

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		25.04.2019.	
Број:	05	Број:	5339-1

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-106/28, од 19.02.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Александра Ороза под називом:

**„Валидност минимално инвазивних дијагностичких процедура туморских промена
пљувачних жлезда: *Core needle biopsy*“**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Ружица Козомара**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Максилофацијална хирургија, председник
2. **Проф. др Ирена Танасковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан
3. **Проф. др Љубица Живић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Оториноларингологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Александар Ороз је рођен у Сарајеву 1967. године где је стекао основно и средње образовање. Основне студије стоматологије уписао је 1987/88. на Стоматолошком факултету у Сарајеву, а 1994. године дипломирао је на Стоматолошком факултету у Београду. Специјализацију из Максилофацијалне хирургије уписао је на истом факултетут 1996/97. коју је успешно завршио 2001. године. Од децембра 2001. године ради на одељењу за Максилофацијалну и Оралну хирургију ЗЦ Свети Лука у Смедереву, потом 2005. године прелази у КБЦ Земун на Одељење за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију где ради до данас. Докторске академске студије завршио је на Медицинском факултету у Крагујевцу, смер Експериментална клиничка хирургија са одличним успехом где припрема и одбрану докторске дисертације. Титулу примаријуса стекао је 2010. године. Основне студије медицине завршио на медицинском факултету у Новом Саду 2013. године. Ради на месту начелника службе Клинике за хирургију КБЦ Земун.

Објавио је више радова на домаћим и међународним скуповима као и у националним и интернационалним стручним часописима. Професионално је ангажован као ментор за лекаре на специјализацији стоматолошких дисциплина као и лекара на специјализацији оториноларингологије са максилофацијалном хирургијом. Говори енглески језик.

2.2 Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: Валидност минимално инвазивних дијагностичких процедура туморских промена пљувачних жлезда: *Core needle biopsy*

Предмет: Испитивање валидности минимално инвазивних дијагностичких процедура - *Core needle biopsy* у дијагностици туморских промена пљувачних жлезда.

Хипотезе:

1. Биопсија шупљом иглом је високо специфична и сензитивна дијагностичка метода у дијагностиковању тумора доушне и подвиличне ложе.
2. Хистопатолошки налаз типа лезије из материјала који је добијен уз помоћ биопсије шупљом иглом у дијагностиковању тумора главе и врата корелира са хистопатолошким налазом добијеним након екстирпационе биопсије лезије.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, др **Александар Ороз** је објавио рад у целини у часопису категорије **M23**, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Oroz A**, Bokun Z, Antonijevic Dj, Jevdjić J. The determination of the specificity, sensitivity and accuracy of core needle biopsy in diagnosis of parotid and submandibular salivary glands tumors *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi: 10.2298/VSP170320001O. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Туморске масе главе и врата различите су етиологије. Код деце и адолесцената, најчешће су у питању инфективне болести праћене лимфаденопатијом на врату, као и бенигни израштаји, док код старијих пацијената постоји већа вероватноћа да је у питању малигна болест. Лимфоми и метастазе сквамозелуларних карцинома најчешћи су малигнитети ове регије. Пацијенти са туморским масама на врату могу се поделити у две групе: на пацијенте са већ доказаним малигнитетом код којих је највероватније у питању метастатски процес, као и на пацијенте који имају новонастали тумор врата. Приликом

дијагностиковања промена у паротидној регији примењују се радиолошке процедуре (ултразвук, компјутеризована томографија и магнетна резонанца), лабораторијске и микробиолошке анализе, али је за дефинитивну дијагностику неопходна патохистолошка верификација. Прецизна дијагностика уз што мање нарушавање ткива неопходна је јер за многа ненеопластична и неопластична обољења (као што су лимфоми) хируршко лечење није метод избора. Такође, код бенигнух лезија, као што је Вартинов тумор, могуће је након прецизне хистопатолошке верификације учинити најмање инвазивно хируршко одстрањивање- екстракапсуларну дисекцију. Преоперативно испитивање лезија пљувачних жлезди треба да омогући планирање адекватних терапијских процедура, а у случају потребе за хируршком интервенцијом врсту и обим хируршке интервенције. У том смислу, могућност диференцирања бенигну од малигну тумора је од пресудне важности, а осим тога податак о врсти тумора додатно олакшава избор исправне процедуре лечења.

Биопсија је помоћна дијагностичка процедура која подразумева узимање ткивних узорака за потребе патохистолошке анализе. Биопсија треба да омогући клиничару да донесе одлуку о адекватном третману лезија паротидне ложе и субмандибуларне регије. Након иницијалне визуелизације тумора уз помоћ ултразвука, компјутеризоване томографије или магнетне резонанце користи се биопсија како би се диференцирале неопластичне лезије (које се обично третирају хируршки) од ненеопластичних лезија (које се санирају конзервативно). Осим тога, биопсија служи да се направи разлика између бенигнух и малигнух неоплазми од чега зависи инвазивност хируршке процедуре. Показано је да отворена вратна биопсија која се спроводи пре хируршког захвата повећава степен рецидива и локалних метастаза у односу на случајеве када код пацијената није вршена биопсија или када се она изврши током хируршког захвата. Ови налази су довели до тога се приступ у коме се отворена биопсија рутински користи за дијагнозу тумора пљувачних жлезди, напусти и усмерило истраживаче на откривање преоперативних дијагностичких техника које минимизирају могућност дисеминације тумора и руптуре капсуле тумора.

Биопсија треба да омогући прецизну дијагнозу, а сам поступак биопсије може бити:

1. Инцизиона биопсија
2. Екцизиона биопсија
3. *Ex tempore* биопсија

4. Биопсија циркуларним ножем – „*punch*“ биопсија
5. Фина аспирациона биопсија
6. Биопсија шупљом иглом

2.5. Значај и циљеви истраживања

Значај истраживања огледа се у тестирању валидности минимално инвазивних дијагностичких процедура у постављању дефинитивне дијагнозе туморских промена плувачних жлезда и омогућавање избора најоптималније терапијске опције, уз минималну деструкцију ткива и најповољнији могући исход за пацијента.

Имајући у виду све неистражене аспекте употребе биопсије шупљом иглом у региону главе и врата циљеви студије би били да се утврди:

- а) Прецизност биопсије шупљом иглом у дијагностиковању израштаја у паротидној регији и подвиличној регији.
- б) Сензитивност методе у диференцијацији малигних и бенигних лезија и ненеопластичних израсталина.
- в) Удео малигних и бенигних лезија у односу на локализацију и хистопатолошки тип лезије.
- г) Да се упореди хистопатолошки налаз добијен биопсијом шупљом иглом и екстирпационом биопсијом.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Развој биопсије шупљом иглом датира са почетка 90-их година 20. века, као одговор на „златни стандард“ у хирургији, тј. ексцизиону биопсију и цитолошку пункцију патолошки измењеног ткива. Ексцизиона биопсија скупа, инвазивна метода, односно у исто време и куративна хирургија малигнитета, за чије извођење је потребно ангажовање великог броја здравствених радника, опреме, као и хоспитализа пацијената. Хируршка интервенција проузрокује стрес, површинске и дубоке ожиљке након ексцизије, који могу отежавати даље радиографско праћење пацијената. Недостатци цитолошке дијагностике су субјективност, висок проценат неодговарајућих узорака ткива за анализу, немогућност

понављања анализе и разликовања инвазивних од неинвазивних лезија. Због свега наведеног биопсија шупљом иглом се развила као метод превазилажења свих поменутих недостатака. Превентивно се користила у дијагностици малигнитета и патолошких промена у онкологији дојке, али данас има широку примену готово у свим патолошки измењенима ткивима и код сумња на малигните тироидне жлезде, простате, јетре, плућа, бубрега, лимфних жлезда, великих пљувачних жлезда – паротидне и подвличне. Биопсија шупљом иглом омогућава диференцирање малигну од бенигну промену, рано откривање малигну промену, те правовременим лечењем повећава се и степен преживљавања пацијената. Такође, добијени узорци ткива биопсијом шупљом иглом се могу анализирати имунохистохемијски што омогућава детаљније одређивање врсте тумора и одређивање рецепторског статуса. У поређењу са цитолошком биопсијом ткива и фином аспирационом биопсијом, када се не може добити адекватан узорак ткива, што се дешава у 10-15% случајева, било због структуре и конзистенције саме промене или њене анатомске локализације, како би се поставила прецизна дијагноза, биопсија шупљом иглом омогућава узимање веће количине ткива за детаљнију патохистолошку анализу, чиме се уједно избегава, до успостављања дефинитивне дијагнозе, агресивни хирушки захват.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Проспективна клиничка студија ће бити спроведена у Служби оториноларингологије са максилофацијалном хирургијом Клиничко-болничког центра „Земун“.

2.7.2. Популација која се истражује

Студија би обухватила 100 пацијената са обољењем паротидне жлезде и 100 пацијената са обољењима субмандибуларне жлезде. У студију би били укључени пацијенти оба пола којима је пре хоспитализације клиничким и радиолошким (ултразвучним) прегледом констатована туморска маса у паротидној или субмандибуларној регији.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени пацијенти који испуњавају следеће критеријуме:

- а) Старосна доб од 18 до 80 година.
- б) Клинички и радиолошки верификована туморска маса у паротидној и субмандибуларној регији.
- в) Одсуство акутног инфективног синдрома.
- г) Одсуство хематолошког обољења.

Из студије би били искључени пацијенти који се не би одазивали на контролне прегледе.

Биопсија шупљом иглом би се изводила код пацијената ако су испуњени следећи услови:

- а) Туморска маса у паротидној или субмандибуларној регији ултразвучно је верификована као већа од 2 cm.
- б) Туморска маса у паротидној регији није у непосредној близини великих крвних судова врата.
- в) Туморска маса се не налази у дубоком режњу паротидне лезде.

2.7.4. Варијабле

Патохистолошку верификацију материјала узетог биопсијом би се вршила у Служби клиничке патологије КБЦ „Земун“. Биопсија шупљом иглом би се обављала након давања локалног анестетика (1% *Xylocain*) који би се давао поткожно инсулинском иглом са минималном траумом ткива. Добијени узорак би се стављао у формалински раствор и слао Служби клиничке патологије КБЦ „Земун“ на хистопатолошку анализу.

У зависности од хистопатолошког налаза који се добије *Core* биопсијом пацијент би био подвргнут хируршком захвату који би укључивао ресекцију и екстирпацију промене. Патолог би правио дијагнозу испитујући хистолошке препарате обојене хематоксилин еозином добијених биопсијом шупљом иглом, а овај налаз би се упоређивао са патохистолошким налазом добијеним након патохистолошке анализе екстирпираниог тумора. Били би праћени објективни и субјективни параметри постоперативног опоравка: дани хоспитализације, повратак уобичајеним активностима, постоперативно крварење, оток, пареза фацијалног нерва и јачина бола. У случајевима постојања великих дифузних В ћелијских лимфома или ситноћелијских лимфоцитних лимфома (дијагноза је касније

потврђена имунохистохемијом) само би био вршен опис хистолошког препарата.

Резултати ће бити представљени као процентуална заступљеност малигнух тумора, бенигнух тумора и инфламаторних лезија у испитиваној регији. Такође ће се у оквиру сваке групе приказавати процентуална заступљеност хистопатолошког типа лезије. Резултати *Core needle* биопсије ће бити представљени, у односу на дефинитивну патохистолошку дијагнозу хируршки екстирпираног тумора, као:

- А) Тачно позитивни
- Б) Тачно негативни
- В) Лажно позитивни
- Г) Лажно негативни

На основу добијених резултата ће се израчунати

- А) Сензитивност
- Б) Специфичност процедуре

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Снага студије је израчуната на основу података о величини тумора процењеној двома различитим техникама биопсије публикованих у студији сличног дизајна (16). Студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.8 за *Student's t* тест (два зависна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између две групе, утврђен је довољан број испитаника и он износи 150 за паротидну и 150 за субмандибуларну пљувачну жлезду. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student's t* тест за два зависна узорка) између две методе биопсије на истој групи испитаника, са снагом студије $\geq 80\%$.

2.7.6. Статистичка анализа података

Статистичка анализа ће се обавити уз помоћ програмског пакета SPSS 20 и укључиће дескриптивне и аналитичке методе. Од дескриптивних метода користиће се графичко и табеларно приказивање, аритметичка средина и стандардна девијација. Нормалност дистрибуције података ће бити проверена помоћу Kolmogorov-Smirnov теста. У зависности

од нормалности расподеле од аналитичких метода користиће се параметарски тестови (т-тест и једнофакторска анализа варијансе (ANOVA)) и непараметарски тестови (Ні квадрат и *Mann – Whitney*тест). Ні квадрат ће се користити за поређење учесталости анализираних параметара између посматраних група као и за поређење разлика у учесталости унутар једне групе, т-тест ће се користити за поређење између две групе нумеричких података, а једнофакторска анализа варијансе за упоређивање нумеричких вредности посматраних параметара између више група. За нумеричка обележја која се понашају по типу расподеле различите од нормале користиће се Mann-Whitney тест. Статистичка значајност ће се утврђивати за $p < 0,05$. Статистички ниво значајности добијених резултата тумачен је на нивоу сигурности од 95% и 99%, односно вероватноће грешке од $p < 0.05$ и $p < 0.01$

2.8 Очекивани резултат докторске дисертације

Од резултата планираних истраживања се очекује да дају ближи увид у прецизност биопсије шупљом иглом као дијагностичке процедуре у лечењу тумора максилофацијалне регије. Истовремено, добијени резултати би указали на сензитивност, специфичност и тачност ове биопсије код тумефаката у паротидној и субмандибуларној регији. На овај начин би се потврдила оправданост употребе ове дијагностичке процедуре у свакодневној клиничкој пракси и у оним случајевима када стандардне процедуре нису изводљиве.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Резултати добијени испитиваном методом допринеће и разјаснити недоумице које постоје код туморских промена регије главе и врата. Егзактно постављена дијагноза овом методом знатно олакшава хирургу са највећом сигурношћу да примени одговарајући метод лечења било хируршки или конзервативни. Резултати овог истраживања ће омогућити боље разумевање природе експанзивних лезија главе и врата као и примену најприхватљивијих терапијских процедура након адекватне хистопатолошке дијагностике. Бенефит који се очекује применом ове методе значајно доприноси смањењу морбидитета и морталитета пацијената.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор, Факултета медицинских наука за ужу научну област Хирургија. 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 **Проф. др Драгчета Радовановића** који потврђују компетентност ментора са предметом истраживања и научном методологијом.

1. Pavlović M, Milošević B, **Radovanović D**, Cvetković A, Trifunović B, Čanović D, Mitrović S, Jovanović M, Spasić M, Vulović M, Stojanović B, Jeremić D, Jevdjić J. Malignant fibrous histiocytoma of the right upper leg – A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2018;75(3):320-325.
2. Stojković D, Jevtić V, Vuković N, Vukić M, Čanović P, Zarić M, Mišić M, **Radovanović D**, Baskić D, Trifunović S. Synthesis, characterization, antimicrobial and antitumor reactivity of new palladium(II) complexes with methionine and tryptophane coumarine derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2018;1157:425-433.
3. Spasić M, Janković S, Stefanović S, Kostić I, **Radovanović D**, Đorđević N, Radosavljević I, Divjak A, Milojević A, Jelić I, Čanović D. Clinical And Laboratory Parameters Associated With Death In Acute Pancreatitis. *Vojnosanit Pregl* 2017;74(9):821-830.
4. Jakovljević SD, Spasić MB, Milosavljević MZ, Azanjac GL, Protrka ZM, **Radovanović DM**, Mitrović SL. Pure primary osteosarcoma of the breast: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(5):476-9.
5. Spasić M, **Radovanović D**, Čanović D, Azanjac G, Djurdjević P, Mitrović S. Combined Lymphangioma and Hemangioma of the Spleen in Patients with Klippel-Trenaunay Syndrome, Report of a Case. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(11-12):777-781.
6. Ninković S, Azanjac G, Knezević M, **Radovanović D**, Čanović D, Nedović J, Mitrović S. Lobular Breast Cancer in a Male Patient with a Previous History of Irradiation Due to Hodgkin's Disease. *Breast Care (Basel)*. 2012;7(4):315-8.
7. Čanović DS, Mitrović SL, **Radovanović DM**, Milosavljević MZ, Živić ZP, Lazić DD. Jejuno-gastric intussusception as complication of gastric surgery. *Central European Journal of Medicine*. 2012;7(1):30-33.

4. Научна област: Медицина. Ужа научна област: Хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Ружица Козомара**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Максилофацијална хирургија, председник
2. **Проф. др Ирена Танасковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан
3. **Проф. др Љубица Живић**, вандредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Оториноларингологија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Александра Ороза, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана поставља значајан циљ формирања алгоритма примене и избора адекватне хируршке процедуре након постављања дефинитивне дијагнозе

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Александра Ороза под називом „**Валидност минимално инвазивних дијагностичких процедура туморских промена плувачних жлезда-core needl biopsy**“ и одобри њену израду.

Чланови Комисије:

1. **Проф. др Ружица Козомара**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Максилофацијална хирургија*, **председник**



2. **Проф. др Ирена Танасковић** редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, **члан**



3. **Проф. др Љубица Живић** ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, **члан**



У Крагујевцу март 2019.