

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„UTICAJ OPSEGA RESEKCIJE NA REZULTATE HIRURŠKOG LE ENJA  
OBOLELIH OD NEUROENDOKRINIH TUMORA PANKREASA“**

kandidata dr or a Kneževi a, zaposlenog na Klinici za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška) Klini kog Centra Srbije. Mentor je Prof. dr Srbislav Kneževi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Predrag Peško, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, redovni lan SANU
2. Prof. dr Slavko Mati , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miroslav Mili evi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

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

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr or a Kneževi a napisana je na ukupno 154 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 37 tabela, 61 grafikon i 17 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

**Uvod.** U uvodu je izneta epidemiologija, klini ke manifestacije i endokrinološki pristup, patohistologija, genetika, klasifikacija, terminologija, dijagnostika i glavni terapijski modaliteti neuroendokrinih tumora pankreasa uz poseban akcenat na zna aj izbora hirurške procedure u terapiji ovih tumora. Detaljno su prikazane klini ke manifestacije, nivoi dijagnosti kih procedura, validnost imidžing tehnika koje se upotrebljavaju, pore enjem sa „zlatnim standardom“ „stejdžing“ sistemi, kao i nomenklatura neuroendokrinih tumora pankreasa. Izneti su savremeni principi hirurškog le enja ovih tumora, hirurške procedure

koje se danas primenjuju, prednosti i mane navedenih procedura, a dat je i kratak osvrt na konzervativno lečenje.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i uključuju utvrđivanje dijagnostičke tačnosti preoperativnih procedura u proceni stadijuma bolesti kod pacijenata sa funkcionalnim i nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa. Zatim procenu uticaja obima resekcije pankreasa na učestalost i težinu postoperativnih komplikacija kod pacijenata operisanih zbog pankreasnih neuroendokrinih tumora, kao i analizu uticaja opsega hirurške resekcije na pojavu recidiva i dugoročno preživljavanje pacijenata obolelih od funkcionalnih i nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora pankreasa.

**Materijal i metode** Istraživanje je dizajnirano po tipu prospektivne kohortne studije. U studiju je uključeno 106 pacijenata obolelih od neuroendokrinih tumora pankreasa koji su hirurški lečeni u periodu od 01.01.2008.godine do 31.12.2015. godine, na odeljenju za hepatobiliopankreatičnu hirurgiju, Klinike za digestivnu hirurgiju, KCS, Beograd. Pacijenti uključeni u istraživanje su prethodno kompletno ispitani u Centru za neuroendokrine tumore Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Beograd. Kriterijumi uključivanja u studiju su: preoperativno dijagnostikovani funkcionalni ili nefunkcionalni neuroendokrini tumori pankreasa koji su prema klasifikaciji Evropskog udruženja za neuroendokrine tumore (ENETS) svrstani u klinički stadijum tumorske bolesti I, IIa i IIb i pismena saglasnost ispitanika za učestvovanje u istraživanju. U studiju su uključeni pacijenti oba pola, bez starosnog ograničenja. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta i svi pacijenti su potpisali pristanak za učestvovanje u studiji. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su pacijenti sa dijagnostikovanim pankreasnim neuroendokrinim tumorima koji su prema ENETS klasifikaciji svrstani u klinički stadijum tumorske bolesti IIIa, IIIb i IV. Stadijum tumorskog oboljenja je određen prema ENETS klasifikaciji za neuroendokrine tumore pankreasa iz 2006-2007. godine. Svi ispitanici koji ispunjavaju navedene kriterijume su podeljeni u dve grupe: grupa bolesnika kojima je učinjena parenhim pošteđna resekcija pankreasa i grupa bolesnika kod kojih je učinjena ekstenzivna, multiorganska resekcija. Od biohemijskih parametara, analizirane su vrednosti specifičnih peptida kod hormonski aktivnih tumora. Hromogranin A (CgA) i neuron specifični enolaza (NSE) su određeni kako kod funkcionalnih tako i kod nefunkcionalnih pNET. Radiološke dijagnostičke procedure uključivale su: ultrazvučni pregled abdomena (US) i multi detektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) abdomena i magnetnu rezonancu (MR i MRCP). Procedure su radjene u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu KCS. Funkcionalni imidžing podrazumeva OctreoScan, PET ili DOTATOC, ispitivanja su sprovedjena u Centru za nuklearnu medicinu KCS. Kod pacijenta je u dijagnostičke svrhe učinjena endoskopska ultrasonografija sa FN biopsijom.

Hirurške procedure koje su primenjene definisane su kao pošteđne (organ prezervirajuće) i obuhvataju sledeće: enukleaciju, lokalnu resekciju glave pankreasa, zatim centralnu (medijalnu) resekciju pankreasa i distalnu pankreatektomiju sa prezervacijom slezine. Operativne procedure definisane kao ekstenzivne resekcije (multiorganske resekcione

procedure) obuhvataju sledeće: Pilorus-prezerviraju u duodenopankreatektomiju, distalnu ili subtotalnu pankreatektomiju sa splenektomijom, totalnu duodenopankreatektomiju i citoreduktivne procedure. Histopatološka analiza intraoperativno dobijenog materijala analizirana je na Odeljenju digestivne patologije, Službe za patohistologiju, KCS. Za bojenje i fiksaciju tkiva koristila se standardna hematoksilin/eozin (H/E) tehnika. Imunohistohemijsko bojenje za hromograninA, sinaptofizin, Ki67 i citokeratin markere treba sprovesti na svim sumnjivim pNET. Ki67 indeks procenjuje stepen proliferacije ćelija u datoj ćeljskoj populaciji. Za određivanje stadijuma tumora koristi se WHO 2010 klasifikacija za određivanje stadijuma neuroendokrinih tumora pankreasa. Resekcioni status se analizirao posebno i za njegovo definisanje koristile su sledeće kategorije: R0, R1 i R2. Kod svih pacijenata određivao se stepen diferentovanosti tumora stepen histološkog maligniteta, te su tumori klasifikovani kao dobro (G1), umereno (G2) i slabo diferentovani (G3). Postoperativne komplikacije koje su registrovane i proučene uključuju: pankreasnu fistulu uz gradiranje na osnovu postulata Internacionalne studijske grupe za pankreasne fistule na stadijume A, B, ili C, usporeno gastrično pražnjenje (*delayed gastric emptying* - DGE), postoperativno krvarenje i infekciju operativne rane. Takođe se registrovano je i vreme trajanja operacije, potreba za nadoknadom krvi i dužina postoperativnog ležanja u bolnici i potrebe za reintervencijama. Posebno su registrovani letalni ishodi za vreme hospitalizacije (perioperativni letalitet). Nakon izvršene hirurške intervencije svi pacijenti su proučeni sledećom dinamikom: svakih mesec dana tokom prvih šest meseci nakon operacije, na tri meseca do navršene prve godine od operacije i potom na šest meseci. Pacijenti su proučeni i od strane ordinirajućeg hirurga i endokrinologa. Glavne ishodne varijable predstavljaju: postoperativni morbiditet, pojava recidiva bolesti i dugoročno preživljavanje. Nakon kontrole poznatih pridruženih faktora koji utiču na verovatnoću nastanka ishodnih varijabli u ovom istraživanju, metodama regresione analize ispitivan je nezavisni uticaj tipa primenjene hirurške procedure na postoperativni morbiditet, pojavu recidiva bolesti i dugoročno preživljavanje pacijenata.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati istraživanja.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja i studija a sa uporednim pregledom i analizom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije zaključke koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 213 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Analizirana serija obuhvatila je 46 ispitanika muškog pola i 60 ispitanika ženskog pola. Prosečna starost svih ispitanika u istraživanju iznosi  $59,3 \pm 12,9$  godina. Najmlađi i ispitanik ima 18, a najstariji 83 godine. Ispitivane grupe sadržale su 30 pacijenata sa

funkcionalnim tumorima i 76 pacijenata sa nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa. Kod svih ispitanika lokalizacija tumora bila je u projekciji glave pankreasa (33,0%), u telu (30,2%), u repu (34,9%) i u telu i repu pankreasa (1,9%). Prema G klasifikaciji tj stepenu histološkog maligniteta ispitanika sa funkcionalnim tumorima naj eš e su imali G1 (60,0%), dok su sa nefunkcionalnim naj eš e imali G2 stadijum (77,6%). Postoji statisti ki zna ajna razlika u u estalosti tumora prema G klasifikaciji izme u ispitivanih grupa (Test ta ne verovatno e,  $p < 0,001$ ). Kod svih ispitanika primenjena je transabdominalna ultrazvu na i MDCT detekcija, a magnetna rezonancija u dijagnosti ke svrhe izvršena je kod 94,3% ispitanika. PET-CT ura en je kod 2 pacijenta sa funkcionalnim i 8 pacijenta sa nefunkcionalnim pNET. Endoskopski ultrazvuk kao morfološka dijagnosti ka procedura u injena je kod 64,2 % pacijenata. Angiografija je primenjena kod 5 pacijenta, dok je intraoperativni ultrazvu ni pregled ura en kod 41,5% ispitanika. OctreoScan je u detekciji funkcionalnih i nefunkcionalnih pNET primenjen kod 91 ispitanika.

Prose na vrednost hromogranina A ispitanika sa funkcionalnim tumorimai znosi  $191,1 \pm 85,8$ , dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima  $166,3 \pm 64,9$ . Srednja vrednost Ki-67 je signifikantno ve a kod nefunkcionalnih neuroendokrinih neoplazmi pankreasa. Ne postoji statisti ki zna ajna razlika u prose nim vrednostima NSE izme u ispitivanih grupa ( $t=0,923$ ;  $p=0,358$ ). Prema TNM klasifikaciji ispitanici sa funkcionalnim tumorima naj eš e su imali T1N0 (46,7%), dok su sa nefunkcionalnim naj eš e imali T3N0 (51,3%). Postoji statisti ki zna ajna razlika u u estalosti tumora prema TNM klasifikaciji izme u ispitivanih grupa (Hi-kvadrat test= $14,672$ ;  $p=0,001$ ). Poštedne operacije primenjene su kod 53,8% ispitanika, dok su ekstenzivne hirurške procedure ura ene kod 46,2% pacijenata. Pankreasnu fistulu kao komplikaciju operacije imalo je 26,4% ispitanika sa poštednim operacijama i 10,2% sa ekstenzivnim hirurškim procedurama. Naj e a komplikacija koja je zabeležena u studiji je infekcija operativne rane i to kod 22 pacijenta (20,8%).

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Prou avanje prirode neuroendokrinih tumora pankreasa postaje intenzivnije na globalnom nivou, pre svega zbog injenice da je još uvek prisutna dilema vezana za izbor hirurške procedure, bez obzira na rezultate svetskih studija i preporuke ekspertskih grupa. U našem regionu nema dovoljno publikovanih istraživanja koja daju odgovore na pitanja vezana za temu izbora optimalne hirurške procedure u le enju ovih, za sada još uvek nedovoljno istraženih klini kih entiteta. Pankreasni neuroendokrini tumori su retke neoplazme sa godišnjom incidencijom od 1-2 na 100.000 ljudi. Prema literaturi, ine manje od 4% svih tumora pankreasa. Me utim, rezultati autopsijskih studija pokazuju da je incidencija zna ajno ve a, i kre e se u rasponu od 0,8-10%, što ukazuje na injenicu da ovi tumori esto ostaju nezapaženi. Rizik se pove ava sa pozitivnom porodi nom anamnezom, tako da kod osoba koje imaju jednog lana porodice sa NET-om rizik raste i do etiri puta, a 12 puta je ve i ukoliko dva lana porodice boluju od neuroendokrinog tumora, prema podacima *Ito-a i sar*, kao i *Modlin-a i sar*. *Ramage* i *Falconi* objašnjavaju ovaj podatak injenicom da je veliki broj ovih tumora nefunkcionalan (oko 40% svih pNET). Ovi rezultati su saglasni sa rezultatima naše studije gde je ve ina ispitanika tako e imala nefunkcionalne neuroendokrine tumore pankreasa. Zatim, što se naših podataka ti e, možemo re i da su problemati ni i nesigurni. Prema podacima Centra za neuroendokrine tumore Klini kog centra Srbije, na godišnjem nivou registruje se izme u 70 i 80 neuroendokrinih tumora, dok je Odeljenje za

patologiju digestivnog sistema KCS u periodu od 2007-2015. godine registrovalo 150 pacijenata sa navedenim tumorima. Kao što je već navedeno, najveći i procenat ispitanika u našoj studiji imao je nefunkcionalne neuroendokrine tumore (oko 72%). *Rindi, Falconi* i sar pokazali su da taj procenat veoma varira i da se kreće od 35% do čak 85%. Demografske karakteristike ispitivane populacije u skladu su sa do sada objavljenim rezultatima. Nešto više ispitanika je bilo ženskog pola (56,6%), prosečan uzrast je iznosio oko 60 godina. Pregledom literature može se zaključiti da se demografski podaci iz naše studije podudaraju sa objavljenim podacima. U istraživanju smo koristili tumorske markere za postavljanje dijagnoze i procenu uspešnosti terapije, i to hromogranin A u krvi/serumu i neuron specifični enolazu. Prosečne vrednosti pomenutih markera nisu se značajno razlikovale između grupa. *Damjanovi* i sar naveli su da postoji korelacija između vrednosti hromogranina A i mase većine neuroendokrinih tumora, osim gastrinoma. Prema nekim istraživanjima, povećane vrednosti hromogranina A ukazuju na lošiju prognozu, tako da je petogodišnje preživljavanje značajno niže kod pacijenata sa visokim serumskim vrednostima CgA. Međutim, vrednosti CgA je potrebno interpretirati pažljivo, zato što terapija određenim lekovima (somatostatinski analozi) smanjuje nivo CgA u serumu, što su u svojim istraživanjima naveli i *Panzuto* i sar, *Janson* i sar, *Seregni* i sar, *Baundin* i sar. Kada govorimo o dijagnostici koja koristi proceduru koje su korišćene, pre svega treba istaći da je primenjen dijagnostički modalitet od četiri nivoa. Ultrazvučni pregled ima visoku senzitivnost (85-95%), osim kod retkih voluminoznih tipova tumora gde je procenjena do 50%. MDCT pregled ima visoku senzitivnost, što je i očekivano i u skladu je sa rezultatima drugih istraživanja. Kao zlatni standard korišćena je EUS. Selektivna angiografija pokazala se kao korisna za detekciju malih insulinoma i gastrinoma, a u kombinaciji sa endoskopskom ultrasonografijom dostiže senzitivnost od 100%, kako je naveo *Shin* i sar. Statistička analiza naših rezultata pokazala je da su sve korišćene metode visoko senzitivne i specifične. Što se tiče lokalizacije tumora, poznato je da oni mogu biti lokalizovani intra i ekstrapankreatično. Prema podacima *Obendorfera*, insulinomi imaju podjednaku distribuciju u celom pankreasu. Glukagonomi i VIPomi su uglavnom smešteni intrapankreatično, glukagonomi u telu ili repu, a VIPomi se već nalaze u repu pankreasa, što je objavio *Kloppel* i sar. Naprotiv, gastrinomi i somatostatini imaju intra- i ekstrapankreatičnu lokalizaciju. Oba ova subtipa tumora mogu se naći i u duodenumu. Gastrinomi u duodenumu mogu indukovati "gastrinoma triangle" ili su udruženi sa MEN-1, prema podacima *Ramage-a* i sar. Najčešća lokalizacija funkcionalnih pNET kod ispitanika iz naše serije je u projekciji glave pankreasa (46,7%), dok su nefunkcionalni pNET najčešće lokalizovani u predelu repa pankreasa (42,1%). Prosečna veličina tumora ispitanika sa funkcionalnim tumorima iznosila je 21,0mm (opseg, 5,0-110,0 mm), dok je kod ispitanika sa nefunkcionalnim tumorima 31,0mm (opseg, 16,0-110,0mm). Nefunkcionalni pNET su statistički značajno veći od funkcionalnih. Lečenje neuroendokrinih tumora usmereno je na uklanjanje ili barem redukciju primarnog tumora i/ili metastaza uvek kada je to moguće, kao i na simptomatsku kontrolu. Hirurško lečenje predstavlja kurativni tretman pacijenata u ranom stadijumu bolesti. Hirurgija ima značajnu ulogu i kod pacijenata sa uznapredovalim tumorima, uključujući i one sa metastazama na jetri. Alternativni terapijski pristupi koji se primenjuju kod pNET uključuju hemoterapiju, radiofrekventnu ablaciju, transarterijsku hemoembolizaciju, bioterapiju, polipeptidnu radionukleotid receptor terapiju i antiangiogenoznu terapiju. Čak i kod postojanja metastaza u jetri, ako su one ograničene na jedan režanj, u 10% bolesnika resekcijom se postiže definitivno izlečenje ili značajno poboljšanje kvaliteta i dužine života, što je u svojoj studiji pokazao *Delaunoy* sa saradnicima. U našem istraživanju poštudne operacije primenjene su kod 53,8% pacijenata, dok su ekstenzivne hirurške procedure urađene kod 46,2%. Prema očekivanju poštudne operacije u injene su već kod ispitanika sa funkcionalnim tumorima (73,3%) i 46,1% sa nefunkcionalnim tumorima. Centralna (medijalna) resekcija pankreasa – hirurški tretman za

tumore lokalizovane u vratu ili proksimalnom delu tela pankreasa koji su kontaktu sa glavnim pankreasnim duktusom izvedena je kod 9,2% pacijenata sa nefunkcionalnim pNET. Distalna pankreatektomija sa prezervacijom slezine – operativna procedura za promene u distalnom delu tela i repu pankreasa sa infiltracijom kanalikularnog sistema podrazumeva pažljivu preparaciju i o uvanje lijenalnih krvnih sudova koji se anatomske nalaze u bliskom odnosu sa gornjom ivicom i zadnjom stranom pankreasa. Operativne procedure definisane kao ekstenzivne resekcije (multiorganske resekcione procedure) obuhvataju pilorus-prezerviraju u duodenopankreatektomiju. Hirurška resekcija je jedini kurativni tretman za pacijente sa pNET i ostaje kamen temeljac u terapiji, pa ak i kod pacijenata sa uznapređovalom bolesš u. To su u svojim radovima naveli brojni autori – *Ramage, Jensen, Yao, van der Horst-Schrivers AN, Damjanovi* . Stopa resektabilnosti po nekim studijama ide i do 65%.<sup>28</sup> Ipak, zna ajan deo pacijenata sa pNET se inicijalno prikazuje kao uznapređovala bolest, kod koje nije mogu a radikalna resekcija. Standardni hirurški pristup, resekcija pankreasa sa okolnim organima - duodenopankreatektomiju za tumore u glavi pankreasa, odnosno distalna ili subtotalna pankreatektomiju za tumore lokalizovane u telu ili repu pankreasa mogu dovesti do funkcionalnog slabljenja organa zbog gubitka parenhima, što rezultuje endokrinom ili egzokrinom insuficijencijom. S obzirom na navedeno, kao i injenicu da zna ajan procenat pNET predstavlja tumore niskog stepena maligniteta, danas postoji tendencija primene poštednih (*parenchyma-sparing*) hirurških procedura kada god je to mogu e. Odluka u pogledu primene ovih poštednih procedura je individualna, a njihova primena je povezana sa kra im operativnim vremenom, manjim intraopeartivnim krvarenjem i kra im bolni kim ležanjem u pore enju sa duodenopankreatektomijom i distalnom pankreatektomijom, navodi *Crippa i sar.* U okviru našeg istraživanja R0 resekcija je izvedena kod 70,0% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i kod 53,9% sa nefunkcionalnim tumorima. R1 resekcija je primenjena kod 16,7% ispitanika sa funkcionalnim tumorima i 26,3% sa nefunkcionalnim tumorima. Zanimljivo je da nema statisti ki zna ajne razlike u preživljavanju kod pacijenata kod kojih je postignuta R0 resekcija u odnosu na R1 resekciju. Prose na vrednost trajanja operacije svih ispitanika u istraživanju iznosi 131,6±52,3 minuta. Prema rezultatima dosadašnjih studija, vreme trajanja operacije nije bilo zna ajan faktor preživljavanja bolesnika sa neuroendokrinim tumorima pankreasa. Ipak, treba uvek imati na umu da pacijente ne treba bespotrebno izlagati produženom dejstvu anestezije što može biti od važnosti kod rizi nih grupa. Medijana dužine postoperativnog toka svih ispitanika u istraživanju iznosi 7,0 dana. Rezultati su u skladu sa objavljenim studijama. Prose an broj dana provedenih u bolnici kod ispitanika u našem istraživanju iznosi 13,0 dana. Analiza komplikacija operacije kod naših ispitanika je pokazala da su se one pojavile kod 3,5% ispitanika sa poštednim operacijama, a da nijedan ispitanik (0%) sa ekstenzivnim operacijama nije imao komplikacije. Jedan pacijent je ve pomenut, u smislu da je reoperacija u injena zbog pankreasne fistule, dok je drugi pacijent reoperisan zbog intraabdominalnog krvarenja. Komparacijom sa podacima iz objavljenih radova, stopa komplikacija koja je zahtevala reoperaciju je zadovoljavaju a. Pankreasna fistula kao komplikacija operacije zna ajno se eš e javljala kod ispitanika sa poštednim operacijama u odnosu na one kod kojih su primenjene ekstenzivne procedure. Postoji statisti ki zna ajna razlika u u estalosti tipa pankreasne fistule izme u ispitivanih grupa. Intraabdominalno krvarenje kao komplikaciju operacije imao je jedan ispitanik (1,3%) sa nefunkcionalnim tumorima, dok nijedan ispitanik sa funkcionalnim je nije imao. Procenat ove komplikacije gotovo bezna ajan u literaturnim podacima. Infekciju rane kao komplikaciju operacije imalo je 8,8% ispitanika sa poštednim operacijama i 34,7% sa ekstenzivnim. Procenat usporenog gastrinog pražnjenja (DGE), nakon *Whipple*-ove operacije je od 7-16%. U mnogim velikim serijama, DGE je naj eš a komplikacija nakon DP. Objašnjenja etiopatogeneze DGE su razli ita. Neki autori tvrde da je DGE posledica uklanjanja duodenalnog „*pace-maker*“-a tokom DP. Drugi smatraju da je

DGE znak prisustva neke druge intra-abdominalne komplikacije, kao što su apsces ili pankreasna fistula. Bilijarnu fistulu kao komplikaciju operacije imalo je 4,1% ispitanika sa ekstenzivnim operacijama, dok nijedan ispitanik sa pošteđnim ih nije imao. Bilijarna fistula nije otkrivena kod parenhim pošteđenih procedura. Ekstenzivne hirurške procedure su multiorganske resekcije, nakon kojih se kreiraju bilio-digestivne anastomose koje su najčešće i razlog bilijarnih fistula. Osvrtom na rezultate analize pojave recidiva bolesti nakon operacije proističe da su se oni uglavnom javljali u grupi pacijenata sa ekstenzivnim hirurškim procedurama (12,2%). Prema G klasifikaciji ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali G1 (60,0%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali G2 (77,6%). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti tumora prema G klasifikaciji između ispitivanih grupa. Kod svih ispitanika prema TNM klasifikaciji: T1N0 imalo je 24,5%, T2N0 34,0% i T3N0 imalo je 41,5%. Prema TNM klasifikaciji ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali T1N0 (46,7%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali T3N0 (51,3%). Kod svih ispitanika prema kliničkom stadijumu tumora: I imalo je 24,5%, IIa 34,0% i IIb imalo je 41,5%. Prema kliničkom stadijumu tumora ispitanici sa funkcionalnim tumorima najčešće su imali I stadijum (46,7%), dok su sa nefunkcionalnim najčešće imali IIb stadijum tumora (51,3%). Definitivna histopatološka dijagnoza ukazuje da je kod funkcionalnih tumora najčešće bio zastupljen insulinom (16,0%), dok je kod nefunkcionalnih najčešće zastupljen NET G2 (52,8%). Klinički tok i prognoza pNET, umnogome zavise od stepena diferencijacije, veličine tumora i postojanja metastaza. Mnogi slučajevi imaju smrtni ishod zbog široko rasprstranjenih metastaza, uključujući i intra- i ekstraabdominalne organe. Izgleda da produkcija specifičnih peptida nije bitan faktor za preživljavanje. U medicinskoj literaturi, prema Yao-u, Larghi-ju i Scarpa-i figuriraju podaci da petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje za sve pNET iznosi 65% i 45%. Medijana preživljavanja za ispitane pacijente iznosi 60 meseci. U periodu praćenja od 38 do 43 meseca preminulo je 7 pacijenata. Prediktivni faktori dugogodišnjeg preživljavanja kod pacijenata sa pNET su definitivna hirurška resekcija primarnog tumora, odsustvo metastaza u jetri, metahronih metastaza jetre i agresivni tretman metastaza jetre.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Knezevic Dj, Knezevic S, Dugalic V, Micev M, Ostojic S, Ignjatovic I, Kmezic S, Bogdanovic M, Jovanovic S, Matic S. 'Diagnostic and surgical approach in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors - a single center experience' has been accepted for publication in Volume. 23, Issue. 5 of 'Wulfenia' Journal. Date: May2016 Ref: mYFBYI9

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Uticaj opsega resekcije na rezultate hirurškog lečenja obolelih od neuroendokrinih tumora pankreasa“ kandidata dr. Petra Kneževića kao prva studija ove vrste u našoj populaciji značajna je i predstavlja originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na uticaj opsega hirurških procedura na rezultate hirurškog lečenja neuroendokrinih tumora pankreasa. Smatrali smo da postoji opravdanost za ovakvom studijom obzirom da se u našoj zemlji nijedna studija do sada nije bavila ovom problematikom. Rezultati ove doktorske disertacije pokazali su je multidisciplinarni pristup u

terapiji neuroendokrinih tumora pankreasa od suštinskog značaja za dijagnostiku i lečenje obolelih, naročito kada se ima u vidu činjenica da se radi o retkim i nedovoljno proučenim entitetima. Dijagnostika, klasifikacija i terapija su složene i kontroverzne.

Ova doktorska disertacija urađena je prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo odabran a metodologija rada adekvatna i savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani i iz njih izvedeni odgovaraju i zaključci.

Na osnovu svega navedenog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju doktor a Kneževića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.07.2016.

Mentor

Prof. dr Srbislav Knežević

Članovi komisije:

Prof. dr Predrag Peško

---

Prof. dr Slavko Matić

---

Prof. dr Miroslav Milićević

---



