

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 25.12.2014. godine, broj 4600/12, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Efikasnost suprahilarne vaskularne kontrole u odnosu na hilusni pristup prilikom izvo enja resekcija jetre kod pacijenata sa tumorima jetre”

kandidata dr Krstine Doklesti , mr. sci. med., klini kog asistenta na Katedri uže nau ne oblasti hirurgija sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta u Beogradu, zaposlena na Klinici za urgentnu hirurgiju, Urgentnog centra, Klini kog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je **Prof. dr Aleksandar Karamarkovi .**

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Akademik Predrag Peško**, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. **Prof. dr Branislav Stefanovi** , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. **Prof. dr Božina Radevi** , redovni 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 Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Krstine Doklesti napisana je na 206 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 55 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na

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

U **uvodu** su definisane savremene hirurške tehnike vaskularne kontrole i transekcije parenhima jetre i opisan je njihov medicinski značaj u hirurškom lečenju bolesnika sa tumorima jetre. Navedene je savremena terminologija i klasifikacija anatomije i resekcija jetre, sa posebnim osvrtom na hiruršku segmentnu anatomiju jetre, patofiziološke procese indukovane resekcijom i regeneraciju jetre. Opisan je značaj savremenih preoperativnih radioloških metoda (kompjuterizovana tomografija, nuklearna magnetna rezonanca i magnetna holangiopankreatografija) u detaljnom prikazivanju anatomije jetre, vaskularnih struktura, intrahepatičnih žučnih puteva i ekstrahepatičnog biliarnog stabla, te posebno odnosi tumora jetre sa velikim bilio-vaskularnim strukturama. Detaljno su opisane tehnike anatomskih resekcija jetre uz poseban naglasak na njihovu bezbednost u pogledu maksimalne prezervacije zdravog parenhima jetre, efikasnost u pogledu minimalnog gubitka krvi i značaj u pogledu postizanja bezbedne resekcione margine u odnosu na malignu leziju jetre. Opisana je uloga savremenih tehnologija u transekciji parenhima, kao i značaj poznavanja tehnika „inflow“ i „outflow“ vaskularne kontrole kao osnovnih postupaka u redukciji perioperativnog gubitka krvi. Dat je dosadašnji pregled literature u vezi uticaja hirurških tehnika resekcije jetre i vaskularne kontrole na minimalizovanje intraoperativnog krvarenja. Navedene su moguće povezanosti operativnog krvarenja i posledične transfuzije krvi na ishod lečenja. Detaljno su opisane tehnike „inflow“ vaskularne kontrole: klasičan ekstrahepatični intrafascijalni pristup i suprahilarna ektrafascijalna vaskularna kontrola Glisonovog pedikla, i njihov značaj u izvođenju bezbednih resekcija jetre u lečenju malignih tumora jetre.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju uticaja suprahilarne vaskularne kontrole Glisonovog pedikla na vreme potrebno za izvođenje resekcije i količinu krvarenja tokom resekcije jetre u poređenju sa hilarnom disekcijom. Kao cilj rada navedeno je i utvrđivanje izvodljivosti i bezbednosti resekcija jetre kompariranjem tehnike hilarne disekcije sa tehnikom suprahilarne ektrafascijalne vaskularne kontrole Glisonovog pedikla u uslovima intermitentne vaskularne okluzije (IVO), određivanjem postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Konkretno ciljevi rada bili su određivanje preoperativnih i perioperativnih

prognosti kih parametra povezanih sa preživljavanjem, potom utvrđivanje funkcionalnog kapaciteta rezidualne jetre upoređivanjem vrednosti biomarkera jetre (AST, ALT, Albumin, Bilirubin, protrombinsko vreme PT, International normalized ratio INR) u ranom postoperativnom periodu, između bolesnika tretiranih hilarnom disekcijom i onih kod kojih je primenjena suprahilarna ektrafascijalna kontrola Glisonovog pedikla.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je studija je izvedena kao prospektivno retrospektivna, na Klinici za Urgentnu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije gde su anatomske resekcije jetre izvođene su kod pacijenata sa primarnim i sekundarnim tumorima jetre. Precizno su navedeni kriterijumi za uključivanje u studiju, kriterijumi za isključivanje, kao i metode koje su korišćene u preoperativnoj evaluaciji pacijenta. Detaljno je opisana hirurška metodologija dve tehnike „inflow“ vaskularne kontrole koje su ispitivane u studiji i prikazani su parametri korišćeni za intraoperativno praćenje pacijenata (dužina operacije, trajanje transekcije, trajanje IVO, intraoperativni gubitak krvi, intraoperativna transfuzija krvi). Opisana je hirurška tehnika suprahilarne intrahepatične ektrafascijalne vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glisonov pedikl koja je podrazumevala zbrinjavanje Glisonovog pedikla u celini sa bilio-vaskularnim strukturama unutar vezivnog omotača („*en masse*“), nakon transekcije jetre, pomoću šava ili upotrebom staplera. Opisana je hirurška tehnika hilarne disekcije pedikla klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom koja je podrazumevala pažljivu disekciju fibroznog omotača koji obuhvata elemente portne trijade u hilusu, izvan parenhima jetre, nakon čega se svaka struktura posebno presećala i zbrinjavala vaskularnim šavom. Precizno je naveden način postoperativnog praćenja pacijenata kliničkim, laboratorijskim i radiološkim metodama, što je podrazumevalo i registrovanje sledećih događaja: dužinu boravka u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) i dužinu hospitalizacije, pojavu komplikacija prema *Clavien- Dindo-ovoj* Klasifikaciji hirurških komplikacija.

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 189 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da suprahilarna intrahepatična ektrafascijalna vaskularna kontrola posteriornim pristupom na Glisonov pedikl omogućava bezbednu disekciju pedikla i preciznu resekciju jetre. Pokazano je da klemovanje odgovarajućeg Glisonovog pedikla ovim pristupom na početku resekcionog zahvata jasno definiše anatomske granice jetre koje treba ukloniti resekcijom, što olakšava hiruršku proceduru i ona je bezbednom, kako kod velikih kompleksnih resekcija jetre tako i kod sektorektomija, uz adekvatnu prezervaciju ostatka parenhima. Na taj način suprahilarna intrahepatična ektrafascijalna vaskularna kontrola posteriornim pristupom omogućava i bezbednu selektivnu vaskularnu kontrolu dotoka krvi u jetru. Rana inicijalna „inflow“ kontrola, na samom početku operativnog zahvata, efikasna je u pogledu kontrole operativnog krvarenja jer znatno smanjuje intraoperativni gubitak krvi, potom olakšava transekciju parenhima jetre, što povoljno utiče na postoperativni tok, kao i na udaljene rezultate resekcije jetre. Posteriorni intrahepatični Glisonovski pristup resekcijama jetre zasnovan na odličnom poznavanju hirurške anatomije jetre i savremene hirurške tehnike on je bezbedno izvodi ne samo klasičnu hepatektomiju, već i malih anatomske resekcije ili sektorektomija.

Tehnika hilarne disekcije klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom rizična je u prisustvu anatomske varijacije bilijarnih i vaskularnih struktura, te njena primena u navedenim anatomske uslovima značajno povećava rizik od oštećenja istih. Za izvodi hilarne disekcije neophodno je prepoznati prisutne anatomske varijacije elemenata hilusa i precizno indentifikovati sve anatomske strukture. Hilarna disekcija je nebezbedna u uslovima fibroze, ako su prethodno izvodi operacije u ovoj regiji.

Onkološke prednosti posteriornog intrahepatičnog pristupa Glisonovim pediklima odnose se na rano inicijalno ligiranje vaskularnog pedikla čime se značajno smanjuje rizik od diseminacije neoplazmi čelija, kao i postizanje radikalne resekcijske margine sa

uklanjanjem segmenta u celini, kao i korena pedikla gde je indeks mikrometastaziranja najviši.

Navedeni podaci mogu biti od kliničkog značaja u smislu poznavanja različitih metoda vaskularne kontrole jetre i izvođenja bezbednih i efikasnih anatomskih resekcija jetre kod tumora jetre, sa postizanjem onkološki iste linije resekcije, kao i prezervacije funkcionalnog rezidualnog volumena preostale jetre u stanjima parenhimskih oštećenja jetre.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Relativno mali broj radova je komparirao je efikasnost i bezbednost hirurške tehnike suprahilarne intrahepatične ektrafascijalne vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glisonov pedikl u odnosu na hilarnu disekciju. U jednom od njih autori su pokazali da je glisonski pristup sa staplerskom resekcijom pedikla brži, dok je hilarna disekcija bila prvenstveno kraćim vremenom vaskularne okluzije (Figueras J. i sar. 2003). Tehnike hepatektomije opsežno su ispitivane poslednjih godina (Figueras J. i sar. 2003; Capussotti L. i sar. 2006). Ustanovljene su dve osnovne tehnike „inflow“ vaskularne kontrole: klasičan-ekstrahepatični intrafascijalni pristup i ektrafascijalni pristup koji je popularisan od strane Takasaki-a, Galperin-a, Launois-a i Jamieson-a, označen kao „glisonski“ odnosno „ekstra-glisonski“ pristup (Lortat-Jacob JL. i sar. 1952; Takasaki K. i sar. 2007; Launois B. i sar. 1992). Pokazano je da su resekcije jetre izazovne hirurške procedure i mada je zahvaljujući i unapređenoj hirurškoj tehnici i savremenoj anesteziji mortalitet danas ispod 5%, stopa komplikacija još uvek je visoka i prema rezultatima autora iz različitih centara morbiditet se kreće u rasponu od 4.1% - 47.7% (Belghiti J. i sar. 2000; Huang Z.Q. i sar. 2009; Ishii M. i sar. 2014). U ovoj disertaciji kao i u predhodnim istraživanjima prikazan je značaj napretka u hirurškoj tehnici sa današnjim izvođenjem resekcija jetre sa minimilanim krvarenjem, u odnosu na raniju eri resekcione hirurgije jetre sa masivnim intraoperativnim krvarenjem, što je bilo prvenstveno značajnim brojem hirurških komplikacija i visokom stopom mortaliteta (Fan ST. i sar. 1996; Ishii M. i sar. 2014). Duže trajanje operacije i krvarenje sa gubicima većim od 500 ml, utiču na veći broj hirurških komplikacija i visok mortalitet, što je u skladu sa već objavljenim publikacijama (Kamiyama T. i sar. 2010). Prikazan je značaj serijskog merenja postoperativnih vrednosti hemoglobina, transaminaza, bilirubina i faktora koagulacije, kao i

analiza fenomena anemije nakon hepatektomije, koja je uočena i u radovima drugih autora (Torzilli G. i sar. 2004). Serumske vrednosti bilirubina, AST-a, ALT-a, albumina i faktora koagulacije, smatraju se biohemijskim markerima oštećenja jetre (Pamecha V. i sar 2009; Reissfelder C. i sar. 2011). Postoperativni funkcionalni kapacitet rezidualne jetre, praćen je redovnim merenjem serumskih vrednosti hepatograma, kliničkim i radiološkim metodama; što je ustanovljeno kao postoperativni monitoring pacijenata na osnovu rezultata ranijih publikacija. Rezultati ove studije nisu pokazali superiornost jedne od tehnika u odnosu na očuvanje funkcionalnog kapaciteta rezidualne jetre, dok su postoperativne fluktuacije serumskih vrednosti transaminaza, bilirubina i protrombinskog vremena u skladu sa rezultatima predhodnih studija (Lesurtel M. i sar. 2005; Topaloglu S. i sar. 2013; Takayama T. i sar. 2001)

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Karamarković A, **Doklešćić K**, Milić N, Djukić V, Bumbasirević V, Sijački A, Gregorić P, Bajec D. Glissonean pedicle approach in major liver resections. *Hepatogastroenterology*. 2012 Sep;59(118):1896-901.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “Efikasnost suprahilarne vaskularne kontrole u odnosu na hilusni pristup prilikom izvornog resekcija jetre kod pacijenata sa tumorima jetre”

dr Krstina Doklešćić predstavlja originalni naučni doprinos u proceni efektivnosti suprahilarne intrahepatične disekcije u odnosu na klasični ekstrahepatični hilarni pristup kod resekcija jetre. Poseban značaj ovog istraživanja ogleda se u činjenici da postoji velika populacija pacijenata sa tumorima jetre kod kojih je resekcija jetre „zlatni standard“ u našem kraju. Ovom studijom rasvetljeni su mehanizmi vaskularne okluzije jetre, kao i specifičnosti različitih hirurških tehnika koje doprinose bezbednosti resekcije jetre i pružene su smernice za dalje istraživanje. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u određivanju najbolje hirurške strategije za smanjenje intraoperativnog gubitka krvi kao i za skraćivanje vremena transekcije jetre, čime bi se smanjio operativni rizik, omogućio brži oporavak i bolje

preživljavanje pacijenata. Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima nauke i istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i zaključci.

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

U Beogradu, 19.2.2015.

Članovi Komisije:

Mentor:

Akademik Predrag Peško

Prof. dr Aleksandar Karamarković

Prof. dr Branislav Stefanović

Prof. dr Božina Radević
