

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Наставно - научног већа

Одлуком Наставно - научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-11083/3-8 од 30.10.2013. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Милана Жегараца, под називом:

ХИРУРШКА РЕСЕКЦИЈА ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ: ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ.

На основу одлуке Већа, предложена Комисија у саставу:

1. **Проф Др Слободан Милисављевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област - Хирургија.
2. **Доц Др Срђан Нинковић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област - Хирургија.
3. **Доц Др Весна Плешинац Карапанцић**, члан, доцент Медицинског факултета у Београду, Институт за Онкологију и Радиологију Србије, за ужу научну област Радиологја и Радиотерапија.

Подноси Наставно - научном већу Факултета следећи:

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија

Милан Жегарац рођен је 23.05.1975. године у Вршцу, Република СРБИЈА. Медицински факултет уписао је школске 1994/95. године. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду, децембра 2000 .године. са средњом оценом положених испита 8,86 . Обавезни лекарски стаж је завршио у Београду, након којег је положио стручни испит доктора медицине, дана 28.01.2002. године. Одслужио је војни рок у склопу Санитетско-офицерске школе на Војномедицинској академији у Београду. Специјализацију из Опште хирургије на Медицинском факултету у Београду завршио 2007. године са одличним успехом. Од 08.07.2002. године засновао је радни однос на неодређено време на Институту за онкологију и радиологију Србије, у служби ХИРУРГИЈЕ. Тренутно ради на Клиници за онколошку хирургију. Бави се хирургијом дојке, меланомом, дигестивном

хирургијом, хирургијом мекоткивних тумора. Учесник је више домаћих и интернационалних конференција из области хирургије и онкологије.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: ХИРУРШКА РЕСЕКЦИЈА ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ: ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ.

Предмет: Код карцинома дојке изоловане метастазе у јетри се јављају у 1-5% болесница. Ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри повећава преживљавање болесница. У овој студији биће испитани који прогностички фактори утичу на време до појаве метастаза у јетри, преживљавање без знакова болести и преживљавање након ресекције метастаза карцинома дојке у јетри.

Хипотеза: Код добро селектованих пацијената са изолованим метастазама карцинома дојке у јетри, ресекција метастаза у јетри продужава преживљавање без прогресије болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза.

Испитаћемо како следећи фактори утичу на ток болести:

- време протекло од примарног тумора до појаве метастаза у јетри;
- особине и третман примарног карцинома дојке;
- особине и третман метастаза карцинома дојке у јетри .

2.3. Подобност кандидата

Кандидату је објављен један рад у целини за штампу у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

А. Радови објављени у целини у врхунским међународним часописима (M22)

1. *Dzodic R, Markovic I, Inic M, Jokic N, Djuriscic I, Zegarac M, Pupic G, Milovanovic Z, Jovic V, Jovanovic N. Sentinel lymph node biopsy may be used to support the decision to perform modified radical neck dissection in differentiated thyroid carcinoma. World J Surg. 2006 May;30(5):841-6.*

A1. Радови објављени у целини међународног значаја (M23)

1. **Žegarac M, Nikolić S, Gavrilović D, Jevrić M, Kolarević D, Nikolić-Tomašević Z, Kocić M, Djurišić I, Inić Z, Ilić V.** Prognostic factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer *J BUON*. 2013 Dec;18(4).
2. **Kolarević D, Tomašević Z, Marković I, Žegarac M, Pupiћ G.** Rare localisation of breast cancer metastasis to thyroid gland. *Vojnosanit Pregl*. 2012 Dec;69(12):1106-8.
3. **Kolarević D, Tomašević Z, Džodić R, Gavrilović D, Žegarac M.** Clinical and pathological response to induction chemotherapy used as a prognostic factor in inflammatory breast cancer. Single institution experience. *J BUON*. 2012 Jan-Mar;17(1):21-6.

A2 . Радови у страним часописима објављени у целини који немају IF, нису у SCI индексној бази, а налазе у MEDLINE (M51)

1. **Inić Z, Inić M, Žegarac M, Inić I, Pupiћ G.** Three Cases of Combined Therapy in Primary Breast Lymphoma (PBL)with Successful Outcomes. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2013;7 159-163.

Б. Радови објављени у целини у домаћем научном часопису (M51,M52)

1. **Marković I, Džodić R, Inić M, Juškić M, Jokić N, Žegarac M.** Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *Archive of Oncology*, 11, (2003) 3, 181-183.(M 51)
2. **Džodić R, Marković I, Inić M, Jokić N, Žegarac M, Djurišić I, Milovanović Z, Pupiћ G, Jovanović N.** Identification of sentinel lymph nodes in thyroid carcinoma]. *Acta Chir Jugosl*. 2003;50(3):103-6. Serbian. (M 52)
3. **Jovanović NC, Džodić R, Čelebić A, Žegarac M, Djurišić I, Stojiljković D.** Treatment of postoperative pain in elderly oncology patients with intravenous administration of a 50% glucose solution. *Srp Arh Celok Lek*. 2003 Jan-Feb;131(1-2):52-4. Serbian. (M 52)

Ц. Радови са међународног скупа објављени у изводу (M34)

1. **Milan Zegarac, Radan Džodić, Momčilo Inić, Ivan Marković, Igor Djurišić, Marko Buta.** Sentinel lymph nodes evaluation of the internal mammary artery lymph node chain in breast cancer patients *ESMO Scientific and Educational Conference 2-5 June, 2005: Budapest, Hungary. Ann of Onc*. 2005 Vol.16:2

2. **M.Zegarac**, M.Inic, S.Nikolic, M.Kocic, M.Buta, B.Marjanovic, I.Djurisic, R.Dzodic, M.Jevric, I.Markovic. *Combined surgical treatment of colorectal cancer metastases in liver. European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress 24-26 February 2008 Berlin, Germany. Ann of Onc2008 Vol.19:1*
3. **Zegarac M.**, Inic M., Nikolic S., Djurisic I., Kocic M., Marjanovic B., Buta M., Jevric M., *Combined surgical treatment of colorectal cancer metastases in liver. XII Central European Congress of Coloproctology, 6-8 may, 2008 Moscow Russia .Proktologia Vol.9:1*
4. **Zegarac M**, Inic M, Nikolic S, Djurisic I, Buta M, Kocic M, Marjanovic B. *Combined surgical treatment of colorectal cancer metastases in liver. 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer 24-27 June, 2009 Barcelona, Spain. Ann of Onc 2009 Vol.20:7*
5. **M.Zegarac**, S.Nikolic, M.Inic, I.Djurisic, M.Buta, M.Kocic, *Selective Pringle maneuver at resection of liver metastases. 7th International EFR Congress 28-30 April 2011 Vienna Austria. Euro Surg Vol.43:240-11*
6. **M.Zegarac**, S.Nikolic, I.Djurisic, M.Buta, M.Kocic. *Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastases After Neoadjuvant Chemotherapy. 32nd Congress of the European society of Surgical Oncology 19-21 September 2012. Valencia Spain .EJSO 2012 Vol.38:9*
7. **M.Žegarac**, S.Nikolić, M.Inić, I.Đurišić, M.Buta, M.Kocić. *Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastases After Neo-adjuvant Chemotherapy. Biannual International Symposium of Coloproctology, 11-13 oct. 2012 Belgrade Serbia 8 Biann. Intern Symp Coloproct. 2012, 8 P-5*

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Код бар половине болесница са карциномом дојке, и поред примене свих модалитета лечења, развијају се удаљене метастазе и представљају параметаре лоше прогнозе. Изаоловане метастазе у јетри се јављају код свега 1-5% болесница . Код болесница са метастазама у јетри са одговором на примењено хемиотерапијско лечење, преживљавање је око 15 месеци, а уколико нема одговора на примењену хемиотерапију око 3 месеца.

Објављено је више студија које чији резултати показују боље преживљавање (5-годишње преживљавање 20-37% и медијаном преживљавања од 20-32 месеца) ако се ради ресекција метастаза у јетри.

Ресекција метастаза у јетри је могуће радити у специјализованим центрима са обученим тимом за хирургију јетре, едукованим анестезиолозима и свим пратећим службама. Раније су ресекције јетре биле праћене великим периоперативним и постоперативним морбидитетом и морталитетом. Данас су ове операције рутинске са малим бројем компликација. Код добро селктованих пацијената ресекција метастаза је један од онколошких модалитета. Хистопатолошком обрадом метастаског депозита добијамо додатне имформације које нам користе за планирање даље терапије. У објављеним

студијама наводи се неколико фактора који утичу на преживљавање, али није постављен консензус.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај рада јесте да се на узорку пацијената оболелих од карцинома дојке код којих је урађена ресекција изолованих метастаза у јетри испитају и идентификују прогностички фактори за преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције изолованих метастаза у јетри. Добијени резултати ће омогућити бољу селекцију пацијената код којих се, ресекцијом изолованих метастаза карцинома дојке у јетри, очекује бенефит исказан кроз дуже укупно преживљавање или преживљавање без знакова болести.

А. Главни циљеви

1. Испитати повезаност преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања након ресекције изолованих метастаза у јетри са карактеристикама пацијената, примарног тумора дојке и његовог лечења (старост пацијенткиња, патохистолошки тип тумора дојке, величина тумора дојке, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора тумора дојке, статус ХЕР рецептора тумора дојке, присуство метастаза у пазушним лимфним чворовима, тип хирургије дојке, постоперативна (адјувантна) хемиотерапија, постоперативна (адјувантна) хормонотерапија, постоперативна радиотерапија)
2. Испитати повезаност преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања након ресекције изолованих метастаза у јетри са карактеристикама метастаза карцинома дојке у јетри и њиховог лечења (период до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри, број метастаза у јетри, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора у метастази, статус ХЕР рецептора у метастази, примењена хемиотерапија након ресекције метастаза у јетри, примењена хормонотерапија након ресекције метастаза у јетри).
3. Испитати повезаност времена до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри са карактеристикама пацијената, примарног тумора дојке и његовог лечења (старост пацијенткиња, патохистолошки тип тумора дојке, величина тумора дојке, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора тумора дојке, статус ХЕР рецептора тумора дојке, присуство метастаза у пазушним лимфним чворовима, тип хирургије дојке, постоперативна (адјувантна) хемиотерапија, постоперативна (адјувантна) хормонотерапија, постоперативна радиотерапија).

4. Приказ укупног преживљавања болесница од примарног карцинома дојке.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Метастазе у јетри се јављају код половине пацијената са метастатском болести карцинома дојке. Углавном су удружене са метастазама других локализација и параметер су лоше прогнозе и кратког преживљавања. Код малог броја пацијената метастазе у јетри су једино место прогресије болести. Уколико су метастазе појединачне или их је неколико може се размишљати о њиховој ресекцији. Ресекција јетре се може радити ако је су метастазе у јетри једино место прогресије болести, ако није висок оперативни ризик и ако су метастазе у јетри ресектабилне. Прве студије о овој проблематици су објављене пре 20 година са малим групама око 10 пацијената. Постављало се питање да ли ресекција јетре продужава преживљавање. Публиковане серије су показале бенефит од ресекције. Набројано је неколико фактора прогнозе као што су време протекло до релапса болести, хормонски рецепторски статус тумора дојке, врста операције јетре. Није постигнут консензус. У овој студији ћемо испитати који су то фактори који утичу на ток болести. Упоредићемо рецепторски хормонски и ХЕР статус примарног тумора дојке и метастаза у јетри.

2.7. Методе истраживања

А. ВРСТА СТУДИЈЕ:

Клиничка опсервациона студија.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ:

У студију ће бити укључене болеснице, претходно лечене због карцинома дојке, код којих су се појавиле операбилне изоловане метастазе у јетри а операције јетре су рађене у периоду од фебруара 2006. до децембра 2009. године на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду, на Клиници за Онколошку хирургију и код свих је одлука о операције јетре донета од стране Конзилијума лекара.

Код свих болесница над којима ће се спровести ово истраживање, претходно је спроведено примарно лечење карцинома дојке што значи да је оперисан примарни тумор дојке а потом је спроведено постоперативно (адјувантно) лечење према Националном протоколу за лечење карцинома дојке. Код свих болесница укључених у ову студију развиле су се метастазе у јетри као прво и једино место прогресије болести што је

утврђено комплетним дијагностичким претрагама. Ради испитивања и потврде ресектабилности метастаза у јетри, болесницама је рађен ангиоскениер јетре или магнетна резонанца, а по потреби и волуметрија јетре. Болесницама је затим рађена анатомска ресекција јетре (подразумева ресекцију сегмента или целог лобуса јетре), неанатомска ресекција или метастазектомија, у зависности од карактеристика метастаза.

Током операције, коришћен је интраоперативни ултразвук како би се одредио однос метастазе са већим крвним судовима и билијарним путевима.

Ресековане метастазе су подвргнуте детаљној хистопатолошкој анализи која је обухватала и одређивање хормонских (естроген/прогестерони) и ХЕР2 рецептора у метастази.

Све болеснице су праћене како од операције примарног тумора дојке тако и од операције метастаза у јетри. Контроле и праћење пацијената обављане су у интервалима од 3-6 месеци. Код свих пацијената су рађене контролни дијагностички прегледи да би се одредило тренутно стање болести. У случају изостанка пацијента на заказаној контроли, пацијент или његова родбина је контактирана путем телефона ради информације о стању пацијента и разлогу изостанка.

В. УЗРОКОВАЊЕ

У студију су укључене пацијентице са карциномом дојке и метастазама у јетри. Метастазе у јетри су једини и прво место прогресије болести. Примарни тумор дојке је оперисан код свих болесница, и у тренутку доношења одлуке за ресекцију јетре нема локалног рецидива примарног тумора дојке. На основу дијагностичких метода (компјутеризована томографија или магнетна резонанца) утврђено је да су метастазе ресектабилне, а то подразумева да је могућа ресекција дела јетре уз очување васкуларизације и билијарне дренаже у преосталом ткиву јетре, као и да преостали волумен јетре је довољан да задовољи функционалне захтеве организма.

Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ (Узрок)

Демографске карактеристике болесника - старост пацијенткиња.

Карактеристике примарног тумора - патохистолошки тип тумора дојке, величина тумора дојке, ТНМ класификација примарног карцинома дојке, статус хормонских естроген/прогестерон рецептора тумора дојке, статус ХЕР2 рецептора тумора дојке, присуство метастаза у пазушним лимфним чворовима,

Карактеристике метастаза у јетри – период до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри (<2 vs ≥2 године), број метастаза у јетри (1 vs више), статус хормонских

естроген/прогестерон рецептора у метастази (негативни vs остали), статус XEP рецептора у метастази (позитивни vs негативни)

ЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ (Исход)

Време до појаве метастаза у јетри;

Преживљавање без знакова болести након ресекције јетре;

Укупно преживљавање након ресекције јетре.

ЗБУЊУЈУЋЕ ВАРИЈАБЛЕ (Фактори који утичу на исход директно или индиректно)

Карактеристике лечења примарног тумора - тип хирургије дојке, постоперативна (адјувантна) хемиотерапија, постоперативна (адјувантна) хормонотерапија, постоперативна радиотерапија.

Карактеристике лечења метастаза у јетри (тип операције метастаза, примењена хемиотерапија након ресекције метастазе у јетри, примењена хормонотерапија након ресекције метастаза у јетри.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Студијски узорак је израчунат на основу података о вредностима MVD публикованих у студијама сличног дизајна узимајући алфа као 0.05 и снагу студије 0.8 према статистичком програму GPower *3.

У студију су укључење болеснице које су извојене из групе од 1450 болесница које су у периоду фебруара 2006. до децембра 2009. године лечене због метастатског карцинома дојке. Болеснице које су укључене у студију су развиле метастазе у јетри које су у том тренутку биле прво и једино место прогресије основне болести и оне су ресектабилне.

У публикованим радовима са овом проблематиком наводи се да се изоловане метастазе карцинома дојке у јетри јављају у 1-5% болесника са карциномом дојке.

Узорак од 32 болеснице је у складу са светски публикованим серијама:

- Немачка студија 38 болесница;

- Јапанска студија 35 болесница;
- Француска студија 32 болеснице.

Б. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА

Нормалност узорачке расподеле: За испитивање сагласности узорачких расподела са нормалном, користиће се Kolmogorov–Smirnov и Shapiro-Wilk тестови.

Методе дескриптиве статистике: За опис параметара од значаја а у зависности од њихове природе, користиће се методе дескриптивне статистике: фреквенције, проценат, просек, медијана, стандардна девијација (SD) и опсег.

Граница статистичке значајности: За ниво статистичке значајности усвојена је вредност $\alpha=0.05$.

Анализа преживљавања: Криве кумулативних вероватноћа за време до појаве метастаза, преживљавање без знакова болести као и укупно преживљавање биће одређене Kaplan-Meier product-limit методом. За дескрипцију, биће коришћене медијане преживљавања са одговарајућим 95% интервалом поверења (95% CI) а за тестирање разлика између група од интереса биће коришћен Log-rank тест. За испитивање фактора утицаја на време до појаве метастаза, преживљавање без знакова болести као и укупно преживљавање биће коришћен Cox proportional hazard regression (униваријантни и мултиваријантни); за дескрипцију ће бити коришћен Hazard Ratio (HR) са припадајућим 95% CI док ће се за тестирање значајности параметара у регресионом моделу користити Wald и Likelihood ratio тест.

Статистички програм: Статистичка анализа ће бити рађена у статистичком програму R (верзија 2.15.1 (2012-06-22) - "Roasted Marshmallows"; Copyright (C) 2012 The R Foundation for Statistical Computing; ISBN 3-900051-07-0; Преузето: 27.06. 2012.)

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

У студији очекујемо да дуже преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање имају болеснице са: мањим примарним тумором дојке, негативним лимфним чворовима у аксилу, позитивним хормонским рецепторима (Ер/Пр) тумора дојке и код оних пацијенкиња код којих се позитивност одржава у метастази, негативним ХЕР статусом, дежим временским интервалом од операције примарног тумора до појаве метастаза у јетри, појединачним метастазама у јетри.

Испитивањем на нашој групи пацијетара очекујемо да че мо добити одговор који су прогностички фактори који утичу на преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање и помочи у селектовању пацијената код којих очекујемо бенефит од ресекције метастаза карцинома дојке у јетри. Ресекцијом метастаза карцинома дојке у јетри добијамо хистопатолошке параметере метастаза (Ер/Пр, ХЕР) који се користе за одређивање постоперативе терапије.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У уводном делу биче описане чињенице везане за: дијагностику и третман карцинома дојке, метастазирању карцинома дојке, дијагностици метастаза у јетри, техникама ресекције јетре. Испитивање ће бити спроведено у два сегмента. У првом ће се испитати како фактори везани за опште карактеристике пацијената, карактеристике примарног тумора дојке и његовог третмана утичу на време до појаве метастаза у јетри као и преживљавање без прогресије болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри. У другом сегменту ће се испитати како особине метастаза у јетри и њихових третмана утичу на преживљавање без прогресије болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри.

2.10. Предлог ментора

За ментора рада, Комисија предлаже **Доц Др Срђана Нинковића**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област - Хирургија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Онкологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф Др Слободан Милисављевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област - Хирургија.
2. **Доц Др Срђан Нинковић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област - Хирургија.
3. **Доц Др Весна Плешинац Карапанцић**, члан, доцент Медицинског факултета у Београду, Институт за Онкологију и Радиологију Србије, за ужу научну област Радиологја и Радиотерапија.

Закључак и предлог комисије

На основу досадашњег научно - истраживачког рада и публикованих резултата, кандидат др Милана Жегараца испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Студија би била оригинално научно дело, биће испитани који прогностички фактори утичу на време до појаве метастаза у јетри, преживљавање без знакова болести и преживљавање након ресекције метастаза карцинома дојке у јетри.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Милана Жегараца под називом „**ХИРУРШКА РЕСЕКЦИЈА ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ: ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ**“ и одобри њену израду.

1. **Проф Др Слободан Милисављевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област - Хирургија.

2. **Доц Др Срђан Нинковић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област - Хирургија.

3. **Доц Др Весна Плешинац Карапанцић**, члан, доцент Медицинског факултета у Београду, Институт за Онкологију и Радиологију Србије, за ужу научну област Радиологја и Радиотерапија.

У Крагујевцу, 05.11.2013. године