

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

ISPITIVANJE EFEKTIVNOSTI SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE U ODNOSU NA HILARNI PRISTUP PRILIKOM IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA TUMORIMA JETRE

Kandidat: Dr. Krstina Doklešić mr sci med

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 17.11. 2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije „ISPITIVANJE EFEKTIVNOSTI SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE U ODNOSU NA HILARNI PRISTUP PRILIKOM IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA TUMORIMA JETRE” kandidata dr. Krstina Doklešić, u sastavu:

- 1. Prof. Dr Predrag Peško, akademik SANU**
- 2. Doc. Dr Đorđe Bajec**
- 3. Prof. Dr Mihailo Mitrović, prof. u penziji**

Mentor: Prof. Dr Aleksandar Karamarković

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Dr Krstina Doklešić je rođena 2.11.1971. godine u Kotoru. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 03. 03. 2001. godine sa srednjom ocenom 9,03. Stručni ispit je položila 20.04.2002. godine. Specijalizaciju iz Opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisala 2002/03, a specijalistički ispit je položila 25.10.2007 sa odličnom ocenom. Magistarski rad pod nazivom: »HIRURŠKE TEHNIKE RESEKCIJE JETRE SA MINIMALNIM OPERATIVNIM GUBITKOM KRVI«, čiji je mentor Prof. dr Aleksandar Karamarković, odbranila je 17.05. 2010. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Iste godine upisala je užu specijalizaciju iz oblasti urgentne hirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Od oktobra 2006. godine zaposlena je u stalnom radnom odnosu u Kliničkom Centru Srbije u Klinici za urgentnu hirurgiju. Edukaciju iz oblasti hepatobilijarne hirurgije i visceralne transplantacije obavlja i u Nemačkoj, na Univerzitetској Klinici Ependorf u Hamburgu, , u novembru 2008. Stručno usavršavanje nastavlja na Univerzitetској Klinici Ependorf u Hamburgu, na poziv Prof. Dr Bjorn Nashan-a, tromesečnim boravkom tokom 2009. godine.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

1. Karamarković A, **Doklešić K**, Đukić V, Stefanović B, Radenković D, Gregorić P, Ivancević N, Laušević Ž, Popović N, Bajec Đ. Povrede jetre. Acta Chir Iugosl. 2010;57(4):57-67.
2. Radenković D, Bajec Đ, Gregorić P, Jeremić V, Bumbaširević V, Đukić V, Ivančević N, Karadžić B, Pandurović M, Lazić B, **Doklešić K**, Šijački A, Laušević Ž, Ilić N, Arsenijević V, Karamarković A. Značaj hirurškog lečenja povreda pankreasa u teškoj abdominalnoj traumi. Acta Chir Iugosl. 2010;57(4):19-24
3. Bajec Đ, Radenković D, Gregorić P, Jeremić V, Đukić V, Ivančević ND, Karadžić B, Bumbaširević V, Lazić B, **Doklešić K**, Šijački A, Laušević Ž, Ilić N, Karamarković A. Hirurško lečenje povrede jetre-petogodišnje iskustvo. Acta Chir Iugosl. 2010;57(4):9-14.
4. Karamarković A, **Doklešić K**. Resekcije jetre u lečenju kolorektalnih metastaza. Sanamed 2010,5(1) :9-16.
5. **Doklešić K**, Detanac Dž, Detanac Dž, Čeranić A. Karamarković A. Funkcionalna anatomija jetre-hirurški značaj. Sanamed 2011;6(1): 35-43.
6. **Doklešić K**, Detanac Dž, Detanac Dž, Bumbaširević V, Karamarković A. Mucinous appendiceal adenocarcinoma as rare cause of ileus-a case report. Sanamed 2011; 6(2) Rad prihvaćen za štampu
7. Karamarković A, **Doklešić K**, Bumbaširević V, Detanac Dž, Detanac Dž, Bracanović M. Krvarenje u trauma-savremeni dijagnostički i terapijski pristup. Sanamed 2011; 6(2)

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (Opšta Hirurgija)

2. PREDMET RADA:

Predmet ovog istraživanja bila bi procena efektivnosti suprahilarne intrehepatične disekcije u odnosu na klasični ekstrahepatični hilarni pristup kod resekcija jetre. Resekcije jetre predstavljaju jedinu terapijsku opciju koja pruža mogućnost za izlječenje kod selektovanih pacijenata sa benignim i malignim tumorima jetre. Klasični intrafascijalni ekstrahepatični pristup ili hilarna disekcija podrazumeva rano presecanje pripadajućeg portalnog pedikla u hilusu, izvan parenhima jetre, pre transecije parenhima. Bezbedna savremena alternativa je suprahilarna vaskularna kontrola portne trijade, koja omogućava brzu i preciznu demarkaciju dela jetre koji treba ukloniti resekcijom, što je od posebnog značaja u situacijama izražene portne hipertenzije ili prisustva fibroze u predelu hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

1. Utvrditi da li primena suprahilarne vaskularne kontrole Glisonovog pedikla rezultira kraćim vremenom resekcije jetre i manjim gubitkom krvi tokom resekcije jetre u poređenju sa hilarnom intrafascijalnom disekcijom
2. Utvrditi izvodljivost i bezbednost 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
3. Odrediti preoperativne i perioperativne prognostičke parametre povezane sa preživljavanjem
4. Utvrditi funkcionalni kapacitet 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.

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Istraživanje će biti sprovedeno kao prospektivno retrospektivna kohortna studija na Klinici za urgentnu hiruriju Kliničkog Centra Srbije, kod pacijenata sa primarnim i sekundarnim tumorima jetre kod kojih će biti rađena resekcija jetre. Pacijenti će biti podeljeni u dve grupe, na osnovu dve osnovne tehnike „inflow“ vaskularne kontrole: Studijsku grupu kod kojih se ispituje izvodljivost i bezbednost tehnike suprahilarne intrahepatične ektrafascijalne vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glisonov pedikl. Nakon transecije jetre, zbrinjavanje Glisonovog pedikla u celini sa bilio-vaskularnim strukturama unutar vezivnog omotača („en masse“), izvodiće se pomoću šava ili upotrebom staplera. Studijskom grupom će biti obuhvaćeno 34 konsekutivna pacijenta (SVK grupa, n=34). Kontrolna grupa kod kojih je primenjena tehnika hilarne disekcije pedikla klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom. Procedura podrazumeva pažljivu disekciju fibroznog omotača koji obuhvata elemente portne trijade u hilusu, izvan parenhima jetre, nakon čega se svaka struktura posebno preseca i zbrinjava šavom. Kontrolnu grupu bi činilo 34 konsekutivna pacijenta (HD grupa, n=34).

Kriterijumi za uključivanje u studiju biće: resekcija $2 \geq$ susedna segmenta jetre; benigni i maligni tumori jetre; očuvana funkcija jetre, bubrega i kardiovaskularnog sistema; odsustvo metastaza u udaljenim organima i pristanak pacijenta. Kriterijumi za isključivanje biće: ciroza jetre stadijuma Childs C; terminalna faza maligne bolesti; trudnoća i odbijanje pacijenta da učestvuje u sudiji. Instrumenti merenja biće razvrstani prema u grupama pacijenata: upitnik koji

će uključivati demografske podatke, perioperativne parametre (dužina operacije, trajanje transekcije, trajanje IVO, intraoperativni gubitak krvi, intraoperativna transfuzija krvi) i karakteristike tumora (primarni, sekundarni; na osnovu laboratorijskih tumor markera, nalaza multislajsnog skenera MSCT i nuklearne magnetne rezonance NMR, patohistološkog izveštaja). Biće praćeni laboratorijske vrednosti (AST, ALT, Bilirubin, Albumin, PT, INR, hemoglobin, hematokrit, kreatinin), a merenja će se vršiti preoperativno; a potom prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana. Praćenje pacijenata podrazumevaće registrovanje sledećih događaja: dužinu boravka u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) i dužinu hospitalizacije, pojavu komplikacija prema Clavien- Dindo-ovoj klasifikaciji i smrtni ishod. Praćenje pacijenata kliničkim, laboratorijskim i radiološkim metodama, podrazumevaće svakodnevni nadzor prvih sedam postoperativnih dana, praćenje morbiditeta i mortaliteta tokom 30 postoperativnih dana, kontrolni pregled nakon 3 meseca i nakon godinu dana.

U radu će se od metoda deskriptivne statistike koristiti: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni rang) i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike koristiće se: a) metode identifikacije empirijskih raspodela, b) metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov t test, test sume rangova, test ekvivalentnih parova i ANOVA za ponovljena merenja za numeričke varijable u zavisnosti od normalnosti raspodele i Hi-kvadrat i Fišer-ov test za kategorijalne varijable. Od metoda za ispitivanje povezanosti biće korišćene univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza, uz izračunavanje relativnog rizika i 95% intervala poverenja. Za analizu preživljavanja biće korišćena Kaplan Meier-ova analiza preživljavanja i Cox-ov proporcioni hazardni model.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Upotreba savremenih tehnologija u transekciji parenhima, kao i tehnike „inflow“ i „outflow“ vaskularne kontrole osnovni su postupci u redukciji perioperativnog gubitka krvi. Suprahilarna vaskularna kontrola odnosno suprahilarni intrahepatični ektrafascijalni pristup zahteva transekciju odgovarajućeg dela jetre kako bi se pristupilo pediklu unutar samog parenhima jetre. Launois i Galperin su opisali postojanje fibroznog omotača koji obavlja portnu trijadu u celini i prati je unutar jetre. Kontrola i klemovanje odgovarajuće hepatične trijade u celini, obavijene Glissonovim omotačem , omogućava jasnu demarkaciju anatomske granice uz dekoloraciju dela jetre koji treba ukloniti resekcijom. Upotreba „endo-GIA“ vaskularnih staplera omogućava sigurnu i brzu transekciju pedikla, i predstavlja nesumnjivo značajan doprinos u redukciji intraoperativnog gubitka krvi. Launois i Jamieson, 1992. godine prikazuju posteriorni intrahepatični pristup kroz dorzalnu fusuru jetre, koji praktično kombinuje određene prednosti intrafascijalnog (ekstrahepatičnog) i prednjeg intrahepatičnog pristupa. Inicijalno se postiže kontrola odgovarajućeg portalnog pedikla, a samim tim i rana ishemička demarkacija dela jetre i jasna delineacija resekcionog plana, što je od značaja za redukciju gubitka krvi prilikom izvođenja resekcija jetre. Machado 2003. godine modifikuje posteriorni intrahepatični pristup standardizujući originalnu operativnu tehniku zasnovanu na preciznom anatomsom pristupu i izolovanju glavnih i segmentnih Glissonovih ovojnica za levu i desnu jetru, koristeći minimalne incizije na anatomske određenim mestima na donjoj površini jetre.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Očekuje se da procena efektivnosti suprahilarne intrehepatične disekcije u odnosu na klasični ekstrahepatični hilarni pristup kod resekcija jetre omogući iznalaženje najbolje 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. U tom smislu se očekuje da tehnika suprahilarne vaskularne kontrola portne trijade omogući bržu, jednostavniju i precizniju demarkaciju dela jetre koji treba ukloniti resekcijom, posebno u situacijama izražene portne hipertenzije, te kod prisustva priraslica i fibroze u predelu hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa jetre.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije „ISPITIVANJE EFEKTIVNOSTI SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE U ODNOSU NA HILARNI PRISTUP PRILIKOM IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA TUMORIMA JETRE” kandidata dr Krstina Doklešić značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na tehnike resekcione hirurgije jetre. Upotreba novih tehnologija u transekciji parenhima jetre i tehnike vaskularne kontrole, osnovni su postupci u redukciji perioperativnog gubitka krvi, što značajno poboljšava postoperativni tok i ishod lečenja ovih bolesnika. U tom smislu se očekuje da tehnika suprahilarne vaskularne kontrola portne trijade omogući bržu, jednostavniju i bezbedniju resekciju jetre, posebno u situacijama izražene portne hipertenzije, te kod prisustva priraslica i fibroze u predelu hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa jetre.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Krstine Doklešić, ali i mentora, Prof. dr Aleksandra Karamarkovića, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijala, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Krstini Doklešić odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 30. 11. 2011. godine

1. **Prof. Dr Predrag Peško, akademik SANU**

2. **Doc. Dr Đorđe Bajec**

3. **Prof. Dr Mihailo Mitrović**