

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Број	28. 10. 2020	Датум	
05	9732	Број	

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 09.09.2020. године, одлуком бр. IV-03-594/24 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **"Испитивање фактора који утичу на успех комбинованог хируршког лечења и загрејане интраперитонеалне хемиотерапије код пацијенткиња са карциномом перитонеума оваријалног порекла"** кандидата Милана Коцића, у следећем 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. **Доц. др Иван Марковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Милана Коцића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација 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"**, урађена под коменторством проф. др Срђана Нинковића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну научну студију која се бавила испитивањем фактора који утичу на успех комбинованог лечења узнапредовалог карцинома јајника циторедуктивном хирургијом и загрејаном интраперитонеалном хемиотерапијом.

Стандардно лечење перитонеалне карцинозе у досадашњем периоду била је системска хемиотерапија и палијативна хирургија у случају опструкције црева или других хируршких компликација болести. Током протеклих деценија развијен је нови терапијски приступ у лечењу перитонеалне карцинозе. Он представља комбинацију циторедуктивне хирургије, перитонектомијске хируршке процедуре и загрејану интраперитонеалну хемиотерапију. Циљ циторедуктивне хирургије је да потпуно одстрани или сведе на минималну величину (<2,5мм) туморске масе унутар абдомена, што омогућава бољи контакт цитотоксичних лекова са ткивима и већу ефикасност на микроскопску резидуалну болест. Захваћеност висцералног перитонеума желуца, колоне, танких црева и других органа, најчешће захтева ресекцију захваћеног органа или његовог дела. Екстензивна инфилтрисаност танких црева и мезентеријума је критеријум иноперабилности. Чак и најекстензивнија циторедуктивна хирургија 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 превенира појаву болести из резидуалних туморских ћелија је загрејана интраперитонеална хемиотерапија. Предност HIPEC је што доводи цито-токсичне 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 код карцинозе порекла оваријалног карцинома је Цисплатина загрејан на температури између 39°C до 41°C.

Резултати овог истраживања указују на бројне факторе који могу утицати на успех ове врсте комбинованог лечења. Као један од најзначајнијих издваја се перитонеални канцер индекс (енг. Peritoneal Cancer Index, PCI) чији пораст утиче на лошије преживљавање. Обзиром на мали број студија које се баве овом тематиком и на тек присутне рандомизоване студије фазе три ови резултати могу дати значајан допринос у далјем истраживању.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*citoreductive surgery*“, „*HIPEC*“, „*ovarian cancer*“, пронађене су малобројне студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација 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" представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

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

фокусом на поља карцинома дојке, штитасте жлезде, меланома као и циторедуктивне хирургије. На Институту за онкологију и радиологију Србије је 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.

Докторске студије на медицинском факултету у Крагујевцу на смеру Онкологија уписао 2009 године. Члан је Хируршке и Канцеролошке секције Српског лекарског друштва.

Учествовао на тренинг усавршавању спровођења циторедуктивне хирургије и интраперитонеалне загрејане хемиотерапије и изоловане перфузије 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 лепка ФС Грифолс која је спроведена на Институту за Онкологију и Радиологију у Београду у периоду од 2014. до 2016. године.

Аутор и коаутор више научних радова као и поглавља у књигама.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Kocic M**, Nikolic S, Zegarac M ,Djurisic I , Soldatovic I, Milenkovic P, Kocic 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):1176-83. **M23**
2. Nikolic S, Dzodic R, Zegarac M, Djurisic I, Gavrilovic D, Vojinovic V, **Kocic M**, Santrac N, Radlovic P, Radosavljevic D, Pupic G, Martinovic A. Survival prognostic factors in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and

intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single institution experience. J BUON. 2014;19(1):66-74. M23

3. Zegarac M, Nikolic S, Gavrilovic D, Jevric M, Kolarevic D, Nikolic-Tomasevic Z, Kocic M, Djuriscic I, Inic Z, Ilic V, Santrac N. Prognostic factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer. J BUON. 2013;18(4):859-65. M23

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација Милана Коцића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Пацијенти и методологија, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 80 страна и има 56 табела, 41 графикона и 9 слика. Поглавље Литература садржи 104 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о лечењу карцинозе перитонеума оваријалног порекла.

Циљеви истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду испитивао улогу PCI у односу на преживљавање, као и подгрупе које и како утичу на успех лечења комбинованом методом циторедуктивне хирургије и загрејане интраперитонеалне терапије. Такође је испитивана повезаност локализације саме перитонеалне карцинозе у односу на успех лечења. Испитивана је и корелација хистолошких подтипова карцинома јајника у односу на перитонеалну дисеминацију.

Пацијенти и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка проспективна студија и спроведено је у складу са принципима Хелсиншке Декларације и принципима Добре клиничке праксе. Студија је одобрена од стране Етичког одбора у

Института за онкологију и радиологију Србије у Београду под бројем 1042-01. Сви испитаници су дали усмени и писани пристанак пре самог почетка лечења. Истраживање је обухватило 44 пацијенткиње које је спроведено на Институту за Онкологију и Радиологију Србије као клиничка проспективна студија која је укључила групу од 44 пацијенткиње код којих је постављена дијагноза перитонеалне карцинозе порекла карцинома јајника, а изведена процедура циторедуктивне хирургије уз апликацију загрејане интраперитонеалне хемиотерапије у периоду од 2006-2013. године. Одлуку за операцију свих пацијенткиња донета је од стране конзилијума лекара Института за онкологију и радиологију Србије. Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 55) и графиконима (укупно 41). Приказ резултата је прегледан и разумљив.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су анализирани и објашњени резултати добијеног истраживања и упоређивани са доступним литературним подацима из исте области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација 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" по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу испитивања и обраде резултата у овој студији добијени су следећи закључци:

Перитонеални канцер индекс (PCI) се може сматрати једним од најзначајнијих фактора прогнозе. Са повећањем PCI за једну јединицу повећава се шанса за смртни исход за скоро 10%

Хистолошки подтипови карцинома не утичу на обим перитонеалне дисеминације, али могу утицати на преживљавање

Ресекција ДДК и ЛДК значајно утиче на обим перитонеалне дисеминације

Висецреалне ресекције и захваћеност танких црева, бешике, дијафрагме и бурсе оменталис указују на значајно већи обим перитонеалне дисеминације

Захваћеност левог средишњег региона значајно утиче на укупно преживљавање, а могуће је да утичу леви горњи и десни доњи регион.

Највећи проценат смртог исхода јавио се код пацијенткиња код којих је захваћен почетни илеума, десни доњи и средиши и леви доњег.

Највећи проценат смртности је забележен када је урађена ресекција оментума, бешике, колона, танког црева или дијафрагме.

Пацијенткиње са иницијално лошијим општим стање имале су већ обим перитонеалне дисеминације што је утицало и на преживљавање

Код пацијенткиња код којих је била присутна метахрона карциноза имале су већи обим перитонеалне дисеминације у односу на пацијенткиње са синхроним карциномом

Синхрона и метахрона карциноза не утичу на преживљавање

Постоперативне компликације код пацијенткиња највероватније утичу на преживљавање

Спровођење постоперативне хемиотерапије након циторедуктивне хиреугије и загрејане интраперитонеалне хемиотерапије нема утицаја на укупно преживљавање.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и значајан допринос у сагледавању лечења узнапредовалог карцинома јајника циторедуктивном хирургијом и загрејаном интраперитонеалном хемиотерапијом, а такође указује на могућност нових истраживања сличног дизајна.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи.

1. **Kocic M, Nikolic S, Zegarac M, Djuricic I, Soldatovic I, Milenkovic P, Kocic 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):1176-83. **M23**

ЗАКЉУЧАК

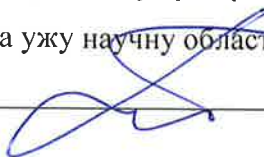
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Милана Коцића под називом „Испитивање фактора који утичу на успех комбинованог хируршког лечења и загрејане интраперитонеалне хемиотерапије код пацијенткиња са карциномом перитонеума оваријалног порекла” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Милана Коцића, урађена под менторством проф. др Срђана Нинковића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригинални научни допринос испитивању фактора који утичу на лечење и преживљавање пацијенткиња са карциномом јајника и перитонеалном дисеминацијом код којих је спроведена циторедуктивна хирургија са апликацијом загрејане интраперитонеалне хемиотерапије.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Испитивање фактора који утичу на успех комбинованог хируршког лечења и загрејане интраперитонеалне хемиотерапије код пацијенткиња са карциномом перитонеума оваријалног порекла” кандидата Милана Коцића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

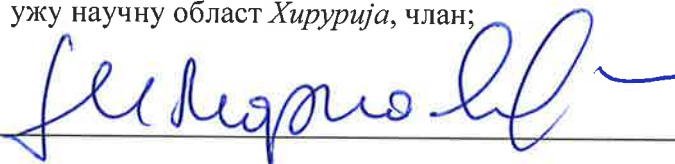
Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;



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



5. **Доц. др Иван Марковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за
ужу научну област *Хирургија*, члан;



У Крагујевцу, 22.09.2020. године