

NAU N O M V E U M E D I C I N S K O G F A K U L T E T A
U N I V E R Z I T E T A U B E O G R A D U

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:

„Utica j obima limfadenektomije na rezultate hirurškog le enja obolelih od karcinoma glave pankreasa“

kandidata dr Igora Ignjatovi 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 Dragutin Kecmanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Slavko Mati , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Radoje olovi , 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 Igora Ignjatovi a napisana je na ukupno 196 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 43 tabele, 38 grafikona i 29 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

Uvod. U uvodu je iznesena epidemiologija, etiologija, patologija, dijagnostika i glavni principi terapije karcinoma glave pankreasa sa naglaskom na radikalno hirurško le enje odnosno duodenopankreatektomiju. Detaljno su prikazane klini ke manifestacije, dijagnosti ke procedure i „stejdžing“ sistemi za karcinom glave pankreasa. Izneti su savremeni principi radikalnog hirurškog le enja karcinoma glave pankreasa, naj eš e postoperativne komplikacije vezane za ovu proceduru kao i osnovni principi naoadjuvantne i adjuvantne terapije. Opisana je detaljno hirurška tehnika duodenopankreatektomije (Whipple-ova operacija) sa akcentom na stepen obima limfadenektomije (standardna i radikalna limfadenektomija).

Ciljevi rada su precizno definisani i uključuju analizu uticaja vrste hirurške procedure, standardne odnosno radikalne limfadenektomije na dugoročno preživljavanje pacijenata nakon duodenopankreatektomije. Drugi ciljevi uključivali su analizu postoperativnog morbiditeta, mortaliteta i analizu prediktora mortaliteta u odnosu na pomenute vrste hirurške procedure.

Materijal i metode. U ovom poglavlju navedeno je da je istraživanje dizajnirano po tipu prospektivne kohortne studije i sprovedeno na Klinici za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška), KCS, a uključivalo je 103 pacijenta operisanih duodenopankreatektomijom zbog adenokarcinoma glave pankreasa. Navedeni su kriterijumi za uključivanje kao i za isključivanje iz studije. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta i svi pacijenti su potpisali pristanak za učešće u studiji. Detaljno su definisane vrste hirurške procedure, standardna (S=53) odnosno radikalna limfadenektomija (R=50). *Standardna limfadenektomija* podrazumevala je resekciju *en bloc* limfnih nodusa desne strane hepatoduodenalnog ligamenta (12b1, 12b2 i 12c), posteriornih pankreatikoduodenalnih limfnih nodusa (13a i 13b), limfnih nodusa uz desnu stranu gornje mezenterične arterije od njenog ishodišta do nivoa donje pankreatikoduodenalne arterije (14a i 14b), anteriornih pankreatikoduodenalnih limfnih nodusa (17a i 17b) i limfnih nodusa uz zajedničku hepaticu i arteriju (8a) koji se uklanjaju zasebno. *Radikalna limfadenektomija* podrazumevala je uklanjanje svih grupa limfnih nodusa koji se uklanjaju pri regionalnoj limfadenektomiji uz disekciju svih limfatika uz a. hepatica-u communis i a. hepatica-u propria-u (8a i 8p), limfnih nodusa oko celijakog trunkusa (9), limfnih nodusa obe strane hepatoduodenalnog ligamenta (12b1, 12b2, 12c + 12a1, 12a2, 12p1, 12p2), limfnih nodusa duž celog obima gornje mezenterične arterije između aorte i donje pankreatikoduodenalne arterije (14a, 14b + 14c, 14d, 14v) i svih limfatika anterolateralnog aspekta aorte i donje šuplje vene u kontinuitetu sa fascijom Gerota, između celijakog stabla i donje mezenterične arterije (16a2, 16b1). Za precizno obeležavanje grupa limfnih nodusa korišćen je sistem klasifikacije prema JPS (*Japanese Pancreas Society*). Navedeni su parametri koji su praćeni postoperativno kao i vremenski intervali kada su rađene kontrole posle operacije. Navedene su detaljne metode statističke analize koje su korišćene u istraživanju.

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 413 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Demografski parametri me u grupama (starost pacijenata i distribucija po polu) bili su komparabilni kao i preoperativni nivo CA 19-9 i nivo serumskog bilirubina. Srednje vreme trajanja operacije bilo je značajno duže a broj uklonjenih limfnih nodusa značajno veći u grupi sa radikalnom limfadenektomijom. Ukupna učestalost komplikacija je bila značajno viša u radikalnoj grupi u odnosu na standardnu (46,0% vs 26,4%). Incidence postoperativnog krvarenja, reoperacija i perioperativnog mortaliteta nisu se značajno razlikovale me u grupama. Dužina postoperativnog ležanja u bolnici bila je značajno duža kod pacijenata operisanih radikalnom limfadenektomijom. Incidence pankreasne fistule i bilijarne fistule bile su slične me u grupama, dok je učestalost uspostavljenog gastrinog pražnjenja bila značajno veća u radikalnoj grupi. Više od polovine pacijenata ukupno ali i po grupama je imalo T3 tumor dok razlika u distribuciji T-statusa me u grupama nije bila značajna. Razlika u petogodišnjem preživljavanju pacijenata u odnosu na T-status (T1-T2 vs T3-T4) nije bila statistički značajna. Metastaze u limfnim nodusima bile su prisutne kod 54,7% u standardnoj i kod 62,0% pacijenata u radikalnoj grupi. Najčešće metastazama zahvaćene grupe limfnih nodusa po opadajućoj učestalosti bile su Ln13, Ln17, Ln8, Ln12, Ln14 i Ln16. Srednje preživljavanje za pacijente bez metastaza u limfnim nodusima (N0) bilo je 35,4 meseci dok je za pacijente sa metastazama u limfnim nodusima (N1) iznosilo 18,3 meseci a razlika je bila i statistički značajna. Nijedan pacijent sa N1 statusom nije preživeo 5 godina posle operacije. Srednje preživljavanje pacijenata za stadijume I, IIa i IIb-III iznosilo je 49, 29,3 i 19,3 meseci, respektivno. Ukupno 5-godišnje preživljavanje bilo je 7,2% a ukupno srednje preživljavanje 26,6 meseci. Više od 80% pacijenata je umrlo unutar dve godine od operacije. Petogodišnje preživljavanje za radikalnu grupu iznosilo je 8% a za standardnu grupu 6,4% što se nije pokazalo statistički značajnim. Srednje preživljavanje za standardnu grupu bilo je 26,3 a za radikalnu grupu 27 meseci. Svi pacijenti koji su preživeli 5 godina bili su u stadijumu I bolesti. Stadijum bolesti, N-status i zahvaćenost metastazama Ln13, Ln17 i Ln14 su identifikovani kao značajni prediktori mortaliteta i nezavisni faktori prognoze bolesti.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Radikalna disekcija limfnih nodusa (radikalna limfadenektomija) zasnovana je na ideji da metastaze u limfnim nodusima mogu biti prisutne i izvan polja standardne resekcije. Zato su Nagakawa i sar. savetovali *en bloc* uklanjanje ovih limfnih nodusa. Od 1988. do 1999. objavljeno je 8 retrospektivnih studija koje su ispitivale uticaj radikalne limfadenektomije na dugoročno preživljavanje kao i na stope letaliteta i morbiditeta. Studije Ishikawa-e i Manabe-a pokazale su značajno više stope preživljavanja kod pacijenata kojima je rađena radikalna limfadenektomija. Kawarada je uspeo da ponovi rezultate slične onima u studijama Ishikawa-e i Manabe-a. Prospektivna studija Henne-Bruns-a i sar. pokazala je slične incidence mortaliteta i dugoročno preživljavanje između grupa ali je zato morbiditet bio značajno viši u grupi sa radikalnom disekcijom zbog pojave teških postoperativnih dijareja. U prospektivnoj studiji Gazzaniga-e i sar., morbiditet, mortalitet i dugoročno preživljavanje bili su gotovo identični kod obe grupe pacijenata. Treba reći i da je kod pacijenata koji su bili sa N0

statusom, radikalna limfadenektomija zna ajno poboljšala petogodišnje preživljavanje. Do sada su sprovedene 4 randomizirane, kontrolisane studije (RCT) koje su se bavile procenom benefita od radikalnih (ekstenzivnih) disekcija u odnosu na standardne. Studija Pedrazzoli-ja i sar. pokazala je retrospektivnom analizom po grupama zna ajno duže preživljavanje pacijenata sa N1-statusom kojima je ura ena radikalna disekcija limfnih nodusa i to uprkos maloj razlici u broju uklonjenih limfatika me u grupama (13 vs 19). Yeo i sar. su u studiji iz 2002. godine na 294 pacijenta, imali zna ajno ve i morbiditet u grupi sa radikalnom disekcijom i uz to nikakav benefit u preživljavanju u odnosu na drugu grupu. Treba re i da je ova studija uklju ivala pacijente sa svim tipovima periampularnih neoplazmi te da su samo oko 57% pacijenata imali karcinom glave pankreasa. Studije Farnell-a i sar. i Nimura-e i sar. nisu uspele da dokažu zna ajno duže preživljavanje kod pacijenata operisanih radikalnim hirurškim procedurama dok su postoperativne dijareje, kontrola pražnjenja creva i fizi ki status pacijenata bili lošiji u grupi sa radikalnom disekcijom. Do sada je, dakle samo studija Pedrazzoli-ja i sar. uspela da dokaže duže preživljavanje i to samo kod pacijenata sa N1-statusom operisanih radikalnom hirurškom tehnikom. ISGPS (*International Study Group on Pancreatic Surgery*) je 2014. objavila rad o tome šta je optimalna limfadenektomija za karcinom pankreasa. Svi autori su prihvatili nomenklaturu limfnih nodusa prema JPS. Sakupljeni su podaci iz PubMed i Emase baze podataka i uklju ivali su: sistemske preglede, meta-analize, prospektivne randomizirane studije, zna ajne publikacije iz *high-volume* centara i postoje e predložene konsenzuse o ovom pitanju. Uklanjanje limfnih nodusa grupe 13 i 17 (prednji i zadnji pankreatoduodenalni Ln) se podrazumeva jer su ovo lokalni limfni nodusi smešteni uz glavu pankreasa u pankreato-duodenalnom žlebu koji se uklanjaju zajedno sa preparatom. Kompletno uklanjanje Ln duž celog obima gornje mezenterije arterije (SMA) se ne može preporučiti jer esto rezultira pove anim morbiditetom u smislu postoperativnih dijareja. Stoga se preporučuje uklanjanje samo limfnih nodusa i mekih tkiva uz desnu stranu SMA odnosno grupa Ln14a i Ln14b što olakšava kompletnu resekciju uncinatnog nastavka pankreasa. Uklanjanje limfnih nodusa oko celija nog stabla (Ln9) ne rezultira benefitom u preživljavanju i stoga ga ne treba raditi. Dalje, u disekciju treba da budu uklju eni limfni nodusi Ln5, Ln6, Ln8a, Ln12b i Ln12c. Nema jake preporuke kada je u pitanju uklanjanje Ln8p. Neki autori uklanjaju ovu grupu rutinski pri disekciji. Limfadenektomija se svakako mora raditi gore do nivoa desne hepate arterije. Disekcija Ln11 i Ln7 ne treba da bude deo standardne disekcije te ove limfne noduse ne treba uklanjati pri duodenopankreatektomiji. Kada su u pitanju para-aortni limfni nodusi grupe Ln16, treba re i da pacijenti sa metastazama u ovoj grupi Ln imaju izuzetno lošu prognozu. Debata je vo ena najviše me u autorima kada je u pitanju uklanjanje glupe Ln16b1, uz zadnju stranu pankreasa izme u aorte i donje šuplje vene. Neki autori uklju uju ovu grupu limfnih nodusa u disekcioni plan. Obzirom na lošu prognozu ovih pacijenata i nedostatak dokaza da uklanjanje limfnih nodusa grupe Ln16 doprinosi boljem preživljavanju, disekcija ovih limfnih nodusa se ne može preporučiti. Dakle, kada su u pitanju Ln16b1 nema jasnih preporuka. Neki autori ih rutinski uklanjaju iako ne postoje dokazi o tome da uklanjanje ovih grupa Ln doprinosi boljem preživljavanju. Limfadenektomija za karcinom glave pankreasa treba da uklju i slede e grupe Ln: 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a desne strane, 14b desne strane, 17a i 17b. Nema jasnih preporuka po pitanju disekcije 8p i 16b1. Rezultati naše studije u najve oj meri koreliraju sa ve inom rezultata gore navedenih studija. Pacijenti

operisani radikalnom tehnikom nisu imali benefit u dugoro nom preživljavanju odnosno njihovo preživljavanje je bilo duže ali razlika u odnosu na pacijente iz standardne grupe nije bila statisti ki zna ajna. Ipak, ukupna stopa komplikacija je bila zna ajno viša kod pacijenata iz radikalne grupe i to u prvom redu zbog zna ajno ve e incidence usporenog gastritnog pražnjena kod pacijenata u ovoj grupi. Ovakav rezultat korelira sa rezultatima prospektivnih studija Yeo-a, Farnell-a i Nimura-e u kojima su stope postoperativnog morbiditeta tako e bile zna ajno više kod pacijenata kojima je ra ena radikalna limfadenektomija ali nije bilo benefita u smislu dugoro nog preživljavanja. Radikalna limfadenektomija, dakle ne uti e zna ajno na dugoro no preživljavanje pacijenata operisanih zbog karcinoma glave pankreasa ali može rezultirati višim stopama postoperativnog morbiditeta. Na osnovu našeg i svih dosada sprovedenih istraživanja kao i konsenzusa ISGPS iz 2014. možemo re i da danas postoji jasno definisan stav o tome koliki treba da bude opseg limfadenektomije u radikalnom hirurškom le enju karcinoma glave pankreasa.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

*Igor Ignjatovi , Srbislav Kneževi , or e Kneževi , Marjan Micev, Slavko Mati , Slavenko Ostoji , Marko Bogdanovi , Ivana Pavlovi , Vladimir Juriši . **Standard versus extended lymphadenectomy in radical surgical treatment for pancreatic head carcinoma.** JBUON (2017) vol.22, no.1 issue*

E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacije „**Uticaj obima limfadenektomije na rezultate hirurškog le enja obolelih od karcinoma glave pankreasa**“ kandidata dr Igora Ignjatovi a, kao prva studija ove vrste u našoj populaciji, zna ajna je i predstavlja originalan nau ni doprinos u istraživanjima koja se odnose na uticaj razli itih vrsta hirurških tehnika na rezultate hirurškog le enja karcinoma glave pankreasa. Smatrali smo da postoji opravdanost za ovakvom studijom, obzirom da se u našoj zemlji nijedna studija do sada nije bavila ovom problematikom. Na Klinici za digestivnu hirurgiju (Prva Hirurška) je od sredine 90-tih i tokom narednih 10-15 godina veliki broj pacijenata operisan radikalnom hirurškom tehnikom kao rezultat uticaja studija japanskih autora a poslednjih 10 godina ra ene su i standardne procedure koje su široko prihva ene u Evropi i Americi. Rezultati ove doktorske disertacije pokazali su da nema benefita u dugoro nom preživljavanju pacijenata kojima je ra ena radikalna limfadenektomija te su dali zna ajan nau ni doprinos u davanju definitivnog odgovora na pitanje šta treba da bude optimalna limfadenektomija za karcinom pankreasa.

Ova doktorska disertacija ura ena je prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo odabran a metodologija rada adekvatna i savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani i iz njih izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Igora Ignjatovi a 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 Dragutin Kecmanović

Prof. dr Slavko Matić

Prof. dr Radoje Čolović
