

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 22.12.2017. godine, broj 5940/14, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza mikrometastatske limfogene propagacije karcinomskih elija jetre kolorektalnog karcinoma“

kandidata Mr dr Dragan-a Basari -a, zaposlenog na Prvoj hirurškoj klinici Klini kog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Aleksandar Karamarkovi . Komentor je VNS dr Marjan Micev, Prva hirurška klinika, Služba za patohistologiju.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Srbislav Kneževi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dejan Opri , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Darko Mirkovi , profesor Medicinskog fakulteta VMA

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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija Mr dr Dragana Basari a napisana je na ukupno 121 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati rada, diskusija, zaklju ak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 81 tabela, 21 grafikon i 42 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je predstavljeno savremeno shvatanje anatomije jetre u odnosu na morfološku (topografsku) anatomiju jetre. Prikazana je jasna terminologija anatomije jetre kao i jasno definisane operativne tehnike na jetri. Navedeni su detaljni klasifikacioni sistemi limfnog sistema jetre.

Definisan je pojam ekstrahepatične metastatske bolesti i metastatske bolesti jetre sa naglaskom na limfonodalnu metastatsku bolest. Prikazan je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za uticaj pozitivnog limfonodalnog statusa hepatičnog sliva na prognozu

bolesti, kao i povezanost limfonodalnog statusa sa predviđenim preoperativnim, intraoperativnim i postoperativnim parametrima. Predstavljani su svi vidovi savremene detekcije mikrometastaza limfnih nodusa hepata i sliva (preoperativni i intraoperativni). Detaljno je opisana tehnika rutinske limfadenektomije hepata i sliva jetre i hirurški osvrt na primenu rutinske limfadenektomije hepata i sliva.

Ciljevi rada su precizno definisani. Analizirana je uestalost i distribucija mikrometastatskih limfnih nodusa i prognosti koje značajno utvrđuju stepen korelacije metastatske bolesti i imunohistohemijske analize mikrometastaza u limfnim nodusima hepata i sliva. Ustanovljeni su onkološki klinički i hirurški parametri kod bolesnika sa rutinskom limfadenektomijom kod metastatske bolesti kolorektalnog karcinoma sa osvrtom na pojavu ranog recidiva bolesti. Predstavljani su kriterijumi za izvođenje rutinske limfadenektomije kod resekcije jetre zbog metastatske bolesti kolorektalnog karcinoma.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji koja je sprovedena na Prvoj hirurškoj klinici Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Opisani su kriterijumi za uključivanje i isključivanje bolesnika iz studije. Ispitivani su bolesnici sa metastatskom bolesti jetre kolorektalnog karcinoma podvrgnuti kompletnom hirurškom lečenju sa istovremenom primenom rutinske limfadenektomije. Uključeno je pet grupa kliničkih parametara ispitivanja (preoperativni, intraoperativni, perioperativni, postoperativni, patohistološki). Svi podaci su locirani u adekvatno formiranoj bazi podataka.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije. Svi bolesnici su dali pismeni pristanak uključivanja u studiju. Statistička obrada podataka je bazirana na metodama deskriptivne i analitičke statistike uz adekvatno tabelarno i grafički prikazane rezultate istraživanja.

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.

Zaključak sažeto prikazuje najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 170 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U seriji od 50 bolesnika, za vremenski period od godinu i po dana, pozitivan limfonodalni status hepati nog sliva, prisutan je kod 28% bolesnika sa metastatskom bolesti jetre kolorektalnog karcinoma. Standardna patohistološka analiza verifikuje 12% pozitivnih limfnih nodusa hepati nog sliva. Imunohistohemijska analiza verifikuje još 16% pozitivnih limfnih nodusa hepati nog sliva preostalih limfnih nodusa verifikovanih standarnom PH analizom. Mikrometastaze limfnih nodusa hepati nog sliva propagiraju se limfogenim putem "na preskok". Limfni nodusi duž zajedni ke hepati ne arterije (grupa 8a i 8p) naj eš e sadrže mikrometastaze kolorektalnog karcinoma. U hilusu jetre nisu na ni pozitivni limfni nodusi (grupa 12h).

MSCT abdomena je korišten u dijagnosti ke svrhe metastatske bolesti jetre i limfadenopatije hepati nog sliva, u manjoj meri NMR abdomena.

Mikrometastaze kolorektalnog karcinoma u limfnim nodusima hepati nog sliva naj eš e se javljaju kod primarnog tumora rektuma (56%), T3 stadijuma primarnog tumora (80,0%) i N1 (52%) nodalnog statusa, kod Dukes C stadijuma tumorske bolesti (66,0%), prema Astler-Coller modifikaciji kod C2 stadijuma (64,0%), kod dobro diferentovanog karcinoma (74%) i karcinoma bez dominantne ekstracelularne mucinske produkcije (84%).

Metastatska bolest jetre je eš a kao metahrona (52,0%) nego sinhrona i znatno je eš a kod pojedina nog nodalnog (SN) tipa metastaziranja u jetri (78%).

Prose ni interval pojave metastaza je 15 meseci.

Recidiv maligne bolesti javio se kod 38,0% bolesnika (rani recidiv kod 52,63%, kasni recidiv kod 47,37%). Nije na ena statisti ki zna ajna korelacija pojave recidiva maligne bolesti i pojave limfonodalnih metastaza karcinoma u hepati nom slivu.

Volumen metastatske bolesti jetre meren CT/NMR pregledom, broj metastaza i zahva enih segmenata jetre su statisti ki zna ajni faktori pojave recidiva maligne bolesti, bez korelacije sa pozitivnim limfonodalnim statusom.

Broj, segmentna i lobarna distribucija metastaza u jetri, veli ina najve e metastaze, vrednosti tu markera (CEA, CA 19-9), primena prethodne hemoterapije, stadijum maligne bolesti (TNM i Dukes klasifikacija, Astler-Coller modifikacija, rezidualni status tumora), ekstracelularna mucinska produkcija, nodalni tip metastaziranja, sinhrono ili metahrono

prisustvo metastaza, nisu pokazali statističku značajnost pojave mikrometastaziranja u limfnim nodusima hepati nog sliva.

Volumen metastatske bolesti jetre, veličina najveće metastaze i trajanje postoperativne drenaže su pokazali statističku značajnost pojave nespecifičnih postoperativnih komplikacija nakon rutinske limfadenektomije hepati nog sliva. Pol, starost bolesnika, primena HT pre resekcije jetre, volumen i resekcija jetre, broj drenova, broj zahvaćenih segmenata i broj metastaza u jetri, komorbiditet i ASA skor, nisu pokazali statističku značajnost u smislu pojave postoperativnih komplikacija.

Rutinska limfadenektomija nije pokazala statističku značajnu korelaciju sa pojavom nespecifičnih i/ili specifičnih postoperativnih komplikacija nakon resekcije jetre. Postoperativne komplikacije nespecifičnog tipa nakon resekcije jetre sa pratećom rutinskom limfadenektomijom javile su se kod 16% bolesnika. Nije bilo postoperativnih komplikacija specifičnog tipa (u vezi sa rutinskom limfadenektomijom).

Na osnovu utvrđenih rezultata, rutinska limfadenektomija hepati nog sliva je bezbedna i preporučljiva procedura u prevenciji širenja kolorektalne metastatske bolesti, koja neznatno povećava vreme trajanja operacije u celini (prosečno 32 minuta) i koja se može smatrati opravdanom kod bolesnika sa verifikovanom limfadenopatijom.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Postoje brojne studije koje potvrđuju značajno prisustvo pozitivnih limfnih nodusa u metastatskoj bolesti jetre kolorektalnog karcinoma od 3-33%, bez konkretnih podataka o njihovoj zahvaćenosti i odnosu sa drugim preoperativnim i intraoperativnim parametrima (Nordlinger 1992, Elias 1996, Fong 1999, Nakamura 1999, Rau 2012), ali postoje i studije koje pokazuju da je pozitivan limfonodalni status hepati nog sliva vrlo značajan prognostički faktor (Iwatsuki 1999).

Kompletnom disekcijom hepati nog sliva, može se utvrditi 6-30% mikrometastatskih limfnih nodusa (Nakamura 1992, Elias 1996, Kokudo 1999, Jaeck 2002, Laurent 2004, Adam 2008, Viana 2009, Christophi 2014, Bredt 2014).

U svetskim serijama, rezultati su varijabilni po pitanju prisustva metastaza u jetri pri inicijalnoj dijagnostici (Iwatsuki 1999, Jaeck 2002, Ercolani 2004, Grobmyer 2006, Adam 2008, Liu 2014).

Mikrometastaze nisu prisutne u svim grupama limfnih nodusa hepata nog sliva istovremeno i u kontinuitetu. Elias tvrdi da se mikrometastaze limfnih nodusa hepata nog sliva, limfogeno propagiraju u diskontinuitetu, tj. "na preskok" (Elias 1996). Kokudo (1999) je utvrdio da je prisustvo mikrometastaza u grupi 12b karakteristično za meta promene iz desne jetre, odnosno u grupi 8a za meta promene iz leve jetre. Ercolani (2004) tvrdi da su ključni limfni nodusi za limfogenu propagaciju bolesti iz jetre lokalizovani duž zajedničke hepata ne arterije i oko hiledohusa. Drugi autori nisu našli povezanost grupe limfnih nodusa sa topografijom jetre (Elias 1996, Beckurts 1997, Jaeck 2002, Laurent 2004, Ercolani 2004, Ishibashi 2006).

Pozitivan limfonodalni status hepata nog sliva se verifikuje standardnom patohistološkom i imunohistochemijskom analizom. Imunohistochemijska analiza otkriva dodatnih 10,8% - 24% bolesnika sa mikrometastazama, od kojih su svi bili negativni standardnim metodama (Laurent 2004, Bennett 2008, Viana 2011).

Prisustvo mikrometastaza karcinomskih elija kolorektalnog karcinoma u limfnim nodusima hepata nog sliva zavisi od: broja metastaza (tri i više), stepena zahvaćenosti jetre (preko 15% parenhima jetre), vrednosti tumorskog markera CEA u serumu (visoko povišene vrednosti), lokalizacije metastaza u jetri (IV i V segment), stepena histološkog maligniteta karcinoma (slabo diferentovani) (Hughes 1986, Ekberg 1987, Fortner 1988, Elias 1996, Jaeck 2002). Nekoliko novijih studija nije utvrdilo podgrupe sa visokim rizikom za mikrometastaze u limfnim nodusima hepata nog sliva (Laurent 2004, Bennett 2008, Viana 2009, Sakamoto 2017).

Slobodni interval je duži kod bolesnika sa odsustvom mikrometastaza u limfnim nodusima hepata nog sliva (Tschmelitsch 2000, Jaeck 2002, Calhoun 2005, Viana 2011).

Postoperativne komplikacije su bile vrlo retke i bezopasne (Elias 1996, Kokudo 1999, Jaeck 2002, Ercolani 2004, Bennett 2008).

Primena rutinske limfadenektomije neznatno povećava operativno vreme je za $20 \pm 12,5$ minuta, bez morbiditeta i mortaliteta (Rau 2012).

S obzirom da samo uzorkovanje limfnih nodusa (ne rutinska limfadenektomija) ukazuje na oko 23% bolesnika sa prisustvom mikrometastaza u limfnim nodusima hepata nog sliva pri metastatskoj bolesti jetre, što je loš prognostički znak u smislu kraćeg slobodnog intervala i bržeg javljanja recidiva maligne bolesti (identično restu tumora), to je razlog dobar za primenu

rutinske limfadenektomije u sklopu resekcionih procedura jetre kod metastatske bolesti kolorektalnog karcinoma (Beckurts 1997, Benett 2008).

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Basari Dragan, Soldatovi Ivan, Lekic Nebojša, Korcic Vladimir, Uraši Ljubomir, Micev Marjan. The effect of routine lymphadenectomy of the hepatic basin on the duration of the liver resection and the incidence of postoperative complications. Vojnosanitetski Pregled. OnLine-First (00):151-151; Datum 09.10.2017.

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170720151B>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Analiza mikrometastatske limfogene propagacije karcinomskih ćelija jetre kolorektalnog karcinoma“ dr Dragana Basarića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja u istraživanjima koja se odnose na utvrđivanje uloge i značaja rutinske limfadenektomije hepatičnog sliva kod resekcije jetre zbog prisustva metastaza kolorektalnog porekla.

Metastatski izmenjeni limfni nodusi ne bi bitno uticali na preživljavanje ali rutinsko uklanjanje limfnih nodusa iz hepatoduodenalnog ligamenta bi moglo uticati na: povećanje perioda preživljavanja, smanjivanje učestalosti i otkrivanje pojave ranog recidiva metastatske bolesti, blagovremenu primenu adjuvantne hemoterapije.

Značaj rutinske limfadenektomije hepatičnog sliva zasniva se na uključivanju svih adekvatnih bioloških i kliničkih parametara, koji bi se potvrdili u velikoj populaciji kroz duži vremenski period u specijalizovanim centrima i putem kontrolisanih studija.

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 i zaključci.

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

U Beogradu, 15.01.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Srbislav Knežević

Prof. dr Dejan Opri

Prof. dr Darko Mirković

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Karamarković

Komentor:

VNS dr Marjan Micev
