

ПРИМЉЕНО: 29. 10. 18			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
05	12569 - 1	1	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-620/33 од 29.8.2018. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова за израду докторске дисертације кандидата **Милана Коцића** под називом:

„Испитивање фактора који утичу на успех комбинованог хируршког лечења и загрејане интраперитонеалне хемотерапије код пацијенткиња са карциномом перитонеума оваријалног порекла”

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. **Проф. др Јанко Ђурић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. **Проф. др Радан Џодић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област хирургија и анестезиологија, члан

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Милан Коцић** испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Милан Коцић је рођен 15. X 1982. године у Београду. Запослен је као специјалиста опште хирургије на служби хирургије Института за онкологију и радиологију Србије.

На Институту за онкологију и радиологију Србије ради од 2008. године, а стално је запослен од 2010. године. Основну школу и XIII београдску гимназију завршио је у Београду.

Медицински факултет на Универзитету у Београду уписао је 2001. године и дипломирао 2008. године. Специјализацију из Опште хирургије започео је 2012. године на Медицинском факултету у Београду и успешно положио специјалистички испит из опште хирургије 29.7.2017. године. Члан је Хируршке и Канцеролошке секције Српског лекарског друштва.

Учествовао на тренинг усавршавању спровођења циторедуктивне хирургије и интраперитонеалне загрејане хемиотерапије (IPPEC) и изоловане перфузије (IP) у болници Борго Тренто у Верони као и Националном канцер институту у Милану априла 2016. године. Учествовао је као сарадник-истраживач у клиничкој студији испитивања ткивног лека ФС Трифоле која је спроведена на Институту за Онкологију и Радиологију у Београду у периоду од 2014. до 2016. године. Говори енглески језик. Аутор и коаутор више научних радова.

2.2. Назов, предмет и хипотезе докторске тезе

Назов:

„Испитивање фактора који утичу на успех комбинованог хируршког лечења и загрејане интраперитонеалне хемиотерапије код пацијенткиња са карциномом перитонеума оваријалног порекла“

Предмет:

Испитивање прогностичких фактора и значаја методе лечења циторедуктивне хирургије у комбинацији са загрејаном интраперитонеалном хемиотерапијом, те да се процени да ли у испитиваној групи пацијенткиња код којих је спроведено комбиновано хируршко лечење и загрејана интраперитонеална хемиотерапија постоје подгрупе код којих је побољнано укупно преживљавање као и преживљавање без прогресије болести.

Хипотезе:

1. Могуће је да група пацијенткиња са нижим перитонеалним канцер индексом (PCI, енг. *Peritoneal Cancer Index*) има већи бенефит од овог модалитета лечења. Пацијенткиње ће бити подељене у две групе по обиму PCI код којих ће се испитивати и упоређивати укупно преживљавање као и преживљавање без прогресије болести у односу на PCI што би омогућило идентификацију групе пацијенткиња са највећим бенефитом овог комбинованог лечења.
2. Могуће је да хистолошки типови карцинома јајника по групама утичу на обим перитонеалне карцинозе.
3. Локализација перитонеалне карцинозе може да утиче на преживљавање као и преживљавање без прогресије болести као фактор прогнозе.

2.3. Исполњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат Милан Кочић је објавио рад у области у часопису категорије M23 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

Kocić M, Nikolić S, Zegarac M, Djurišić I, Soldatović I, Milenković P, Kocić J. Prognostic factors and outcomes of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer - A single tertiary institution experience. J BUON. 2016; 21(5): 1176-1183.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином јајника представља један од водећих узрока смртности код жена. Уназад неколико деценија пацијенткиње код којих је констатована перитонеална карциноза порекла карцинома јајника сматране су иноперабилним те су лечене само системском терапијом и евентуалном неопходном палијативном хируршком процедуром. Код око 20% ових пацијенткиња могло се очекивати петогодишње преживљавање. Показано је да 40% пацијенткиња са оваријалним карциномом развија локалну дисеминацију болести у виду перитонеалне карцинозе те се прегходне деценије пуно важње посветило разумевању принципа нирења болести као и технолошком напредовању код примене циторедуктивне хирургије (енгл. *Cytoreductive surgery*, CRS) и интраперитонеалне загрејане хемотерапије (енгл. *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) које су радикално промениле ток ове болести.

2.5. Значај и циљ истраживања

Примарни циљ ове студије је да се процени да ли у неитиваној групи пацијенткиња код којих је спроведено комбиновано хируршко лечење и интраперитонеална хемотерапија постоје подгрупе код којих је побољшано укупно преживљавање као и преживљавање без прогресије болести.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Циљ CRS је да потпуно одстрани или сведе на минималну величину (< 2.5 mm) туморске масе унутар абдомена, што омогућава бољи контакт цитотоксичних лекова са ткивима и већу ефикасност на микроскопску резидуалну болест. Захваћеног висцералног перитонеума желуца, колона, танких црева и других органа, најчешће захтева ресекцију захваћеног органа или његовог дела. Екстензивна инфилтрираност танких црева и мезентеријума је критеријум иноперабилности. Чак и најекстензивнија CRS не одстрањује у потпуности све малигне ћелије из перитонеалне шупљине. Микроскопски фокуси болести увек остају присутни. Слободне малигне ћелије често налазе погодну површину за свој развој на свежим „рањивим“ површинама. Третман који превентира појаву болести из резидуалних туморских ћелија је HIPEC. Предност HIPEC је што доводи цитотоксичне лекове у директан контакт са туморским ћелијама на површини перитонеума, са ограниченим проласком лека у системску циркулацију. Због тога, време и доза експозиције могу бити веома велике. Многи цитотоксични лекови показују повећану цитотоксичну активност услед хипертермије а и малигне ћелије постају осетљивије на лекове када су изложене хипертермији. Најчешће коришћени цитостатик HIPEC код карцинозе порекла оваријалног карцинома је Цисплатина загрејан на температури између 39°C до 41°C. Неколико студија које

референтну резултате лечења пацијенткиња са оваријалном карциномом показују резултате са медијаном укупног преживљавања од 50 до 60 месеци као и петогодишње преживљавање од 37-51%

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије:

Студија је дизајнирана као клиничка проспективна студија.

За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Института за Онкологију и Радиологију Србије у Београду.

2.7.2. Популација која се истражује:

Комплетно истраживање ће бити спроведено на Институту за онкологију и радиологију Србије као клиничка проспективна студија која ће укључити групу од 42 пацијенткиње код којих је постављена дијагноза перитонеалне карциноме порекла карцинома јајника, а изведена процедура CRS+HIPEC у периоду од 2006. до 2013. године. Одлуку за операцију свих пацијенткиња донета је од стране консилијума лекара Института за онкологију и радиологију.

Дијагностиковање пацијената преоперативно подразумева стандардне биохемијске анализе и крвну слику, клинички преглед, комплетан гинеколошки преглед, компјутеризована томографија (енгл. Computed Tomography, CT) грудног коша, абдомена и мале карлице, тумор маркере Канцер антиген 125 (Cancer Antigen 125, Ca 125), карциноембрионални антиген (енгл. Carcinoembryonic Antigen, CEA) и по потреби цитоскопију у случају сумње на инвазију тумора у мокраћну бешику.

2.7.3. Уторковање:

Критеријуми за укључивање пацијената у истраживање су :

- пацијенткиње млађе од 80 година са радиолошким или хистопатолошким потврдом перитонеалне карциноматозе порекла оваријума које раније нису биле третиране овом методом лечења.
- пацијенткиње код којих преоперативном дијагностиком нису верификоване удаљене метастазе.
- пацијенткиње које задовољавају претходна два критеријума и у кондицији су да поднесу обимне хируршке захвате (највиши перформанс статус 1-2).

Критеријуми који искључују пацијенте из истраживања су :

- трудне жене или дојиље
- пацијенткиње које су раније лечене овом методом
- пацијенткиње са удаљеним метастазама на плућима, скелету, ЦНС
- пацијенткиње са нересектабилном болешћу у јетри
- пацијенткиње са секундарним малигнитетима
- нестабилна кардиолошка обољења
- акутни инфаркт миокарда унутар 6 месеци пре отпочивања лечења овом методом
- пацијенткиње које су раније из неког разлога лечене зрачном терапијом у пределу трбуха
- тешки неуролошки и ментални поремећаји

2.7.4. Варијабле које се мере у студији:

Независне варијабле:

- Социјалдемографске карактеристике (пол, старост). Подаци ће бити прикупљени током кратке интервијуа са пацијентима.
- Перитонеални канцер индекса (енгл. peritoneal cancer index, PCI) -- обим карцинозом захваћеног перитонеума по Сугарбакер-у.
- Захваћеност органа трбушне дупље карцинозом.

Зависне варијабле:

- Преживљавање без знакова прогресије болести након CRS + HIPEC
- Укупно преживљавање након спроведене CRS + HIPEC

2.7.5. Стага студије и величина узорка:

Величина узорка израчуната је на основу формуле за израчунавање величине узорка. У те сврхе коришћен је софтверски пакет PASS 11.0. Да би се добила статистички значајна разлика у преживљавању између пацијената са вишим и нижим PCI потребно је укупно 42 пацијента, за ниво грешке алфа=0.05 и моћ студије 1-бета = 0.8. Претпоставка је да је преживљавање у групи са мањим PCI 65% за две године у односу на 20% код пацијената који имају већи PCI.

2.7.6. Статистичка анализа:

Предвиђена статистичка методологија обухвата дескриптивне и аналитичке статистичке методе.

Од дескриптивних биће коришћени:

- апсолутни и релативни бројеви (n,%)
- мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана)
- мере дисперзије (стандардна девијација, перцентили)

Од аналитичких статистичких метода биће коришћени тестови разлике:

- параметарски (T test)
- непараметарски (Hi-square test, Mann-Whitney U test).

Избор теста за тестирање разлике зависиће од типа података и расподеле.

За анализу преживљавања биће коришћена Kaplan-Meier крива преживљавања са Log Rank тестом за тестирање значајности разлике између испитиваних група. Униваријантни и мултиваријантни Cox-ов хазадрни регресиони модел биће коришћен за анализу преживљавања. Резултати су приказани табеларно и графички. Сви подаци обрађени су у SPSS 20.0 (IBM корпорација) софтверском пакету.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Перитонеални карцином код пацијенткиња са оваријалним карциномом представља најмање III стадијум болести и петогодишње преживљавање може се очекивати код око 20% пацијенткиња уз спровођење системских хемотерапијских режима на бази платинских препарата без оперативног лечења. Доказивањем хипотезе и циљева истраживања омогућило би се шире увођење у стандардну праксу овог метода лечења код одређене групе пацијенткиња којих може дати знатно боље преживљавање. Добијање параметара прогнозе и идентификација групе пацијенткиња са бољим преживљавањем и њихова клиничка и статистичка потврда омогућиле би бољу селекцију пацијената за прави терапијски модалитет што би омогућило и боље лечење пацијената у свакодневној клиничкој пракси.

2.9. Okvirni sadržaj doktorske disertacije

Istraživanje ће biti realizovano na Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije u Beogradu kao prospektivna studija. Svi podaci biće prikupljeni iz intervjua sa pacijentima kao i uvida u njihovu dokumentaciju. Ispitivanjem bi trebalo da se покаже значај цитoreduktivне хирургije и загрејане интраперитонеалне терапије у лечењу карцинозе порекла оваријалног карцинома као и идентификација група пацијенткиња које би имале највећи бенефит од овог модалитета лечења. Очекује се да ово истраживање извоји прогностичке факторе који би утицали на преживљавање ових пацијенткиња.

3. Предлог mentora

За mentora ове докторске тезе Комисија предлаже Проф. др Срђана Нинковића, који је ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. Предложени наставник, Проф. др Срђан Нинковић, испуњава услов за mentora докторске дисертације у складу са стандардом за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високоншколским установама.

3.1 Компетентност mentora

1. Nedovic J, Protka Z, Ninkovic S, Mitrovic S, Vojinovic R, Glisic J, Markovic-Filipovic B, Milosevic B, Peulic M, Cvetkovic A. Cisplatin monotherapy with concurrent radiotherapy versus combination of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiotherapy in patients with locoregionally advanced cervical carcinoma. J BUON. 2012 Oct-Dec;17(4):740-5.
2. Popovic L, Tomasevic Z, Stamatovic L, Markovic I, Matovina-Brko G, Buta M, Golubovic A, Selakovic V, Trifunovic J, Mutrezani Z, Ivanovic N, Nedovic J, Ninkovic S, Filipovic S, Cvetanovic A, Djordjevic N, Karanikolic A, Ivkovic-Kapic T, Vekic F. Serbian consensus of neoadjuvant therapy for breast cancer: NeoPULSE. J BUON. 2018 Mar-Apr;23(2):522-532.
3. Matovic M, Nikolic D, Filipovic N, Chen D, Jeremic M, Jankovic SM, Ninkovic S, Cvetkovic A, Vlajkovic M, Rankovic A. An innovative method for precise lymph node detection before surgical treatment in breast cancer. Hell J Nucl Med. 2017 May-Aug;20(2):141-145.
4. Zegarac M, Nikolic S, Gavrilovic D, Kolarevic D, Jevric M, Nikolic-Tomasevic Z, Kocic M, Djuricic I, Inic Z, Markovic I, Buta M, Ninkovic S, Dzodic R. Prognostic importance of steroid receptor status for disease free and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis in breast cancer patients. J BUON. 2017 Jan-Feb;22(1):192-199.
5. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miforadovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, Dobric M, Trenell MI, Lalic N, Seferovic PM, Jakovljevic DG. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2016 Oct;53(5):737-44.
6. Radovic M, Milosevic M, Ninkovic S, Filipovic N, Peulic A. Parameter optimization of a computer-aided diagnosis system for detection of masses on digitized mammograms. Technol Health Care. 2015;23(6):757-74.
7. Ninkovic S, Ninkovic V, Cvetkovic A, Cvetkovic D, Nedovic J, Milosevic B. Multifocal and multicentric breast cancer: is breast conserving surgery acceptable? J BUON. 2012 Jan-Mar;17(1):38-45.

8. Ninković S, Azanjač G, Knežević M, Radovanović D, Čanović D, Nedović J, Mirović S. Lobular Breast Cancer in a Male Patient with a Previous History of Irradiation Due to Hodgkin's Disease. *Breast Care (Basel)*. 2012 Aug;7(4):315-8.
9. Čvetković DM, Milošević BZ, Čvetković AM, Ninković SM, Jovankić JV, Jovanović DV, Marković SD. The concentration of matrix metalloproteinase 9 in the tumor and peritumoral tissue as prognostic marker in breast cancer patients. *Vojnosanit Pregl*. 2017; doi: 10.2298/VSP170313118C
10. Savić DM, Stojanović ND, Stanković VD, Stojković AK, Čanović DS, Ninković SM, Milošević BZ, Čvetković AM. Subcutaneous fat necrosis in newborns. *Med Glas Ljek komore Zeničko-dobojskog kantona* 2012; 9(2):429-431.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална 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 Јанко Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. Проф. др Радан Џолић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област хирургија и анестезиологија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат Милан Коцић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Милана Коцића, под називом: „Испитивање фактора који утичу на успех комбинованог хируршког лечења и загрејане интраперитонеалне хемиотерапије код пацијенткиња са карциномом перитонеума оваријалног порекла“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Проф. др Јанко Бурић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан

Проф. др Радан Цодич, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија и анестезиологија, члан

У Крагујевцу, 28.09.2018. године