

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО		06-07-12	
Орг. јед.	број	Писмог	Бројност
05	8419-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број 01-6705/3-5, од 31.05.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Зорана Алексића, под називом:

„Утицај индивидуалног хируршког искуства на учесталост дехисценције коло-ректалне анастомозе после предње ресекције ректума код оболелих од ректалног карцинома“

Чланови комисије су:

1. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. Проф. др Жељко Лаушевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Зоран Алексић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Зоран Алексић је рођен 20.09.1962. год. у Челинцу, Република Српска. Општу гимназију и Медицински факултет завршио је у Бања Луци. Као лекар опште праксе је радио у Дому здравља у Челинцу и Служби хитне помоћи од 1989. до 1992. У радном односу на хируршкој клиници КЦ Бања Лука је од 1992. год.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Зоран Алексић је рођен 20.09.1962. године у Челинцу, Република Српска. Општу гимназију и Медицински факултет завршио је у Бања Луци. Као лекар опште праксе је радио у Дому здравља у Челинцу и Служби хитне помоћи од 1989. до 1992. У радном односу на хируршкој клиници КЦ Бања Лука је од 1992. године.

Магистарску тезу „Истраживање хируршког лечења колоректалног карцинома у хитном и редовном оперативном програму" је одбранио 2009. године на Медицинском факултету у Бања Луци. Специјалистички испит из опште хирургије је положио 1996. године на Војномедицинској академији у Београду.

Запослен је као специјалиста опште хирургије на клиници за општу и абдоминалну хирургију КЦ Бања Лука од 1997. год. Шеф катедре за колоректалну хирургију клинике за општу и абдоминалну хирургију КЦ Бања Лука је био у периоду од децембра 2008. до новембра 2009. Посао директора за медицинска питања хирурских грана КЦ Бања Лука је обављао од 2009. до 2013. године. Судски вештак је од 1999. године. Током досадашње хируршке каријере је више пута награђиван.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај индивидуалног хируршког искуства на учесталост дехисценције коло-ректалне анастомозе после предње ресекције ректума код оболелих од ректалног карцинома“

Предмет: Дехисценција коло-ректалних анастомоза (ДКРА) је најтежа компликација у хирургији карцинома ректума, што директно утиче на прогнозу, стопу преживљавања и дужину хоспитализације. Иако постоје многе студије о факторима ризика за ДКРА, нема консензуса за улогу сваког од њих у процесу формирања анастомозе шавном и stapler техником. Већина аутора истиче да је значај системских фактора секундаран, а главну улогу игра хирург и стање болести али без навођења и анализе сваког фактора ризика из категорије оперативне технике појединачно, и њиховог значаја у интеракцији са другим утицајним факторима за настанак ДКРА. Непостојање униформног мишљења о значају и улози хирурга и фактора ризика за настанак ДКРА биле су повод за ово истраживање.

Хипотеза: Индивидуално хируршко искуство и хирург – специфични волумен процедуре у значајној су корелацији са учесталошћу дехисценције коло-ректалне анастомозе и представљају важне предикторе исхода лечења болесника са карциномом ректума.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини за штампу у рецензираном часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

Aleksić Z, Stojadinović I, Živanović-Mačuzić I, Jeremić D, Radunović A, Milenković Z, Stojković A, Simović A, Stanković I, Vulović M. Treatment of subacute osteoporotic vertebral compression fractures with Percutaneous vertebroplasty: A case report. *Vojnosanit Pregl*, 2017; doi: 10.2298/VSP170130037A **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Стратегија хируршког лечења болесника са карциномом ректума (КР) базира на преоперативној процени стадијума болести (пре свега хистолошкој), општем стању болесника и интраоперативној оријентацији о екстензивности процеса. Данас постоји стандард за хируршке процедуре за локализације тумора на интраперитонеалном и екстраперитонеалном сегменту ректума. Континуитет се може успоставити коло-ректалном или коло-аналном анстомозом (зависно од удаљености тумора од аналног руба), ручним или механичком шавом (stapler). Код ниских ресекција ректума најчешће се изводи стаплерска анастомоза. Мета анализа 9 рандомизираних, контролираних студија, објављена 2001 године, закључила је да није било доказане супериорности једне технике над другом, без обзира на ниво анастомозе. Процент дехисценције је био сличан у обе групе (стаплер- 13%, шав- 13,4%) и показује да су шавна и степлер техника подједнако погодне за коло-ректалну анастомозу (КРА). Који ће се тип анастомозе извршити, одлучује индивидуално хируршко искуство и лични избор хирурга. Од када је предња ресекција ректума (ПРР) постала метода избора у лечењу карцинома ректума, од тада је и утицај дехисценције анастомозе на постоперативни морбидитет, морталитет и цену лечења у сталној жижи хирурга. Дехисценција коло-ректалне анастомозе (ДКРА) је најчешћа и најтежа компликација после свих начина реконструкције. Учесталост ДКРА варира у серијама болесника различитих аутора, износи између 3-19%, после елективних операција, а код операција са тоталном мезоректалном ексцизијом (ТМЕ), најчешће је изнад 10-24%. Стопа постоперативног морталитета због ДКРА је и до 22%, што је узрок смрти и до једне трећине умрлих после операције КР.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Дехисценција коло-ректалних и коло-аналних анастомоза, као најделикатнијих анастомоза на дигестивном тракту, потенцијално је најопаснија компликација оперативног лечења болесника са карциномом ректума.

Идентификација болесника са повећаним ризиком за ДКРА је императив за преоперативно формирање стратегије за превенцију ове озбиљне компликације.

Поред систематизације постојећих научних сазнања у области наведеног предмета истраживања, добијени резултати би могли бити од значаја хирурзима у процени фактора ризика и избору начина креирања коло-ректалних анастомоза.

Према доступним подацима, до сада нема објављене клиничке студије која је на овај начин третирала наведени предмет истраживања.

Циљ и хипотезе студије

Циљеви

1. Утврдити резултате исхода лечења до 30 дана постоперативно у обе групе и подгрупама болесника.
2. Идентификовати све присутне факторе ризика за настанак ДКРА и њихову учесталост у обе групе оперисаних болесника.
3. Утврдити јачину различитих хирурга-волумен процедура, као предиктора исхода код болесника после хируршког лечења до 30 дана постоперативно. *Мере исхода:* укупно преживљавање, стопа ДКРА, смртност, дужина хоспитализације. *Факторе ризика:* старост, пол, коморбидитет, стање болести, користити за објашњење разлике.
4. У свакој категорији фактора ризика за ДКРА идентификовати утицајне факторе ризика и утврдити који имају сигнификантну повезаност са дехисценцијом анастомозе. Предложити стратегију у превенцији ових ризика.
5. Комбинацијом утицајних хирург- фактора ризика утврдити групу посебно „high – risk“ болесника са карциномом ректума.

Хипотеза

Индивидуално хируршко искуство и хирург – специфични волумен процедуре у значајној су корелацији са учесталошћу дехисценције коло-ректалне анастомозе и представљају важне предикторе исхода лечења болесника са карциномом ректума.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

За растање колоректалне анастомозе, поред системских и локалних фактора, оперативна техника (технички фактори) има пресудну улогу. Старост, стање болесника и искуство хирурга прихватају се као веома значајни ризик фактори. Оперативна техника се разликује од школе до школе и од хирурга до хирурга у испуњењу основних услова

анастомозирања. Атрауматски рад и педантна оперативна техника имају пресудан значај при креирању сваке КРА где је хирург веома важан прогностички фактор, од чијег рада зависе постоперативни морбидитет, морталитет и укупно преживљавање. Више објављених студија наводе значајне разлике у резултатима лечења карцинома ректума међу хирурзима појединачно, унутар једне установе, као и између установа.

Фактори ризика који се односе на болесника и стање болести, стартна су основа за сваког хирурга од чије процене, одлуке и примењене технике (хирург-специфично искуство мерено годишњим волуменом процедуре) зависи исход лечења. Многе студије разматрају факторе ризика за ДКРА, али нема консензуса за улогу сваког од њих. Већина аутора се слаже да је значај системских фактора секундаран, а да главну улогу игра хирург и локални услови анастомозе, али без навођења и анализе сваког фактора ризика из категорије оперативне технике појединачно, и њиховог значаја у интеракцији са другим утицајним факторима за настанак ДКРА, као најделикатније анастомозе на дигестивном тракту. Непостојање униформног мишљења о значају и улози хирурга и фактора ризика за настанак ДКРА биле су повод за ово истраживање.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање ће бити обављено као клиничка кохортна студија. Формираће се две кохорте: у првој су болесници код којих је, после предње ресекције ректума касичним (отвореним) приступом, коло-ректална анастомоза креирана шавном техником: појединачни, инвертирајући екстрамукозни шавови у једном слоју, споро-ресорптивним концем (Vicryl 2-0; Dexon 2-0; PDS 2-0...) (208 болесника), а другу групу чине болесници код којих је анастомоза креирана механичким шавом, Stapler техником (циркуларни стаплер пречника ILP 29-33мм) (338 болесника). Тип анастомозе и креирање протективне илео-, или трансверсоколостоме (у селективним случајевима), зависили су искључиво од индивидуалне процене и вештине хирурга оператора.

2.7.2. Популација која се истражује

Студијом су обухваћени болесници, оба пола, са карциномом ректума, клиничког стадијума T1-2, N0; T3, N0; или сваки T, N1-2. У истраживање нису укључени болесници у T4 стадијуму болести са локално иресектибилним процесом, локалним рецидивом процеса и са дисеминацијом обољења. У овој серији болесника примарна хемио- и радиотерапија спровођена је индивидуално у складу са одлуком конзилијума. Сви болесници (ASA скорa од 1-4, (American society of anesthesiologist)) су оперисани у општој ендотрахеалној анестезији у периоду од 2007. до 2016. године и праћени су до отпуста у Клиници за општу и абдоминалну хирургију КЦ Бања Лука, Република Српска.

Клинички параметри дехисценције анастомозе дефинисани су појавом гнојног или фекалног садржаја на месту дрена, пелвичног апсцеса, перитонитиса, ректовагинална фистуле или појавом гнојног садржаја рег гесті. У циљу детекције евентуалне дехисценције анастомозе користиће се дигиторектални преглед, аноскопски преглед и рутинска радиографска контрола контрастом, код свих болесника. Анализираће се сви неопходни демографски, епидемиолошки и медицински параметри. Сви наведени подаци налазе се у документацији (Историје болести болесника) у горе наведеној Клиници.

Сви болесници (испитаници), пре оперативног лечења, упознати су са детаљима операције, могућим резултатима лечења и врстом планираних испитивања у постоперативном току, за шта су дали своју писмену сагласност. Протокол истраживања има одобрење Етичког комитета. Такође, поред наведеног одобрења, постоји и потпуна појединачна сагласност свих 18 хирурга који су учествовали у оперативном лечењу болесника из ове студије.

2.7.3. Узорковање

Болесници су распоређени у групе на основу учињене методе креирања коло-ректалне анастомозе. Осамнаест хирурга, који су учествовали у операцијама испитиваних болесника, разврстани су у три групе на основу годишњег волумена процедуре: ниски волумен хирурга (≤ 5), средњи (5 до 10) и висок (>10). Годишњи волумен процедуре хирурга представља број предњих ниских ресекција ректума са ручним и / или механичким шавом током једне календарске године.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле

- Тип анастомозе (Т-Т, L-Т, rouch, ...) шав/степлер
- Број учињених анастомоза на колоректуму годишње, шавном или степлер техником, за сваког ординирајућег хирурга
- Године специјалистичког стажа у општој хирургији
- Локализација карцинома ректума (горња, средња и дистална трећина)
- Клинички стадијум карцинома (TMN)
- Удаљеност доње ивице тумора од аналног руба.

Зависне варијабле

- Број дана у јединици интензивне неге
- Број дана постоперативне хоспитализације до отпуста (шав, степлер)
- Смртност до 30 дана постоперативно
- Компликације зарастања анастомозе за сваку технику посебно (клинички манифесна дехисценција, стеноза, крварење, реоперације, време санације дехисценције)

- Опште компликације (пнеумонија, уринарна инфекција, инфекција CVK, инфекција оперативне ране, DVT, PTE, ...)
- Стање анастомозе после 30 дана (РТ, анускопски, радиолошки).

Збуњујуће варијабле

Стање болести (Локални фактори)

- Друга новооткривена стања у трбушној дупљи (синхрони тумор, адхезије, цревна опструкција, инфекција, пенетрација тумора у суседне органе и ткива...)
- Пол
- Старост болесника
- Индекс телесне масе (Body mass index)
- Губитак на телесној тежини од почетка болести до операције
- Преоперативни коморбидитет (кардиопулмонални, ендокринолошки, неуролошки, нефролошки, хематолошки и друго. Предходна радиотерапија, цитостатици, кортикостероиди, пушење, алкохолизам...)
- ASA скор за сваког болесника
- Метаболички поремећаји (анемија, хипоабуминемија ...)
- Врста анестезије.

Хируршки фактори ризика

- Отсуство или постојање фекалног садржаја у колону
- Контаминација перитонеума и оп. ране фекалним садржајем
- Тип мезоректалне ексцизије (тотална мезоректална ексцизија-TME, парцијална трансекција мезоректума-РТМ)
- Висина анастомозе од аналног руба
- Сегмент колона за реконструкцију (сигма, десценс, трансверсум, колонични пауч)
- Отсуство перитонеума на анастомози
- РН ex tempore налаз ресекционих маргина
- Комплетност ресецираних прстенова код степлер анастомоза
- Протективна стома (colo-, ileo-)
- Врста конца/степлера за анастомозу
- Губитак крви (дате јединице крви током операције)
- Антибиотици, антикоагуланси
- Присуство дрена у оперативном пољу
- Време трајања операције и анестезије.

Код сумње на појаву компликације код свих пацијената је консултован специјалиста надлежне гране медицине, након чега је учињена лабораторијска, рендгенолошка или друга дијагностика по индикацији специјалисте, те је након поновне консултације истог специјалисте апликована ординирана терапија а резултати исте бележени.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Снага студије треба да буде минимално 0,8 а вероватноћа грешке првог типа ($\alpha = 0,05$).

На бази сопствених и међународних (објављених) искустава не очекује се статистички значајна разлика у броју (проценту) дехисценција коло-ректалних анастомоза између две групе (шавна техника - *Stapler* техника) у случају приближно сличног учешћа (дистрибуције) хирурга различитих годишњих волумена процедуре, у обе групе. Стога је прорачун величине узорка базиран на претпостављеној разлици процената дехисценције хирурга са ниским (20% дехисценције: пропорција 0,2) и високим годишњим волуменом процедуре (10% дехисценције: пропорција 0,1), обједињено, обе групе. У овој студији регистрован је знатно већи број операција које су извели хирурзи ниског годишњег волумена па је стога однос броја болесника у групама (*allocation rate*) фиксиран на вредност 0,5. За прорачун величина група коришћен је Fisher exact тест. За снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог реда од $\alpha = 0,05$ минималан број испитаника третираних од стране хирурга са ниским годишњим волуменом износи 335 а у групи коју су оперисали хирурзи са високим годишњим волуменом број испитаника износи 168. Укупан број болесника (546) у овој студији обезбеђује овакву процену. Величина узорка је одређена *software*-ом GPower 3.

2.7.6. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа података биће извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics for Windows ver. 21.

У случају континуираних варијабли, подаци ће бити приказани као средња вредност \pm стандардна девијација (СД). Провера нормалности дистрибуције података вршиће се применом Колмогоров-Смирнов теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између група биће проверавана применом т-теста за независне групе или алтернативно ANOVA анализа.

Поједине варијабле биће представљене у виду фреквенција појединих обележја (категиорија) а статистичка значајност разлика утврдиће се применом χ^2 теста или Mann-Whitney testa и Kruskal-Wallis-ovog testa

Јачина повезаности (корелације) појединих параметара биће утврђена помоћу Пирсонове или Спирманове корелационе анализе. Утицај независних фактора (пол, године старости, коморбидитет итд.) на зависне варијабле (постоперативне компликације, дужина трајања хоспитализације итд) биће процењиван применом бинарне логистичке регресије и мултиплом регресионом анализом.

Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу $p < 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Већину операција извели су хирурзи са ниским и средњим волуменом процедуре. Хирурзи са средњим волуменом постижу резултате сличним хирурзима са високим волуменом. ДКРА је сигнификантно удружена са ниским које су сигнификантно удружене и са протективним стомама. Хирург-специфични волумен, у обе групе испитаника, значајно је повезан са постоперативним исходима. Идентификовано је најмање 10 утицајних хируршких фактора ризика .

2.9. Оквирни садржај дисертације

Дехисценција коло-ректалних анастомоза (ДКРА) је најтежа компликација у хирургији карцинома ректума која директно утиче на прогнозу, стопу преживљавања и дужину хоспитализације. Иако постоје многе студије о факторима ризика за ДКРА, нема консензуса за улогу сваког од њих у процесу формирања анастомозе шавном и stapler техником. Већина аутора истиче да је значај системских фактора секундаран, а главну улогу игра хирург и стање болести. Циљ ове студије је испитати повезаност волумена процедуре за сваког хирурга са краткорочним резултатима, идентификовати и анализирати све утицајне факторе из ове категорије ризика.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Маја Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Анатомија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovanović M, Janjušević N, Mirković D, **Vulović M**, Milev B, Mitrović M, Trifunović B. Giant primary retroperitoneal seminoma: A case report. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(2): 205–207
2. Milev B, Milev B, Kostić Z, Mirković D, Perišić N, Tasić O, Elez M, Radunović A, Jovanović M, Marić P, Daišević S, Prelević, **Vulović M**. Abdominal localization of unicentric form of Castleman disease – A case report. *Vojnosanit Pregl* 2017; doi: 10.2298/VSP150915045M

3. Radunovic A, Kosutic M, **Vulovic M**, Milev B, Janjusevic N, Ivosevic A, Krulj V. Ilizarov method as limb salvage in treating of massive femoral defect after unsuccessful tumor arthroplasty. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73(8): 779–782.
4. Pavlović M, Milošević B, Radovanović D, Cvetković A, Čanović D, Mitrović S, Jovanović M, Spasić M, **Vulović M**, Stojanović B, Jeremić D, Jevđjić J. Malignant fibrous histiocytoma of the right upper leg- a case report. *Vojnosanit Pregl* 2016; doi: 10.2298/VSP160512237P
5. 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 Bohlers angle in population in central Serbia- a radiological study. *Vojnosanit Pregl* 2016; doi: 10.2298/VSP160419209Z.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Хирургија.

5. Научна област чланова комисије

- 1. Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
- 2. Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
- 3. Проф. др Жељко Лаушевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Зорана Алексића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да идентификује и анализира све утицајне факторе из категорије ризика за настанак дехисценције коло-ректалних анастомоза, која је најтежа компликација у хирургији карцинома ректума и која директно утиче на прогнозу, стопу преживљавања и дужину хоспитализације, као и да испита повезаност волумена процедуре за сваког хирурга са настанком ове компликације.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Зорана Алексића бити од великог научног, практичног и клиничког значаја јер ће показати значај индивидуалног хируршког искуства на настанак дехисценције коло-ректалних анастомоза.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Зорана Алексића под називом „**Утицај индивидуалног хируршког искуства на учесталост дехисценције коло-ректалне анастомозе после предње ресекције ректума код оболелих од ректалног карцинома**” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник
-

2. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан
-

3. **Проф. др Жељко Лаушевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан
-

У Крагујевцу, 14.06.2017. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

2. Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

3. Проф. др Жељко Лаушевић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

У Крагујевцу, 14.06.2017. године