

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2022. godine, broj 11/IV-3/3-DJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Značaj preoperativnih i intraoperativnih faktora u donošenju odluke o tipu rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta nakon resekcije kolorektalnog karcinoma“**

kandidata dr Damira Jašarovića, zaposlenog u Kliničko bolničkom centru Zemun u Beogradu. Mentor je Prof. Dr Dragoš Stojanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Dragan Radovanović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof Dr Dejan Stevanović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. Dr Mlađan Protić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Damira Jašarovića napisana je na ukupno 68 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 22 tabele i 12 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je to kolorektalni karcinom i koje su njegove epidemiološke karakteristike, faktori rizika i mere prevencije za razvoj kolorektalnog karcinoma. Detaljno su opisani etiopatogeneza kolorektalnog karcinoma, klinička slika, dijagnostika i stadiranje kolorektalnog karcinoma. U potpoglavlju o lečenju kolorektalnog karcinoma je opisano endoskopsko i hirurško lečenje kolorektalnog karcinoma. U okviru hirurškog lečenja su pored istorijskog osvrta na razvoj kolorektalne hirurgije, opisani modaliteti lečenja u odnosu na

lokalizaciju tumora i u odnosu na primenu tradicionalnih i savremenih operativnih tehnika, kao što su laparoskopska metoda i primena robotike u kolorektalnoj hirurgiji. Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za anastomoze u kolorektalnoj hirurgiji, sa opisom tipova anastomoza i mogućim komplikacijama kolorektalnih anastomoza.

Pored operativnih metoda lečenja, u uvodu su opisani savremeni pristupi u hemioradioterapiji, sistemskoj i biološkoj terapiji.

U poslednjem potpoglavlju uvoda su opisani aspekti izmene kvaliteta života osoba obolelih od kolorektalnog karcinoma i prognoza i mogući ishodi lečenja.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja sociodemografskih karakteristika pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i njihovih preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih karakteristika povezanih sa pojmom popuštanja anastomoze. Cilj rada je takođe da se utvrde faktori koji su pojedinačno ili udruženo značajno povezani sa pojmom popuštanja anastomoze, odnosno da se identificuje tip anastomoze sa najmanjom učestalošću komplikacija.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila četvorogodišnji uzorak pacijenata koji su operativno lečeni na Klinici za hirurgiju Kliničko bolničkog centra Zemun. Detaljno je opisan način i kriterijumi za izbor pacijenata i taksativno navedeni preoperativne, intraoperativne i postoperativne karakteristike i karakteristike koji su analizirane u postupku identifikovanja faktora koji dovode do pojave popuštanja anastomoze. Metodološki su jasno opisane operativne tehnike, koje su primenjene kod različitih lokalizacija kolorektalnog karcinoma. Za analizu karakteristika ispitanika korišćene su deskriptivne statističke metode i komparativne parametrijske i neparametrijske metode. Za procenu prediktorske vrednosti varijabli korišćen je model logističke regresije sa ishodnom varijablom „popuštanje anastomoze“. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena literatura sadrži spisak od 190 referenci.

## B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iTenticate kojim je izvršena provera originalnosti ove doktorske disertacije, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 11%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je pretežno citata, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

## C) Kratak opis postignutih rezultata

Analiza demografskih karakteristika pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je pokazala značajniju zastupljenost pacijenata starije dobi. Maligni tumor je na ukupnom uzorku značajno češće bio lokalizovan na distalnim partijama creva, i to na rektumu. Kod mlađih pacijenata primarni tumor je bio značajno manje zapremine nego kod starijih pacijenata. Statistički značajna razlika je postojala i u učestalosti histološkog gradusa tumora u odnosu na starosne kategorije pacijenata i to u korist G1 kod mlađih u odnosu na starije. Analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su u grupi mlađih pacijenata značajno češće dijagnostikovani dobro diferentovani tumori (2,2), a značajno ređe slabo diferentovani tumori (-1,9) nego u grupi pacijenata starije životne dobi. Razlika u učestalosti srednje diferentovanih tumora nije postojala. Analiza preoperativnih parametara je pokazala da su pacijenti kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu imali značajno više vrednosti serumskih albumina i hemoglobina i značajno ređe su primali transfuziju pune krvi nego pacijenti kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan na proksimalnijim partijama kolona. Kod pacijenata kod kojih je primarna lokalizacija tumora bila na rektumu i rektosigmoidnom kolonu značajno češće je rađena staplerska, a kod pacijenata sa primarnom lokalizacijom tumora na proksimalnim partijama kolona češće manuelna anastomoza, a veličina tumora je bila značajno manja u odnosu na veličinu tumora drugih primarnih lokalizacija. Pojava popuštanja anastomoze nakon operacije kolorektalnih karcinoma je bila prisutna kod 9,8% pacijenata. Popuštanje anastomoze značajno češće je dolazilo kod pacijenata kod kojih je rađena multiorganska resekcija, a u njihovom postoperativnom toku je značajno kasnije bila uspostavljena peristaltika i peroralni unos. Kod pacijenata kod kojih je primarni tumor bio lokalizovan u rektosigmoidnoj regiji postojala je

razlika učestalosti različitih histoloških gradusa tumora u korist popuštanja anastomoze kod tumora viših gradusa ( $p=0.006$ ), a analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su slabodiferentovani tumori bili češći u grupi pacijenata sa popuštanjem anastomoze (2,9). Kod pacijenata sa primarnim tumorom u proksimalnim partijama kolona popuštanje anastomoze je češće registrovano kod pacijenata kod kojih je otkriveno prisustvo udaljenih metastaza.

Za ispitivanje prediktorske sposobnosti ispitivanih varijabli da predvidi pojavu popuštanja anastomoze kod operisanih pacijenata korišćen je model logističke regresije sa zavisnom varijablom „popuštanje anastomoze“. Primenjen na celokupan uzorak, model sa svim prediktorima je bio statistički značajan ( $p<0.005$ ) i pravilno je klasifikovao 92,2% pacijenata, uz pozitivnu prediktivnu vrednost od 80% i negativnu prediktivnu vrednost od 92,6%. Značajnu prediktorsknu vrednost su imali učinjena multiorganska resekcija, koja je četiri puta povećavala verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 47%. Primenjen na uzorak pacijenata sa primarnim tumorom u rektosigmoidnoj regiji, model je takođe bio statistički značajan ( $p=0.001$ ) i pravilno je klasifikovao 91,3% ispitanih, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 75% i negativnom prediktivnom vrednošću od 92%. Svaki gradus slabije diferentovanosti primarnog tumora četiri puta je povećavao verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 86%.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

U ispitivanom uzorku je značajno više pacijenata bilo u starijem životnom dobu ( $>56$  godina) i to 90,2% ( $p < 0.0005$ ), što je u skladu sa incidentom javljanja kolorektalnog karcinoma u svetu. Većina pacijenata sa sporadičnim karcinomom je starija od 50 godina, pri čemu je 75% pacijenata sa karcinomom rektuma i 80% pacijenata sa karcinomom kolona u vreme postavljanja dijagnoze starije od 60 godina (Dekker i sar., 2021.). Kod mlađih pacijenata primarni tumor je bio značajno manje zapremine nego kod starijih pacijenata. Razlika je postojala i u učestalosti histološkog gradusa tumora. Analiza standardizovanih rezidualnih vrednosti je pokazala da su u grupi mlađih pacijenata značajno češće dijagnostikovani dobro diferentovani tumori, a značajno ređe slabo diferentovani tumori, nego u grupi pacijenata starije životne dobi. Razlika u učestalosti srednje diferentovanih tumora nije postojala. Poznavanje faktora rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma izuzetno je značajno za smanjenje incidence na svetskom nivou. Kolorektalni karcinom je multifaktorska bolest u

kojoj se međusobno prepliću somatska genetika, epigenetika, ishrana, način života i faktori okoline (Carethers, 2011.; Rex i sar., 2017.).

Komplikacije anastomoze predstavljaju najznačajnije komplikacije kolorektalne hirurgije. Obuhvataju širok spektar kliničkih manifestacija, od krvarenja i striktura do dehiscencije i peritonitisa. Dehiscencija anastomoze je po život opasna komplikacija koja se u kolorektalnoj hirurgiji javlja sa učestalošću od 1 do 19% (Ahlenstiel i sar., 2014.). U zavisnosti od mesta kreiranja anastomoze incidenca se menja. U ispitivanoj grupi pacijenata je postoperativno došlo do dehiscencije anastomoze kod 9,8% ispitanika.

Kod pacijenata kod kojih je došlo do popuštanja anastomoze, značajno češće je rađena multiorganska resekcija i kasnije je uspostavljena peristaltika i nesmetan peroralni unos i značajno duže su bili hospitalizovani nego pacijenti bez popuštanja anastomoze. Ovo se može objasniti činjenicom da je proces zarastanja organa gastrointestinalnog trakta određen njihovom građom. Postoperativno se oštećeni delovi mukoze reparišu migracijom i hiperplazijom epitelnih ćelija pri čemu se defekt pokriva i obnavlja se intraluminalna barijera prema infektivnom crevnom sadržaju. Pravilna apozicija mukoze omogućava njenu zarastanje unutar tri dana. Submukoza je najznačajniji sloj koji najviše doprinosi čvrstoći formirane anastomoze gastrointestinalnog trakta (Rahbari i sar., 2010.; Dekker i sar., 2011.; Sciuto i sar., 2018.).

Učinjena multiorganska resekcija, kao i svaki gradus slabije diferentovanosti tumora četiri puta su povećavali verovatnoću popuštanja anastomoze, a svaki dan odlaganja peroralnog unosa povećavao je verovatnoću popuštanja anastomoze za 47%. Istraživanja su pokazala da je visok stepen histopatološkog gradusa kolorektalnog karcinoma značajno povezan sa limfnom invazijom (McDermott i sar., 2015.; Gray i sar., 2021.), što može da ukaže na povezanost visokog gradusa sa pojmom popuštanja anastomoze u ispitivanom uzorku. Gray i sar. 2021. izdvajaju biomarkere ishemičnog metabolizma, markere inflamacije (CRP) i prisustvo bakterija merenih u krvi i peritonealnoj tečnosti, ali i mogućnostima da se isti detektuju u perianastomotičnom tkivu (perianastomotički senzor), što smatra značajnim izazovom u biomedicinskoj tehnologiji. Imajući u vidu veliki broj epigenetskih, genetskih i drugih eksternih faktora, on ističe da je personalizovan pristup u lečenju kolorektalnog karcinoma jedan od rešenja za buduću prevenciju komplikacija u kolorektalnoj hirurgiji. U ispitivanom uzorku, prediktivni faktori nisu bili povezani sa intraoperativnim tehnikama i vrstom primenjene anastomoze. Oni se u opštem uzorku sa popuštanjem anastomoze najvećim delom poklapaju sa zaključcima iz revijalnih pregleda povezanih sa prirodom tumora, što se odnosi na potrebu izvođenja složenog operativnog zahvata koji obuhvata

multiorgansku resekciju. U uzorku pacijenata sa primarnom lokalizacijom u rektosigmoidnoj regiji, nizak stepen diferencijacije tumora je dovodio do višestruke verovatnoće popuštanja anastomoze.

#### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. *Jasarovic Damir*, Stojanovic D, Mitrovic N, Stevanovic D. Anastomotic leak after colorectal cancer surgery - risk factors in 21th century. J BUON. 2020 Sep-Oct;25(5):2199-2204.
2. *Jasarovic Damir*, Stojanovic D, Mitrovic N, Stevanovic D, Lazić A. Difference in predictors of anastomotic leakage depending on the level of anastomosis after colorectal cancer surgery. ACTA CLIN CROAT 202;60(3):341-346.

#### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Značaj preoperativnih i intraoperativnih faktora u donošenju odluke o tipu rekonstrukcije intestinalnog kontinuiteta nakon resekcije kolorektalnog karcinoma“ dr. Damira Jašarovića, predstavlja originalni naučni doprinos u pogledu identifikacije prediktora za donošenje odluke o operativnom lečenju kolorektalnog karcinoma i načina rekonstrukcije radi obezbeđenja intestinalnog kontinuiteta. Za sve lokalizacije primarnog tumora, nezavisno od operativne rekonstruktivne tehnike, snažnu predikciju za pojavu popuštanja anastomoze ima multiorganska resekcija, a takođe i odlaganje peroralnog unosa. Slabo diferentovani maligni tumor je dovodio do višestruke verovatnoće za pojavu popuštanja anastomoze u rektosigmoidnoj regiji.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr. Damira Jašarovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 21.03.2022.g.

Članovi Komisije:

Prof. Dr Dragan Radovanović

---

Mentor:

Prof. Dr Dragoš Stojanović

---

Prof Dr Dejan Stevanović

---

Prof. Dr Mlađan Protić

---