

ОБРАЗАЦ 6



**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 25.9.2024. године (број одлуке: IV-03-667/41) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу пацијената са карциномом ректума”, кандидата Александра Ђермановић, студента докторских академских студија факултета медицинских наука у Крагујевцу, за коју је именован ментор Зоран Радовановић, редовни професор Медицинског факултета у Новом Саду за ужу научну област Онкологија и Александар Цветковић, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу пацијената са карциномом ректума
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација је написана на 95 страница, садржи 25 табела, 23 слике, 12 графикона и 230 библиографских јединица. Текст је подељен у 7 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методологија, Резултати и Дискусија. У Уводу је дефинисана епидемиологија и етиологија карцинома ректума, хируршка анатомија ректума и аналног канала, дијагностика, превенција, стејџинг и прогностички фактори као и онколошко лечење карцинома ректума. Главни циљ ове студије је био утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у позитивности циркуферентне ресекционе маргине, интраоперативне перофорације препарата, постоперативних компликација, стопе локалних рецидива, укупног онколошког преживљавања и преживљавања без релапса болести код стандардне абдоминоперинеалне ексцизије у односу на екстралеваторну абдоминоперинеалну ампутацију ректума. На основу ових циљева су дефинисане хипотезе студије. У поглављу Материјал и методе детаљно је описана методологија ове клиничке опсервационе проспективно-ретроспективне студије. Студијска документација је одобрена од стране надлежног Етичког комитета Института за онкологију Војводине.

У истраживање су укључени пунолетни пацијенти са ниским карциномом ректума оперисани у Институту за онкологију Војводине у периоду од 2011. године до 2020. године. Период постоперативног праћења износио је најмање 2 а највише 9 година. Пацијенти ће бити подељени у две групе по 75 пацијената, прва група су пацијенти оперисани стандардном абдоминоперинеалном ексцизијом ректума, док друга група подразумева пацијенте оперисане екстралеваторном абдоминоперинеалном ексцизијом због ниског карцинома ректума. Болесници су одабрани методом случајног избора из базе информационог система Института за онкологију Војводине. Резултати истраживања су детаљно приказани у свим аспектима. Утврђено је да екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија ректума код ниског карцинома има статистички значајније мање позитивних циркуферентних маргина, интраоперативних перфорација препарата и локалних рецидива у односу на конвенцијалну ампултацију ректума. У поглављу Дискусија су детаљно анализирани добијени резултати и компарирани са подацима других аутора из литературе. Литература је одабрана темељно, а референце су наведене на адекватан начин. У делу Закључак потврђене су хипотезе студије и формулисани адекватни закључци.

1.3.Опис предмета истраживања(до 500 карактера):

Предмет истраживања ове докторске тезе су значај екстралеваторне ампултације ректума (ЕЛАПЕ) као хируршке технике у односу на конвенцијалну ампултацију ректума код пацијената оболелих од ниског карцинома ректума. Карцином дисталног ректума захтева са хируршког аспекта ампултацију ректума, која је сама по себи веома захтевна, а код локално узнатредовалих карцинома ректума често доводи до интраоперативне перфорације препарата, позитивне циркуферентне ресекционе маргине и Р1 интраоперативног статуса који су лоши прогностички фактори за рани локални релапс болести. Стандардна ампултација ректума подразумева абдоминоперинеалну ексцизију по *Miles-и*. Прва абдоминоперинеална ампултација ректума урађена је 1884. године. Наредном великом историјском значају у развоју ректалне хирургије је допринео *Bill Heald* 1982. године увођењем тоталне мезоректалне ексцизије која је значајно утицала на напредак хирургије ректума у виду прецизније оперативне технике и бољих онколошких резултата. Почетком 21. века екстралеваторна абдоминоперинеална ексцизија као техника је промовисана и популаризована од стране проф. Т. Холм Универзитета у Каролинској, Шведска, и усвојена је углавном у Западној Европи и Азији. Увођење ЕЛАПЕ хируршке технике представља новину у хируршком приступу након скоро једног века стандардне Мајлсове процедуре. Након едукације у Шведској од стране хирурга са Клинике за хируршку онкологију ЕЛАПЕ се од 2011. године примењује као стандардна оперативна техника у Институту за онкологију Војводине. Увођење екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије у „Jack-knife“ (проне) позицији постигло се добијање ниже стопе рецидива, смањење интраоперативне перфорације препарата ректума, мању стопу позитивне циркуферентне маргине, боље укупно онколошко преживљавање (ОС) и преживљавање без релапса болести. Хируршка 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 леваторних мишића јер омогућује радикалнији приступ и бољи онколошки резултат. 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 хируршком лечењу ниског и узнатредовалог карцинома ректума. До сада објављене студије ван Србије и региона су показале боље онколошке исходе у поређењу са стандардном абдоминоперинеалном ексцизијом.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Анализом докторске дисертације утврђено је да је већина полазних хипотеза овог истраживања испуњена. Доказано је да прогностички фактори директно везани за хируршку технику,

интраоперативна перфорација препарата, позитивна циркуферентна ресекциона маргина и локални рецидив су статистички значајно чешће верификовани у групи пацијената оперисаних стандардном абдоминоперинеалном ексцизијом. Главни параметри везани за саму хируршку технику указали су да је ЕЛАПЕ хируршка техника супериорнија од конвенционалне ампутације ректума. Анализом постоперативних компликација, укупног преживљавања и преживљавања без релапса болести није указало на статистички значајну разлику између наведених оперативних техника.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

У докторској дисертацији су у поглављу Материјал и методе детаљно и јасно описане све примењене методе истраживања, које су усаглашене са постављеним циљевима и хипотезама. Подаци су прикупљени анамнестички, увидом у медицинску документацију пацијената и увидом у историју лечења и постоперативно амбулантним праћењем користећи информациони систем Института за онкологију Војводине – БИРПИС, делом проспективно, делом ретроспективно. Регистровани подаци обухватају: пол, старост пацијента, АСА скор, присуство коморбидитета пацијента, преоперативи Т стадијум, преоперативи Н стадијум, примену неoadјувантне терапије, присуство и одсуство локалне инфилтрације суседних органа, присуство или одсуство ранијих операција, врста операције (пацијенти су подељени у две групе према врсти изведене хируршке технике, ЕЛАПЕ и АПЕ), датум операције, ресекција или презервација врха кокцигелане кости код пацијента оперисаних ЕЛАПЕ хируршком техником, дужина операције мерена у минутима, реконструкција пода мале карлице након ЕЛАПЕ хируршке оперативне процедуре, ране компликације, дужина хоспитализације мерена у данима, патолошки Т стадијум, патолошки Н стадијум, укупан број одстрањених лимфних нодуса, број метастатски измењених лимфних нодуса, градус тумора, присуство или одсуство интраоперативне перфорације препарата ректума, присуство или одсуство позитивне циркуферентне ресекционе маргине, постоперативни стадијум болести, касне компликације, присуство или одсуство локалног рецидива, релапс болести у виду метастаза, укупно преживљавање у месецима и преживљавање без релапса болести у месецима. Прикупљени подаци унесени су делом проспективно, делом ретроспективно у формирану базу података у SPSS верзији 21.0 (*Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA*). У раду су се користиле методе дескриптивне и аналитичке статистике. Од метода дескриптивне статистике користиле су 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 коришћене су методе за процену значајности разлике и то: Студентов (*Student*) t-тест за везанеу зорке, нумеричка једнофакторска анализа варијансе (*ANOVA*). Од непараметријских тестова за процену разлике међу групама коришћена су хи квадрат, Фишеров (*Fisher*) и Крускал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест. Анализа фактора ризика за настанак релапса и смрти као последица релапса након перације колоректалног карцинома рађена је мултиваријантном Кокс пропорционалном регресионом анализом. За статистичку обраду података коришћен је програмски пакет SPSS верзија 21.0 (*Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA*). Статистички значајна разлика постоји уколико је р вредност мања од 0,05. Обрада и презентација података (табеле и графикони) су урађени у софтверском пакету Мајкрософт офис (*MS Word, Excel, Power Point 2010*).

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Детаљном анализом докторске дисертације може се закључити да су испуњени скоро сви циљеви истраживања. Лоши прогностички фактори за релапс болести и преживљавање као што су виши постоперативни Т стадијум и виши стадијум болести су у нашем истраживању указали да су се статистички значајније јављали у групи пацијената оперисаних ЕЛАПЕ техником. Мултиваријантна Кокс регресиона анализа је показала да су баш наведени фактори ризика значајни предиктори краћег укупног преживљавања и преживљавања без релапса болести. Са друге стране, прогностички фактори директно везани за хируршку технику (интраоперативна перфорација препарата, позитивна циркуферентна ресекциона маргина и локални рецидив) су

статистички значајно чешће верификовани у групи пацијената оперисаних стандардном абдоминоперинеалном ексцизијом. Главни параметри везани за саму хируршку технику указали су да је ЕЛАПЕ хируршка техника супериорнија од конвенционалне ампутације ректума. Укупно преживљавање и преживљавање без релапса болести није указало на статистички значајну разлику између наведених оперативних техника, али када будемо имали податке за униформно петогодишње праћење за сваког укљученог пацијента резултати ће бити релевантнији.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Најзначајнији добијени резултати у овој студији су следећи: Екстралеваторна абдоминоперинеална ампутација ректума статистички значајније има мање позитивних циркумферентних ресекционих маргина, број интраоперативних перфорација препарата ректума и стопу локалних рецидива у односу на стандардну абдоминоперинеалну ексцизију. Екстралеваторна и стандардна абдоминоперинеална ексцизија ректума имају сличну учесталост постоперативних хируршких компликација. Нисмо доказали боље укупно онколошко преживљавање и преживљавање без релапса болести код пацијената оперисаних екстралеваторном абдоминоперинеалном ексцизијом у односу на стандардну абдоминоперинеалну ексцизију.

- **Đermanović A, Radovanović Z, Lukić D, Đurić M, 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. doi: 10.17159/2078-5151/2021/v59n4a3418. M23

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Докторска дисертација кандидата Александра Ђермановић под називом „Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хируршком лечењу пацијената са карциномом ректума“ представља резултат оригиналног научног рада.

Извештај о плагијаризму показао је минималан степен преклапања и то искључиво на местима која су била неопходна, односно, као последица навођења имена институција, афилијација, чланова комисије, методологије која је слична методологији у сличним истраживањима, општих стручних имена, фаза и података, као и библиографских података о коришћеној литератури. У свим осталим деловима научно-истраживачког рада није присутна никаква врста плагијаризма, што је и потврдио софтвер за проверу докторске дисертације на плагијаризам. Према свему наведеном, спроведено истраживање представља оригиналан докторски пројекат и резултат је рада докторанта Александра Ђермановића.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

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

¹Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

циркумферентне ресекционе маргине и Р1 интраоперативног статуса који су лоши прогностички фактори за рани релативне болести. Екстралеваторна абдоминоперинеална 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.

Ова студија представља прво истраживање у Србији на тему улоге екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хирушком лечењу пацијената са карциномом ректума.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Завршена докторска дисертација кандидата Александра Ђермановић под називом „Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хирушком лечењу пацијената са карциномом ректума“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације. Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану ове докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актима Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

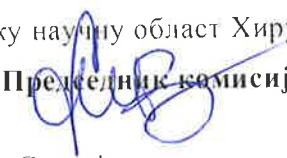
2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Значај екстралеваторне абдоминоперинеалне ексцизије (ЕЛАПЕ) у хирушком лечењу пацијената са карциномом ректума“, кандидата Александра Ђермановић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

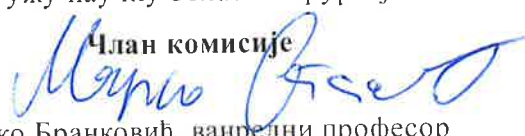
Бојан Стојановић, ванредни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

за ужу научну област Хирургија


Председник комисије

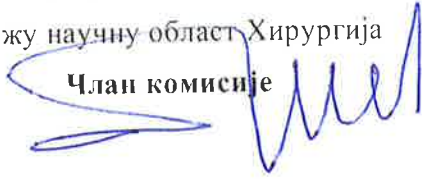
Марко Спасић, ванредни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

за ужу научну област Хирургија


Члан комисије

Бранко Бранковић, ванредни професор
Медицински факултет Универзитета у Нишу

за ужу научну област Хирургија


Члан комисије