

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ  
ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**1. ОДЛУКА НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ  
НАУКА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Наставно-научног већа Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 26.03.2014.године, одлуком број 01-2798/3-18, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**ХИРУРШКА РЕСЕКЦИЈА ИЗОЛОВАНИХ МЕТАСТАЗА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У ЈЕТРИ: ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ**“ кандидата др Милана Жегараца, у следећем саставу:

1. **Проф Др Слободан Милисављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. **Проф Др Драган Чановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. **Доц Др Весна Плешинац Карапанџић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области Радиологија и Онкологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Милана Жегарца и подноси НАСТАВНО-НАУЧНОМ Изборном већу следећи извештај.

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одрђеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Милана Жегарца под називом „**Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори**“ представља оригинално истраживање значаја ресекције изолованих метастаза карцинома дојке у јетри. Код половине болесница са карциномом дојке, и поред примене свих модалитета лечења, развијају се удаљене метастазе. Појава метастаза представља параметар лоше прогнозе. Изоловане метастазе у јетри се јављају код свега 1-5% болесница. Хемиотерапија је модалитет који се стандардно примењује у метастаској болести. 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. Ресекције се раде код селектованих пацијената, код којих су метастазе у јетри ресектабилне и једино су место прогресије болести. Не постоји консензус о индикацијама за ресекцију као ни о прогностичким факторима који утичу на дужину преживљавања након ресекције метастаза карцинома дојке 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 селектованих пацијената ресекција метастаза је један од онколошких модалитета. Хистопатолошком обрадом метастаског депозита добијају се додатне информације које нам користе за планирање даље терапије. У објављеним студијама наводи се неколико фактора који утичу на преживљавање, али није постављен консензус. У овој студији систематски су представљени прогностички фактори који утичу на дужину преживљавања без знакова болести и на укупно преживљавање. Фактори су систематизовани у односу на опште особине, особине примарног карцинома дојке и

особине метастаза у јетри. Посебно је испитана повезаност времена протеклог од дијагностификовања карцинома дојке до појаве метастаза у јетри.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Увидом у доступну литературу, систематским и детаљним претраживањем доступних биомедицинских база података (PUBMED, SCIndexs), уз одговарајуће кључне речи: "liver metastases from breast cancer" , „resection liver metastases from breast cancer" , "disease free survival after liver metastases resection", "overall survival after liver metastases resection", утврђено је да до сада није спроведена студија истог или сличног дизајна. Студија, реализована у оквиру ове докторске дисертације, обављена је у периоду од фебруара 2006. до децембра 2009. године на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду, на Клиници за Онколошку хирургију. Код свих је одлука о операције јетре донета од стране Онколошког Конзилијума. За израду дисертације постоји одобрење Етичког комитета Институту за онкологију и радиологију Србије.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Милана Жегарца, под називом "Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори, представља резултат оригиналног научног рада у области хирургије и онкологије.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

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-официрске 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.

#### **Б. Списак објављених радова (прописан минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Žegarac M, Nikolić S, Gavrilović D, Jevrić M, Kolarević D, Nikolić-Tomašević Z, Kocić M, Djurišić I, Inić Z, Ilić V.** *Prognostics factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer J BUON* .2013 ;18(4):859-865.(M23)
2. *Dzodic R, Markovic I, Inic M, Jokic N, Djuriscic I, Žegarac 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. (M22)
3. *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.(M23)
4. *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.(M23)
5. *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.(M51)

#### **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају.

Докторска дисертација кандидата др Милана Жегараца, под називом “Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори,, написана је на 140 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Методологија и Материјал, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 40 табела, 46 графикана, 4 слике а поглавље литература садржи 176 цитираних библиографских јединица.

У уводном делу и теоретском разматрању, концизно и јасно изложена су актуелна сазнања о епидемиологији, биологији настанка, класификацији и третману рака дојке. Посебно су обрађени онколошки модалитети у лечењу рака дојке: хирургија, медикална терапија и радиотерапија. А након тога представљена је и хируршка анатомија јетре, као и технике ресекције јетре.

У следећем поглављу јасно су изложена 4 главна циља истраживања обухваћени овом тезом:

1. повезаност преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања након ресекције изолованих метастаза у јетри са карактеристикама пацијената, примарног тумора дојке и његовог лечења;
2. повезаност преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања након ресекције изолованих метастаза у јетри са карактеристикама метастаза карцинома дојке у јетри и њиховог лечења;
3. повезаност времена до појаве изолованих метастаза карцинома дојке у јетри са карактеристикама пацијената, примарног тумора дојке и његовог лечења ;
4. приказ укупног преживљавања болесница од постављања дијагнозе примарног карцинома дојке.

У поглављу Методологија и Материјал је описана популација која је анализирана и испитивана. У студију су укључене 32 пацијентице са карциномом дојке и метастазама у јетри. Те болеснице су извојене из групе од 1450 болесница које су лечене због метастатског карцинома дојке. Прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање у студију, а они су:

- Метастазе у јетри су једино место прогресије болести;
- Метастазе у јетри су прво место прогресије болести;
- Примарни тумор дојке је оперисан код свих болесница;
- Нема локалног рецидива примарног тумора дојке;
- Да су метастазе у јетри ресектабилне и да је могућа R0 ресекција;
- Да су болеснице у добром општем стању и да нема контраиндикација за операцију.

Методологија рада је адекватно формулисана, прецизно објашењена и подударна са оном наведеном у пријави докторске дисертације. Представљена је предоперативна дијагностика, оперативна техника ресекција метастаза карцинома дојке у јетри, постоперативна терапија и постоперативно прачење. Приказане су варијабле (независне, зависне и збуњујуће), снага и величина студије и статистичка обрада података. Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама и графиконима. Приказани су дескриптивни подаци, а након тога је испитана повезаност преживљавања без знакова болести и укупног преживљавања након ресекције изолованих метастаза карцинома дојке у јетри са карактеристикама пацијената, примарног карцинома дојке и његовог лечења, карактеристикама метастаза у јетри и њиховог лечења. Све карактеристике које су статистички значајне за DFS и OS, укључили смо у униваријантну и мултиваријантну Cox регресиону анализу

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања и упоређени са литературним подацима других аутора из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

Литература је адекватна по обиму и садржини.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Милана Жегарца под називом **“Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори,** по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

На основу постављених циљева рада, методолошких претпоставки и образложених резултата, у групи од 32 болеснице са код којих је урађена ресекција метастаза карцинома дојке у јетри, формулисани су следећи закључци:

1. Медијана (95%CI) укупног преживљавања од операције примарног карцинома дојке је износила 70 ( $\geq 40$ ) месеци.
2. Након операције примарног карцинома дојке, медијана (95%CI) времена до појаве метастаза у јетри је износила 25 (16-36) месеци.
3. Након ресекције метастаза у јетри, медијана (95%CI) преживљавања без знакова болести је износила 22.5 (12-40) месеци

4. Након ресекције метастаза у јетри, медијана укупног преживљавања је износила 37 ( $\geq 23$ ) месеци.
5. Након ресекције метастаза у јетри, болеснице са негативним ER/PR статусом су имале краће преживљавање без знакова болести као и укупно преживљавање.
6. Након ресекције метастаза у јетри, позитиван лимфонодални статус у аксилу је повезан са краћим укупним преживљавањем.
7. Након ресекције метастаза у јетри, болеснице које су имале примарни карцином дојке већи од 3cm и код којих је урађена мастектомија, имале су краће преживљавање без знакова болести као и укупно преживљавање.
8. Примена постоперативне (адјувантне) хормонотерапије након операције примарног карцинома дојке, повезана је са дужим преживљавањем без знакова болести након ресекције метастаза у јетри.
9. Болеснице које су добиле метастазе у јетри у периоду дужем од 2 године након операције примарног карцинома дојке имале су дуже преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри.
10. Солитарна метастаза у јетри повезана је са дужим преживљавањем без знакова болести и укупним преживљавањем након ресекције метастаза у јетри.
11. Болеснице које су задржале позитиван ER/PR статус у метастазама имале су дуже преживљавање без знакова болести и укупно преживљавање након ресекције метастаза у јетри.
12. Униваријантном Cox анализом потврђено је да су на краће време до појаве метастаза у јетри (TTLM) утицали негативан ER/PR статус, позитиван лимфонодални статус у аксилу, примарни карцином дојке већи од 3cm и непримање адјувантне хормонотерапије.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Карцином дојке је глобални планетарни проблем од кога обољева све вечи број жена. Како се тежи да увођењем скрининг програма за откривањем карцинома дојке у раном стадијуму, тако се и код болесница које су оперисане због карцинома редовним праћењем и савременим дијагностичким процедурама открива метастаска болест у почетној фази. Управо болеснице са ресектабилним метастазама у јетри, којима је то

једино место прогресије, су кандидати за ресекцију. Ресекција метастаза карцинома дојке у јетри је сакако модалтет који је до сада примењиван спорадично. У задње две деценије приказане су мање серије таквих болесница. У овој студији је показано да код добро селектованих пацијената ресекција метастаза свакако утиче на дуже преживљавање без знакова болести и укупно дуже преживљавање. Показани су фактори везани за примарни карцином дојке и метастазе у јетри који утичу на бољи исход болести. Резултати овог истраживања помочиће лекарима који се баве лечењем болесника са карциномом дојке да размотре могућност ресекције метастаза. У колико су болесници потенцијални кандидати за ресекцију треба их упутити на консултативни преглед хирургу који се бави хирургијом јетре.

## **2.7. Начин презентовања резултата у научној јавности**

Коначни резултати добијени током израде докторске дисертације су публиковани у часопису међународног значаја и презентовани на научним и стручним скуповима у форми усмене или постер презентације.



## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Милана Жегараца под називом „**Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори**“, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне проблематике.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Милана Жегарца урађена под менторством доц др Срђана Нинковића представља оригинални научни допринос и од великог је како научног, тако и практичног значаја у третману пацијената са карциномом дојке.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Хируршка ресекција изолованих метастаза карцинома дојке у јетри: прогностички фактори**“, кандидата др Милана Жегарца буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

### **Проф Др Слободан Милисављевић**

*ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник*

---

### **Проф Др Драган Чановић**

*ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан*

---

### **Доц Др Весна Плешинац Карапанџић**

*доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области Радиологија и Онкологија, члан*

---

Крагујевац,

08/04/2014године