadijum T1a). Ispitivanjem su upoređivani rezultati lečenja prema vrsti indikacija za konzervirajuću operaciju (elektivne i imperativne) i prema veličini tumorske promene (stadijum tumorskog razvoja).

U prvom delu analizirane su epididemiološke i kliničke karakteristike bolesnika koji su lečeni konzervirajućom operacijom i oni koji su tretirani radikalnom nefrektomijom zbog tumora bubrežnog parenhima T1a(<4cm). Potom su u sledećoj fazi uporedo analizirani bolesnici koji su lečeni konzervirajućom procedurom iz elektivnih indikacija, u odnosu na one gde je poštredna procedura urađena iz imperativnih indikacija. U ovom radu posebna pažnja poklonjena je analizi operativnog tretmana i ishodu lečenja tumora T1a stadijuma (<4cm) kod bolesnika kojima je iz elektivnih indikacija učinjena konzervirajuća operacija bubrega, u odnosu na one kojima je učinjena radikalna nefrektomija takođe zbog tumora T1a stadijuma.

Dobijeni rezultati su pokazali značajan trend rasta broja konzervirajućih operacija rađenih zbog elektivnih indikacija kod lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima u odnosu radikalnu nefrektomiju za tumore T1a stadijuma, dok broj poštrednih operacija iz imperativnih indikacija u istom periodu se nije značajnije menjao. U radu je pokazano da tumori koji su hirurški tretirani iz elektivnih indikacija, statistički su značajno češće asimptomatski (akcidentalno) dijagnostikovani od onih koji su hirurški lečeni zbog imperativnog razloga. Analizom zastupljenosti komplikacija kod bolesnika koji su lečeni konzervirajućom operacijom, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u postojanju postoperativnih komplikacija između pacijenata tretiranih iz elektivnih razloga i onih

kojima je zbog lokalizovanog karcinoma, učinjena poštena operacija iz imperativnih indikacija.

Analizom rezultata uspešnosti konzervirajućih operacija praćenjem stope petogodišnjeg preživljavanja, pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika između bolesnika operisanih zbog elektivnih i imperativnih indikacija.

Međutim primenom Kaplan-Mayer metode u analizi petogodišnjeg preživljavanja bolesnika kod kojih je učinjena konzervirajuća operacija vezano za stadijum tumorskog razvoja, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja pacijenata kada je tumorska lezija bila <4cm (T1a stadijum), u odnosu na one gde je tumor bio >4cm (T1b i T2-stadijum).

Rezultati uspešnosti lečenja lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), govore da stopa petogodišnjeg preživljavanja nema statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika lečenih konzervirajućom operacijom u odnosu na one gde je sprovedena radikalna nefrektomija.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije pokazalo je da su se konzervirajuće operacije zbog lokalizovanog karcinoma bubrega ranije znatno češće radile iz imperativnih indikacija nego elektivnih razloga, ali se taj trend se promenio u poslednjoj deceniji u korist elektivnih indikacija. Podaci nacionalnog registra SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) iz SAD navode da je u periodu 1988-2002.godina broj poštenih operacija (PN) u lečenju tumora bubrega bio upadljivo mali (<10%) u odnosu na ukupan broj nefrektomija posmatrano u tom periodu. Iskustva *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* (MSKCC) za period 2000-2007.godina navode da se parcijalna nefrektomija izvodila u 56% kod lokalizovanog karcinoma bubrega.

U radu je pokazano da nakon sprovedene poštene operacije zbog tumora bubrega kod 11,3% bolesnika u postoperativnom toku došlo do razvoja komplikacija. *Lesage et al., 2007*

iznose da je krvarenje od svih intraoperativnih komplikacija kod izvođenja konzervirajuće operacije zbog tumora bubrega najčešće susreće 1,2-14,5%

Ovo istraživanje registrovalo je trend porasta broja pošteđenih operacija (NSS), dok broj radikalnih nefrektomija (RN) u istom period posmatranja opada u tretmanu lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), pa je ova razlika između dva trenda statistički značajna.). Podaci Memorial Sloan Kettering Cancer Centra (MSKCC) za period 2000-2007.godina govore da je parcijalna nefrektomija u lečenju tumora bubrežnog parenhima bila zastupljena sa 56% u odnosu na radikalnu nefrektomiju posmatrano ukupno za sve stadijume. Kod tumora <4cm parcijalna nefrektomija je u 2000.godini sprovedena u 69% slučajeva, a 2007.godine njen procenat je porastao na 89%.

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da u grupi pacijenata naše studije kojima je učinjena radikalna nefrektomija zbog lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima T1a (<4cm) stadijuma, prosečno vreme preživljavanja iznosilo je 89,25 meseci primenom Kaplan-Majer metode. U grupi pacijenata koji su lečeni konzervirajućom operacijom iz elektivnih indikacija zbog tumora T1a stadijuma prosečno vreme preživljavanja iznosilo je 84,66 meseci. Primenom Log rank (Mantel-Cox) testa dobija se zaključak da razlika u preživljavanju između ove dve grupe bolesnika nije statistički značajna. *Fergany AF i saradnici* ističu da je preživljavanje nakon deset godina praćenja kod malih tumora bubrega /<4cm/ identično nakon pošteđenih operacija i onih gde je učinjena radikalna nefrektomija.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Aleksandar Janičić, Uroš Bumbasirević, Tatjana Pekomezović, Milica Čekerevac, Miodrag Aćimović, Zoran Džamić, Cane Tulić. Partial versus radical nephrectomy for pT1a renal cancer in Serbia, JBUON Vol. 21, no.6, 2016.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Značaj konzervirajućih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima**” dr Aleksandra Janičića predstavlja originalni naučni

doprinos u lečenju tumora bubrežnog parenhima, jer analiza dobijenih rezultata o uspešnosti lečenja lokalizovanog karcinoma bubrega T1a stadijuma (<4cm) u prisustvu normalnog nalaza na kontralateralnom bubregu (elektivna indikacija), pokazala je da stopa petogodišnjeg preživljavanja nema statistički značajne razlike kod bolesnika lečenih konzervirajućom operacijom u odnosu na one koji su tretirani radikalnom nefrektomijom.

Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu da se bolje sagledaju indikacije za konzervirajuće operacije na bubregu, preveniraju moguće komplikacije kod njenog izvođenja jer zaključci koji su ovim radom izvedeni afirmišu izvođenje pošteditnih operacija u lečenju lokalizovanog karcinoma bubrežnog parenhima kod selektovanih 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 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 Aleksandra Janičića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.05. 2016..

Članovi Komisije:

Prof. dr Zoran Džamić

Prof. dr Miodrag Aćimović

Mentor:

Prof. dr Cane Tulić

Prof. dr Milan Đokić
