

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
КРАГУЈЕВЦ

|           |          |
|-----------|----------|
| ПРИЈЕМА   | 30.07.16 |
| Орг. за   |          |
| 05. 10623 |          |

**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 дана 13.07.2016. године, одлуком број IV-03-720/20 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „ Коришћење метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке “, кандидата др Игора Ђуришића у следећем саставу:

1. Доц. др Драгче Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. Доц. др Срђан Нинковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, 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 др Игора Ђуришића 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 др Игора Ђуришића под називом „Коришћење метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке представља актуелну студију која се бавила коришћењем метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код рака дојке. Према светским протоколима препоручује се комбинована техника тј. коришћење двојног контраста (метилен плаво/патент плаво и радиоизотоп). Према Европским упутствима хирурзи који тек започињу да уводе ову методе морају на серији од 30 пацијената да достигну ниво идентификације стражарског лимфног чвора преко 90% и проценат лажно негативних резултата мањи од 10%. У земљама са нижим социо-економским статусом којима и ми припадамо, поставља се реалан проблем доступности радиоколоида и пратеће опреме (сцинтиграфије, гама камере). Због тога се истраживање ове докторске дисертације фокусира на могућности коришћења једног контраста (метилен плаво или патент плаво- single contrast) као и процени његове прецизности и тачности у лимфо-нодалном стажирању аксиле. Метилен плава витална боја је безбедна и јефтина боја, са високим процентом успешности у маркирању стражарских лимфних чворова, не само код рака дојке, већ и код меланома и карцинома штитасте жлезде, те је у свакодневној примени у установи где је спроведено истраживање. Према протоколима установе, биоптирани СЛН се анализирају интраоперативно, а потом стандардном патохистолошком обрадом, и лечење се, у случају позитивног ex tempore налаза, комплетира једновремено, током прве хоспитализације, што није случај са другим установама у којима се ова метода примењује. Светски и Европски протоколи недвосмислено препоручују коришћење од 0,2 до 0,5 ml метилен плавог. Убризавање боје преко 0,5 ml може довести до одређених нежељених реакција као што је некроза жлезданог и масног ткива дојке и анафилактичких реакција. Ни једна публикована студија није доказала различите резултате између стопе идентификације, специфичности и сензитивности између убризгавања 0,2 и 0,5 ml метилен плавог. У

случајевима добијања налаза позитивног стражарског лимфног чвора (микро или макрометатазе) препоруке су да се може применити или дисекција аксиле или радиотерапија аксиле уз адјувантну системску терапију. 2013.године су објављени резултати EORTC AMAROS студије (10981/22023) на 4,806 пацијената код којих је након добијања позитивног налаза стражарског лимфног чвора рађена или дисекција аксиле или радиотерапија аксиле. У петогодишњем праћењу стопа рецидива у аксили након дисекције аксиле износила је 0.54% (4/744) према 1.03% (7/681) код пацијената након радиотерапије аксиле. Није било статистички значајне разлике у преживљавању између ове две групе пацијената. Резултати студије ACOS-OG Z0011 публиковани су у децембру 2013.године су показали да је у локалној контроли аксиле након добијања позитивног налаза стражарског лимфног чвора код пацијенткиња старијих од 66 година довољно само редовно праћење, тј. без дисекције или радиотерапије аксиле. Значај и циљ ове докторске дисертације је да покаже да коришћење метилен плавог као јединог контраста може бити поуздано у процени захваћености лимфних нодуса пазушне јаме током операција рака дојке и да се поједностави техника његове биопсије, базирано на његовом најчешћем анатомском положају. Примена ове хируршке технике омогућава бољу селекцију болесница са раком дојке за једновремену селективну дисекцију лимфних чворова пазушне јаме у случају позитивног ех темпоре налаза стражарског лимфног чвора.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „CoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи утврђено је да до сада није спроведена и публикована свеобухватна студија идентичног дизајна и методолошког приступа у којој је анализирано коришћење метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Игора Ђуришића „Коришћење метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке“ представља резултат оригиналног научног рада.



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

Др Игор Ђуришић је стекао звање доктор медицине на Медицинском факултету у Београду 2001.године. Запослен је на Институту за онкологију и радиологију Србије од 2003.године. Положио је специјалистички испит из опште хирургије на Медицинском факултету у Београду 2010.године са одличном оценом.

Академске 2011/2012.године уписао је Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, смер клиничка и експериментална хирургија. Положио је све програмом студија предвиђене испите, као и усмени докторантски испит априла 2012.године. Учествовао је на домаћим и међународним симпозијумима и конгресима као слушалац и као усмени излагач. Учествовао је на пројекту “A prospective, single-blind, randomized, phase III study to evaluate the safety and efficacy of fibrin sealant grifols (FS Grifols) as an adjunct to hemostasis during parenchymous tissue open surgeries”, финансиран од стране спонзора Грифолс, од 2014. до 2015. године. Аутор је или коаутор већег броја радова објављених у целини у домаћим и интернационалним часописима. Члан је ESSO (Европско удружење онколошких хирурга) и члан руководства Удружења онколошких хирурга Србије.

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

1. **Djurisic I**, Santrac N, Buta M, Oruci M, Markovic I, Nikolic S, Žegarac M , Dzodic R  
Can we use frozen section analysis of sentinel lymph nodes mapped with methylene blue dye for decision making upon one-time axillary dissection in breast carcinoma surgery in developing countries? J BUON 2015;20(2):492-7. **(M23-3 бода)**
2. Santrac N, Besic N, Buta M, Oruci M, **Djurisic I**, Pupic G, Petrovic L, Ito Y, Dzodic R.  
Lymphatic drainage, regional metastases and surgical management of papillary thyroid carcinoma arising in pyramidal lobe - a single institution experience. Endocr J 2014;61(1):55-9. **(M23-3 бода)**

3. Dzodic R, Markovic I, Stanojevic B, Saenko V, Buta M, **Djurisic I**, Oruci M, Pupic G, Milovanovic Z, Yamashita S. Surgical management of primary thyroid carcinoma arising in thyroglossal duct cyst: an experience of a single institution in Serbia. *Endocr J* 2012;59(6):517-22. **(M22-5 бодова)**
4. Radan Dzodic, Ivan Markovic, Nada Santrac, Marko Buta, **Igor Djurisic**, Silvana Lukic. Recurrent Laryngeal Nerve Liberations and Reconstructions: A Single Institution Experience *World J Surg* 2016; 40:644–651. **(M21-8 бодова)**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација Др Игора Ђуришића написана је на 68 страна укључујући и библиографске податке и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал, Методологија, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи укупно 15 табела и 1 графикон. Поглавље „Литература“ садржи 87 релевантних цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин изложио актуелна сазнања о патогенези и патологији рака дојке. Детаљно су приказана епидемиологија рака дојке, са ТНМ класификацијом. Објашњени су принципи хируршког лечења инвазивних тумора дојке, од индикација и контраиндикација за поштедне операције па све до мутилантне хирургије. Представљен је концепт биопсије лимфних чворова стражара, од историјата па до савремених ставова. Детаљно су објашњене све технике мапирања стражарских лимфних чворова као и коришћење обележивача витално плавог и радиообележивача Tc99m са сулфурколоидом и коришћење лимфосцинтиграфије.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани. Кандидат је у свом раду намеравао да покаже да коришћење метилен плавог као јединог контраста може бити довољно или макар задовољавајуће поузданоу процени захваћености лимфних нодуса пазушне јаме током операција рака дојке. Такође, остали циљеви овог испитивања

биће да се поједностави техника његове биопсије, базирано на његовом најчешћем анатомском положају, те да се тиме покаже корисност у смислу одабира болесница са раком дојке за једновремену селективну дисекцију лимфних чворова пазушне јаме у случају позитивног *ex tempore* налаза стражарског лимфног чвора

Материјал и методологија рада адекватно су и прецизно формулисани и презентовани. Употребљена је методологија описана у пријави докторске тезе.

Испитивање је обухватило болеснице са T1/T2 раком дојке и клинички негативним аксиларним лимфним чворовима, а које су лечене хируршки уз визуелно одређивање пребојености стражарског лимфног чвора у пазушној јами након субдермалне инјекције метилен плавог перитуморски или периареоларно. Сви стражарски лимфни чворови су били интраоперативно патохистолошки анализирани, а затим и стандардном патохистолошком анализом, како би се испитала тачност *ex tempore* анализе стражарског лимфног чвора, њена поузданост у стажирању аксиларних лимфних нодуса и селекцији болесница за комплетну аксиларну дисекцију.

Све испитанице које су задовољиле критеријуме, биле су подвргнуте мапирању стражарског лимфног чвора у пазушној јамисубдермалним убризгавањем 1% метилен плавог у дојку (у количини 0.2, 0.5 или 1.0 ml, перитуморски или периареоларно, 5, 10 или 20 минута пре реза коже. Како је циљ испитивања улога стражарског лимфног нодуса, само болеснице код којих је интраоперативно била визуелно потврђена пребојеност једног или више лимфних чворова биле су укључене у студију, док су оне са непребојеним лимфним чворовима биле искључене из испитивања. Код свих селектованих болесница одређен је положај стражарског лимфног нодуса у пазушној јами (ниво 1, 2 или 3 по Berg-у), а након хируршке ексцизије (биопсије), стражарски лимфни чворови су били интраоперативно анализирани од стране патолога. Код свих болесница је, као додатак поштедној или радикалној операцији рака дојке, учињена и комплетна дисекција пазушне јаме ослањајући се на Европске препоруке

Код свих болесница су стандардно одређивани статус стероидних рецептора (естрогенски и прогестеронски рецептори), HER-2 и Ki67.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани у укупно 15 табела и 1 графикону.



Истраживање је обухватило 152 болеснице, узраста од 33 до 82 године, просечне старости 56 година. Код 101 пацијенткиње величина тумора је била T1(66.45) а код 51 пацијенткиње је била T2 (33.55). Код 120 пацијенткиња је урађена поштедна операција а код 32 пацијенткиње радикални хируршки захват. Код свих пацијенткиња је урађена биопсија стражарских лимфних чворова и дисекција пазушне јаме. Код 10 пацијенткиња величина тумора је била pT1a, код 26 pT1b, код 87 pT1c и код 29 pT2. Локализација сентинел лимфног чвора је код 132 (86.8) пацијенткиње била у нивоу 1 пазушне јаме а код 20 (13.2) у нивоу 2. Код свих пацијенткиња је визуелном методом хирурга и патолога верификовано је присуство боје у лимфном чвору стражару. Позитивна предиктивна вредност методе, односно вероватноћа да се код болесница са метастазом у сентинелу (детектовано интраоперативном патохистолошком анализом) нађу метастазе и у другим аксиларним чворовима, износила је 70.4%. Негативан интраоперативни патохистолошки налаз за сентинел лимфни чвор указивао је на одсуство других аксиларних метастаза код 99.2% болесница, што је негативна предиктивна вредност методе. Метода биопсије лимфног чвора стражара – сентинела, уз употребу метилен плавог и интраоперативну патохистолошку анализу, у 94.1% случајева прецизно је селектовала болеснице са минимално инвазивним раком дојке на оне којима је неопходно учинити дисекцију пазушне јаме и групу којима дисекција није неопходан терапијски модалитет. У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена и јасно продискутована повезаност сваког од резултата тезе са резултатима сличних студија у другим земљама. Указано је на велику разноликост светских ставова повезаних са тематиком спроведеног истраживања. Коментари резултата су језгровити, стил и језик дискусије су адекватни.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Др Игора Ђуришића под називом „Коришћење метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. У овом истраживању најдоминантнија техника убризгавања подразумевала је периареоларну инјекцију 0.5мл виталне боје 5 минута пре реза коже. Међутим, није показана статистички значајна разлика у броју и локализацији сентинела у односу на место убризгавања, време до реза коже и запремину инјицираног метилена.
2. Стражарски лимфни нодуси су скоро у 90% случајева били локализовани у доњем спрату пазушне јаме, односно 1. спрату аксиле по Бергу. По особи, идентификовано је од 1 до 4 сентинела, најчешће 1, а ређе 2.
3. Резултати *ex tempore* анализе и стандардне патохистолошке обраде стражарског лимфног чвора мапираног метилен плавим показују поклапање од 98%.
4. Позитивна предиктивна вредност методе, односно вероватноћа да се код болесница са метастазом у сентинелу (детектовано интраоперативном патохистолошким анализом) најчешће метастазе и у другим аксиларним чворовима, износила је 70.4%. Негативан интраоперативни патохистолошки налаз за сентинел лимфни чвор указивао је на одсуство других аксиларних метастаза код 99.2% болесница, што је негативна предиктивна вредност методе.
5. Метода биопсије лимфног чвора стражара – сентинела, уз употребу метилен плавог и интраоперативну патохистолошку анализу, у 94.1% случајева прецизно је селектовала болеснице са минимално инвазивним раком дојке на оне којима је неопходно учинити дисекцију пазушне јаме и групу којима дисекција није неопходан терапијски модалитет. Висока тачност ове методе показује да метилен плаво као једини контраст може да обезбеди адекватно обележавање репрезентативног лимфног чвора истостране пазушне јаме код болесница са раком дојке које су клинички Н0.
6. Интраоперативном патохистолошким анализом сентинела обележеног метилен плавим, прецизно је селектовано 95% болесница за дисекцију пазушне јаме (сензитивност методе), јер су те болеснице имале и метастазе у другим аксиларним лимфним чворовима. Само код



једне болеснице у сентинел лимфном чвору није нађена метастаза ни интраоперативном ни стандардном патохистолошком анализом, а имала је метастазу у лимфном чвору из дисектата (лажно негативна стопа 5%).

7. Специфичност методе износи 93.9%, обзиром да је 8 болесница имало метастазе само у сентинел лимфном чвору, али не и у осталим аксиларним лимфним чворовима из дисектата.

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

Техника обележавања стражарског лимфног чвора у пазушној јами метилен плавом бојом као јединим контрастом (*single contrast*) је једноставна, безбедна и јефтина. Ниједна болесница у нашем истраживању није имала нежељене реакције везане за примену метилен плавог, а описана преваленца компликација у литератури је ниска.

Обзиром на високу тачност (94.1%), сензитивност (95%) и специфичност (93.9%) које су добијене овим истраживањем, јасно је да коришћење метилен плавог као јединог контраста за обележавање стражарских лимфних нодуса пазушне јаме, уз интраоперативну патохистолошку анализу сентинела, може бити довољно поуздано за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке.

Ова метода омогућава правилно селектовање болесница са раком дојке за једновремену терапијску дисекцију лимфних чворова пазушне јаме у случају позитивног *ex tempore* налаза стражарског лимфног чвора, чиме се постиже завршетак лечења током прве хоспитализације, а ризик од увођења у анестезију и трошкови лечења смањују.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултат овог истраживања публикован је као оригинално истраживање у истакнутом међународном часопису:

Djurisic I, Santrac N, Buta M, Oruci M, Markovic I, Nikolic S, Zegarac M, Dzodic R. Can we use frozen section analysis of sentinel lymph nodes mapped with methylene blue dye for decision making upon one-time axillary dissection in breast carcinoma surgery in developing countries? J BUON 2015;20(2):492-497.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Игора Ђуришића „Коришћење метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке“, 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 др Игора Ђуришића, под менторством проф. др Слободана Милисављевића, представља оригинални научни и практични допринос у лечења рака дојке.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Коришћење метилен плавог као јединог контраста за одређивање статуса лимфних чворова пазушне јаме код минимално инвазивног рака дојке“, кандидата др Игора Ђуришића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Доц. др Драгче Радовановић,**  
доцент Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

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

Доц. Др сци.мед.  
Др Срђан Нинковић  
хирург

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

ИВАН МАРКОВИЋ  
Српска општа лекарска комисија  
118855

Крагујевац,  
26.07.2016. године