

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 11. 08. 2023		
Орг. одл.	Број	Својим Потписом
05	7876	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-423/40 од 14.06.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Александра Ђермановић** и предложених ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хирушком лечењу пацијената са карциномом ректума“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Доц. др Бојан Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Доц. др Александар Драговић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка онкологија, члан;
3. **Проф. др Бранко Бранковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Хирургија, члан.

Уводом у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Александар Ђермановић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Кроз историју хирургије развој и увођење нових хируршких техника у оперативном лечењу ниског карцинома ректума као што је абдоминоперинеална ексцизија (АПЕ), предње ниска ресекција ректума (ЛАР) и тотална мезоректална ексцизија (ТМЕ) резултирали су нижом стопом рецидива, смањење постоперативне уринарне и сексуалне дисфункције и општег побољшања стопе преживљавања.

Увођење екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије у „*Jack-knife*“ (проне) позицији постигло је добијање ниже стопе рецидива, смањење интраоперативне перфорације црева, мању стопу позитивне циркумферентне маргине, боље укупно онколошко преживљавањем (ОС) и преживљавањем без релапса болести (ДФС). Хирушка техника екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије има за резултат добијање цилиндричног препарата у односу на конвенцијалну технику која има за резултат добијање препарата у облику пешчаног сата чиме се постиже Р0 ресекција у већем броју случајева. Посебна предност ове процедуре је код локално узнатредовалог ниског карцинома ректума са инфилтрацијом перианалне регије, вагине, капсуле простате и леватора ани.

Почетком 21. века ЕЛАПЕ као техника је промовисана и популаризирана од стране проф. Т. Холм Универзитета у Каролинској, Шведска, и усвојена је углавном у Западној Европи.

Институт за онкологију Војводине је једина здравствена установа у Србији у којој се екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија (ЕЛАПЕ) у проне позицији користи као стандардна процедура у хирушком лечењу ниског и узнатредовалог карцинома ректума.

До сада објављене студије ван Србије и региона су показале боље онколошке исходе у поређењу са стандардном АПЕ.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Научни допринос студије је да укаже на нижу стопу локалног рецидива и боље онколошко преживљавање пацијената оперисаних екстралеваторном абдоминоперинеалном хирушком техником и на све потенцијалне недостатке стандардне абдоминоперинеалне ексцизије.

2.3. Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације:

Наслов: „Значај екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хирушком лечењу пацијената са карциномом ректума“

Циљеви: Главни циљ истраживања је упоредити ефикасност и безбедност екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије ректума (ЕЛАПЕ) и стандардне абдоиноперинеалне ексцизије у лечењу карцинома ректума.

Специфични циљеви:

1. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у позитивности циркуферентне ресекционе маргине код стандардне абдоиноперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије ректума.
2. Утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у броју интраоперативних перфорација препарата код стандардне абдоиноперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије ректума.
3. Индетификовати и упоредити хирушке постоперативне компликације код стандардне абдоиноперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије ректума.
4. Истраживање значаја екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије у смањењу стопе локалних рецидива.
5. Упоредити укупно онколошко преживљавање и преживљавање без релапса болести код стандардне абдоиноперинеалне ексцизије и екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије ректума.

Хипотезе:

1. Екстралеваторна абдоиноперинеална ексцизија ректума ће имати мање позитивних циркуферентних ресекционих маргина
2. Број интраоперативних перфорација препарата ће бити мањи код екстралеваторне абдоиноперинеалне ексцизије ректума.
3. Екстралеваторна и стандардна абдоиноперинеална ексцизија ректума ће имати сличну учесталост постоперативних хирушких компликација.
4. Екстралеваторна абдоиноперинеална ексцизија ће имати мању стопу локалних рецидива.
5. Екстралеваторна абдоиноперинеална ексцизија ће имати боље укупно онколошко преживљавање и преживљавање без релапса болести.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона, ретроспективна кохортна студија.

2.4.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључени пацијенти са ниским карциномом ректума оперисани на Институту за онкологију Војводине у периоду од 2011.године до 2020.године. Период постоперативног праћења износиће најмање 2 а највише 9 година.

Пацијенти ће бити подељени у две групе по 75 пацијената:

- Прва група: Пацијенти оперисани стандардном абдоминоперинеалном ексцизијом ректума
- Друга група: Пацијенти оперисани екстралеваторном абдоминоперинеалном ексцизијом ректумума.

Болесници су одабирани методом случајног избора из базе информационог система Института за онкологију Војводине (BIRPIS).

2.4.3. Узорковање

Критеријуми за укључивање у студију:

1. Патохистолошки доказан аденокарцином ректума
2. Обављен преоперативни стејџинг (колоноскопија или ректоскопија, МР мале карлице, ЦТ или ултразвук абдомена, РТГ или ЦТ грудног коша).
3. Успешно изведена радикална операција

Критеријуми за искључивање из студије:

1. Синхрони малигни тумор било које локализације
2. Преоперативно или интраоперативно дијагностикована метастатска болест
3. Пацијенти код којих је ампутација ректума изведена због локалног рецива
4. Пацијенти код којих се интраоперативно утврди немогућност извођена планиране радикалне операције (карциноза перитонеума, инфилтрација суседних органа)
5. Смртни исход у периоперативном и постоперативном периоду који није у директој вези са компликацијама саме операције (неуролошко-кардио-пулмонални узроци)

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Подаци ће се прикупљати анамнестички, увидом у медицинску документацију пацијената и увидом у историју лечења користећи информациони систем Института за онкологију Војводине – BIRPIS.

Регистровани подаци обухватају:

1. Пол – мушки и женски
2. Старост - број година од рођења до тренутка операције карцинома ректума. У студију су укључени пацијенти старији од 18 година

3. АСА скор– према класификацији Америчког друштва анестезиолога овај систем бодовања има за циљ процену клиничког и физиолошког стања пацијента. Кандидати за анестезију деле се у разреде од I до V. АСА I је здрав пацијент. АСА II пацијент са благим системским обољењем. АСА III пацијенти са озбиљним системским обољењем. АСА IV пацијенти са озбиљним системским обољењем које константно угрожава живот. АСА V пацијенти за које се не очекује преживљавање у наредна 24 часа.
4. Присуство коморбидитета пацијента
 - Кардиоваскуларни коморбидитети
 - Неуролошки коморбидитети
 - Пулмолошки коморбидитети
 - Ендокринолошки коморбидитети
5. Преоперативи T стадијум на основу радиолошког извештаја магнетне резонанце мале карлице. Унесене су категорије T1, T2, T3 и T4 према одредницама важеће ТНМ класификације при чему T1 означава туморе ограничене на субмукозу, T2 туморе који захватају мускуларис проприју, T3 туморе који захватају субсерозу или неперитонизовано периколично масно ткиво и мезоректалну фасцију док су ознаком T4 обележени тумори који захватају висцерални перитонеум и околне органе.
6. Преоперативи N стадијум на основу радиолошког извештаја магнетне резонанце мале карлице. Број прегледаних лимфних чворова код којих је МР дијагностиком верификује патолошки измењени лимфни нодуси мезоректума и мале карлице - унесене су N1 и N2 категорије према важећој ТНМ класификацији.
7. Неоадјуватна терапија. Пацијенти ће бити сврстани у три групе: пацијенти који нису примили неоадјуватну терапију. Пацијенти који су примили кратки (примена неоадјуватне зрачне терапије по кратком протоколу од укупно 25 Gy) и дуги протокол (примена неоадјуватне зрачне терапије по дугом протоколу од укупно 50 Gy) зрачне терапије у склопу неоадјуватног протокола.
8. Локална инфилтрација суседних органа
 - Инфилтрација вагине
 - Инфилтрација утеруса
 - Инфилтрација семених кесица
 - Инфилтрација простате

- Инфилтрација леватора ани
9. Присуство или одсуство ранијих операција
10. Врста операције
- ЕЛАПЕ (екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија)
 - АПЕ (абдоминоперинеална ексцизија)
11. Датум операције
12. Ресеција или презервација врха кокцигелане кости код пацијента оперисани ЕЛАПЕ хирушком техником.
13. Дужина операције мерена у минутима
14. Реконструкција пода мале карлиценакон ЕЛАПЕ хирушке оперативне процедуре
- Реконструкција оментумом
 - Реконструкција полипропиленском мрежицом
 - Реконструкција композитном мрежицом
 - Реконструкција биолошком мрежицом
 - Само примарна сатура
 - Комбиновано (оментум+мрежица)
15. Ране компликације. Компликације које су настале у постоперативном периоду током хоспитализације пацијента и непосредно након отпуста пацијента.
- Инфекција лапаротомијске ране
 - Инфекција перинеалне ране
 - Дехисценција лапаротомијске ране
 - Дехисценција перинеалне ране
 - Некроза коже перинеалне ране
 - Присуство продужене постоперативне фебрилности
 - Постоперативни илеус
 - Ретенција урина
16. Дужина хоспитализације мерена у данима
17. Патолошки Т стадијум. Унесене су категорије Т1, Т2, Т3 и Т4 према одредницама важеће ТНМ класификације при чему Т1 означава туморе ограничене на субмукозу, Т2 туморе који захватају мускуларис проприју, Т3

- туморе који захватају субсерозу или неперитонизовано периколично масно ткиво док су ознаком T4 обележени тумори који захватају висцерални перитонеум и околне органе.
18. Патолошки N стадијум. Број прегледаних лимфних чворова код којих је утврђено присуство метастазе аденокарцинома колона - унесене су N1 и N2 категорије према важећој ТНМ класификацији и то N1 уколико су метастазе присутне у 1-3 лимфна чвора и N2 уколико су метастазе присутне у више од три лимфна чвора.
 19. Укупан број одстрањених лимфних нодуса
 20. Број метастатски измењених лимфних нодуса
 21. Градус тумора. Градус тумора означава степен диферентованости туморских ћелија обележен бројевима од 1 до 2, где број 1 представља добро и средње диферентован тумор и број 2 лоше диферентован тумор.
 22. Интраоперативна перфорација препарата ректума. Подразумева присуство или одсуство патолошке и јатрогене (узроковане хирушком техником) интраоперативне перфорације препарата који је значајан предиктивни фактор за настанак локалног рецива.
 23. Позитивна циркумферентна ресекциона маргина (ЦРМ). Означена као позитивна или негативна. Позитивна ЦРМ подразумева присуство тумора на бочним странама препарата која је значајан предиктивни фактор за настанак локалног рецидива.
 24. Стадијум болести. На темељу важеће ТНМ класификације одређује се и општи стадијум проширености болести. Пацијенти се сврставају у IV стадијума на основу патолошке ТНМ класификације.
 25. Касне компликације. Компликације настале након отпуста пацијента из болнице.
 - Сексуална дисфункција
 - Уринарна инконтиненција
 - Хронични бол у малој карлици
 - Перистомална хернија
 - Перинеална хернија
 - Вентрална постинцизиона хернија
 - Илеус због прираслица
 26. Локални рецидив- локални рецидив је дефинисан као поновна појава болести у малој карлици након радикалне операције, означен је са „ДА“ или „НЕ“.
 27. Релапс болести у виду метастаза - релапс је дефинисан као поновна појава болести након периода ремисије.
 - Метастазе на јетри

- Метастаз у плућима
 - Метастазе на јети и плућима
28. Укупно преживљавање у месецима (Kaplan-Meier крива преживљавања)
29. Преживљавање без релапса болести у месецима (локлани рецидив, појава метастаза) - број месеци од операције до датума откривања релапса болести

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Студијски узорак је израчунат према подацима студије сличног дизајна (Feng B, Lu J, Zhang S, Yan X, Li J, Xue P, Wang M, Lu A, Ma J, Zang L, Dong F, He Z, Yue F, Sun J, Hong X, Zheng M. Laparoscopic abdominoperineal excision with trans-abdominal individualized levator transection: interim analysis of a randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2017 Jul;19(7):O246-O252). Величина узорка је утврђена на основу следећих параметара: вероватноће грешке првог реда $\alpha = 0.05$ и снаге студије од 0.95 за Хи-квадрат (χ^2) тест, поређећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power 3.1.2. На основу претпоставке која захтева највећи узорак (преваленција уринарне инконтиненције од 24,7% vs. 10,9% у код две групе пацијената), односно очекиване најмање разлике у испитиваном параметру између пацијената оперисаних конвенционалном абдоминоперинеалном ексцизијом и пацијената оперисаних екстралеваторном абдоминоперинеалном ексцизијом, утврђена је величина студијског узорка и она износи 84 испитаника, заокружено 90 (по 45 пацијената у свакој од група).

2.4.6. Статистичка анализа

За обраду података користиће се SPSS верзија 21.0 (Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA). У раду ће се користити методе дескриптивне и аналитичке статистике. Од метода дескриптивне статистике користиће се мере централне тенденције и мере варијабилитета и то: аритметичка средина са стандардном девијацијом, медијана, минималне и максималне вредности, релативни бројеви за категоријске варијабле. Од метода аналитичке статистике користиће се методе за процену значајности разлике и то: *Student*-ов t-тест за везане узорке, нумеричка једнофакторска анализа варијансе (ANOVA). Од непараметријских тестова за процену разлике међу групама користиће се χ^2 квадрат, *Fisher*-ов и *Kruskal-Wallis*-ов тест. Анализа фактора ризика за настанак релапса и смрти као последица релапса након операције колоректалног карцинома биће учињена мултиваријантном Кокс пропорционалном регресионом анализом. Статистички значајна разлика постоји уколико је p вредност мања од 0,05. Обрада и презентација података (табеле и графикони) урадиће се у софтверском пакету Мајкрософт офис (MS Word, Excel, Power Point 2010).

2.5. Значај истраживања за развој науке

У Србији велики проблем представља неимплементиран скрининг програм за верификовање раног колоректалног карцинома. Као резултат тога велики број пацијената се дијагностикује у локално узнапредовалој фази болести. Карцином дисталног ректума захтева са хирушког аспекта ампутацију ректума, која је сама по себи веома захтевна, а код локално узнапредовалих карцинома ректума често доводи до интраоперативне перфорације препарата, позитивне циркумферентне маргине и Р1 интраоперативног статуса који су лоши прогностички фактори за рани релапс болести. Екстралеваторна абдоминоперинелна ексцизија (ЕЛАПЕ) је хирушка оперативна техника која се у Србији и региону једино ради у Институту за онкологију Војводине. Ова иновативна хирушка техника на простору Србије и региона смањује могућност предходно наведених лоших прогностичких фактора.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Ова студија представља прво истраживање у Србији на тему улоге екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хирушком лечењу пацијената са карциномом ректума. Основни циљ студије је да укаже на нижу стопу локалног рецидива и боље онколошко преживљавање пацијената оперисаних ЕЛАПЕ хирушком техником и на све потенцијалне недостатке стандардне абдоминоперинеалне ексцизије.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата:

Александар Ђермановић је рођен 24.03.1988.године у Лозници где је завршио основну школу и гимназију. На медицински факултет Универзитета у Београду уписао се 11.07.2007.године. Дипломирао је 12.07.2013.године, завршио приправнички стаж и положио стручни испит за доктора медицине 24.02.2014.године. У радни однос на одређено време на одељење хирургије Опште болнице у Лозници примљен је 08.04.2014.године. У стални радни однос као клинички лекар на одељење хирургије Опште болнице у Лозници примљен је 15.10.2015.године. Специјализацију из Опште хирургије уписао је 19.05.2016.године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду. У стални радни однос на радном месту лекара на специјализацији из опште хирургије на Клиници за оперативну онкологију Института за онкологију у Сремској Каменици примљен је 15.11.2017.године. Специјализацију из Опште хирургије завршио је 17.06.2021.године на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду. Ужа специјалност је онколошка колоректална хирургија.

Кандидат Александар Ђермановић објавио је 1 рад категорије M23 као први аутор чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације.

1. **Ђермановић А**, Radovanović Z, Lukić D, Ђурић М, Kresoja M, Golijanin D. Extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer: oncological outcome after five-year follow-up. *S Afr J Surg.* 2021;59(4):164-168.<https://doi.org/10.17159/2078-5151/2021/v59n4a3418>(M23)

3. Предлог ментора/коментора

За менторе докторске дисертације кандидата Александра Ђермановић предлажу се Проф. др Зоран Радовановић, редовни професор са Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Онкологија и проф. др Александар Цветковић, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. Предложени ментори испуњавају све услове из Стандарда 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора:

Проф др Зоран Радовановић

1. Ђермановић А, **Radovanović Z**, Lukić D, Ђурић М, Golijanin D, Ranisavljević M, Petrović N. A single institutional experience in laparoscopic colorectal surgery: clinical and oncological outcomes over 10 years. *Arch Oncol* 2021; 27(2):19-23.
2. Ivković-Kapicl T, Vicko F, Panjković M, **Radovanović Z**, Vasiljević T, Radovanović D, Knežević-Ušaj S. Intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: comparison with frozen section. *Vojnosanit Pregl* 2020; 77(2): 196–200.
3. Radovanovic D, Milosev S, **Radovanovic Z**, Skoric Jokic S, Lucic S, El Farra S. Benefits of dexamethasone usage in thyroid surgery: A prospective, randomized study. *Srp Arh Celok Lek.* 2020;148(9-10):565-570.
4. Udicki M, Adamovic D, Srdic Galic B, Pavlica T, **Radovanovic Z**. Anthropometric and somatotype characteristics of women with breast cancer. *Int J Morphol.*2020;38(2):448-457.
5. **Radovanovic Z**, Ranisavljevic M, Radovanovic D, Vicko F, Ivkovic-Kapicl T, Solajic N: Nipple-Sparing Mastectomy with Primary Implant Reconstruction: Surgical and Oncological Outcome of 435 Breast Cancer Patients. *Breast Care* 2018;13:373-378.

Проф др Александар Цветковић

1. Cvetković DM, Živanović MN, Milutinović MG, Djukić TR, Radović MD, **Cvetković AM**, Filipović ND, Zdravković ND. Real-time monitoring of cytotoxic effects of electroporation on breast and colon cancer cell lines. *Bioelectrochemistry*. 2017;113:85–94.
2. **Cvetkovic A**, Cvetkovic D, Stojic V, Zdravkovic N. Length of Hospital Stay and Bed Occupancy Rates in Former Yugoslav Republics 1989–2015. *Front Pharmacol*. 2016;7:417. doi:10.3389/fphar.2016.00417
3. Živanović-Mačužić I, Vulović M, Vojinović R, Jovanović M, Radunović A, Milev B, **Cvetković A**, Stojiljković M, Milošević B, Ivošević A, Aksić M, Simović A, Jeremić D. The Böhler's Angle in Population of Central Serbia - A Radiological Study. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75(3): 241–245.
4. Pavlović M, Milošević B, Radovanović D, **Cvetković A**, Čanović D, Mitrović S, Jovanović M, Spasić M, Vulović M, Stojanović B, Jeremić D, Jevđić J. Malignant fibrous histiocytoma of the right upper leg—a case report. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75(3): 320–325.
5. **Cvetkovic AM**, Milasinovic DZ, Peulic AS, Mijailovic NV, Filipovic ND, Zdravkovic ND. Numerical and experimental analysis of factors leading to suture dehiscence after Billroth II gastric resection. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014; 117(2): 71-9.

4. Научна област дисертације:

Медицина.

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Бојан Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **Доц. др Александар Драговић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка онкологија, члан;
3. **Проф. др Бранко Бранковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Хирургија, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Александра Термановић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада др Александра Ђермановић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Александра Ђермановић, под називом: **„Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хирушком лечењу пацијената са карциномом ректума“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Доц. др Бојан Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник



2. **Доц. др Александар Драговић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка онкологија, члан



3. **Проф. др Бранко Бранковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Хирургија, члан


