

ПРИМЉЕНО: 02.08.2017			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
01	9157-1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-713/31 од 13.07.2017. именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Александра Ороза под насловом :

„Сензитивност и специфичност дијагностиковања тумора доушне и подвличне регије уз помоћ *Core needle* биопсије“

На основу одлуке Већа за медицинске науке 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 Татјана Кањевац**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан;
3. **Проф. др Ружица Козомара**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Оториноларингологија и Максилофацијална хирургија*, 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

2.1 Биографски подаци

Др Александар Ороз је рођен у Сарајеву 1967. године где је стекао основно и средње образовање. Основне студије стоматологије је уписао школске 1987/88. године на Стоматолошком факултету у Сарајеву, а 1994. године дипломирао је на Стоматолошком факултету у Београду. Специјализацију из Максилофацијалне хирургије уписао је на истом факултетут школске 1996/97. године коју је успешно завршио 2001. године. Од децембра 2001. године ради на одељењу за Максилофацијалну и Оралну хирургију ЗЦ Свети Лука у Смедереву, потом 2005. године прелази у КБЦ Земун у Службу за

оториноларингологију и максилофацијалну хирургију где ради до данас. Докторске академске студије уписао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Експериментална клиничка хирургија. Титулу примаријуса стекао 2010. године. Основне студије медицине завршио је на медицинском факултету у Новом Саду 2013. године. Ради на месту начелника Службе за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клинике са хирургију, КБЦ Земун.

Објавио је више радова на домаћим и међународним скуповима као и у националним и интернационалним стручним часописима. Професионално је ангажован као ментор за лекаре на специјализацији стоматолошких дисциплина као и лекара на специјализацији оториноларингологије са максилофацијалном хирургијом. Говори енглески језик.

2.2 Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов : Сензитивност и специфичност дијагностиковања тумора доушне и подвиличне регије уз помоћ *Core needle* биопсије.

Предмет : Утврђивање поузданости, специфичности и сензитивности биопсије шупљом иглом код тумора паротидне и субмандибуларне пљувачне жлезде

Хипотеза :

1. Биопсија шупљом иглом поседује високу специфичност за дијагнозу тумора доушне и подвиличне ложе.
2. Биопсија шупљом иглом поседује високу сензитивност за дијагнозу тумора доушне и подвиличне ложе.
3. Биопсија шупљом иглом поседује високу поузданост за дијагнозу тумора доушне и подвиличне ложе.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, др Александар Ороз је објавио рад у целини у часопису категорије M52, у којем је први аутор, и стекао услов за пријаву докторске дисертације.

Oroz A, Kanjevac T, Vasovic M, Milosevic M, Jevdjic J. Validity of core needle biopsy in the histopathological verification of parotid gland lesions. *Sanamed*. 2016; 11(2): 123–127. **M52**

2.4.Преглед стања у подручју истраживања

Туморске масе главе и врата различите су етиологије. Код деце и адолесцената, најчешће су у питању инфективне болести праћене лимфаденопатијом на врату, као и бенигни израштаји, док код старијих пацијената постоји већа вероватноћа да је у питању малигна

болест. Лимфоми и метастазе сквамозелуларних карцинома најчешћи су малигнитети ове регије. Пацијенти са туморским масама на врату могу се поделити у две групе: на пацијенте са већ доказаним малигнитетом код којих је највероватније у питању метастатски процес, као и на пацијенте који имају новонастали тумор врата. Приликом дијагностиковања промена у паротидној регији примењују се радиолошке процедуре (ултразвук, компјутеризована томографија и магнетна резонанца), лабораторијске и микробиолошке анализе, али је за дефинитивну дијагностику неопходна патохистолошка верификација. Прецизна дијагностика уз што мање нарушавање ткива неопходна је јер за многа ненеопластична и неопластична обољења (нпр. лимфопродиферативне болести) хируршко лечење није метод избора. Такође, код бенигнух лезија, као што је Вартинов тумор, могуће је након прецизне хистопатолошке верификације учинити најмање инвазивно хируршко одстрањивање - екстракапсуларну дисекцију. Преоперативно испитивање лезија плувачних жлезди треба да омогући планирање адекватних терапијских процедура, а у случају потребе за хируршком интервенцијом врсту и обим хируршке интервенције. У том смислу, могућност диференцирања бенигну од малигну тумора је од пресудне важности, а осим тога податак о врсти тумора додатно олакшава избор исправне процедуре лечења.

Биопсија је помоћна дијагностичка процедура која подразумева узимање ткивних узорака за потребе патохистолошке анализе. Биопсија треба да омогући клиничару да донесе одлуку о адекватном третману лезија паротидне ложе и субмандибуларне регије. Након иницијалне визуелизације тумора уз помоћ ултразвука или магнетне резонанце користи се биопсија како би се диференцирале неопластичне лезије (које се обично третирају хируршки) од ненеопластичних лезија (које се санирају конзервативно). Осим тога, биопсија служи да се направи разлика између бенигнух и малигнух неоплазма од чега зависи инвазивност хируршке процедуре. Показано је да отворена вратна биопсија која се спроводи пре хируршког захвата повећава степен рецидива и локалних метастаза у односу на случајеве када код пацијената није вршена биопсија или када се она изврши током хируршког захвата. Ови налази су довели до тога се приступ у коме се отворена биопсија рутински користи за дијагнозу тумора плувачних жлезди, напусти и усмерио истраживаче на откривање преоперативних дијагностичких техника које минимизирају могућност дисеминације тумора и руптуре капсуле тумора.

Биопсија треба да омогући прецизну дијагнозу, а сам поступак биопсије може бити:

1. Инцизиона биопсија
2. Ексцизиона биопсија
3. Ex tempore биопсија
4. Биопсија циркуларним ножем – „панч“ биопсија
5. Фина аспирациона биопсија
6. Биопсија шупљом иглом

2.5 Значај и циљеви истраживања

Значај спроведених истраживања би био да се разјасни и олакша метода избора терапијске процедуре након спроведених дијагностичких поступака у лечењу тумора доушне и подвиличне пљувачне жлезде.

Имајући у виду све неистражене аспекте употребе биопсије шупљом иглом циљеви студије би били да се утврди:

- а) Прецизност биопсије шупљом иглом у дијагностиковању израштаја у паротидној регији и подвиличној регији.
- б) Сензитивност методе у диференцијацији малигних и бенигних лезија и ненеопластичних израсталина.
- в) Удео малигних и бенигних лезија у односу на локализацију и хистопатолошки тип лезије.
- г) Да се упореди хистопатолошки налаз добијен биопсијом шупљом иглом и екстирпационом биопсијом.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Последњих година публикована су бројна истраживања из области примене биопсије шупљом иглом (КОР биопсија) у дијагнози тумора паротидне пљувачне жлезде. Развој биопсије шупљом иглом датира са почетка 90-их година 20. века, као одговор на „златни стандард“ у хирургији, тј. ексцизиону биопсију и цитолошку пункцију патолошки измењеног ткива. Недостаци цитолошке дијагностике су субјективност, висок проценат неодговарајућих узорака ткива за анализу, немогућност понављања анализе и разликовања инвазивних од неинвазивних лезија. Због свега наведеног биопсија шупљом иглом се развила као метод превазилажења свих поменутих недостатака. Превенствено се користила у дијагностици малигнитета и патолошких промена у онкологији дојке, али данас има широку примену готово у свим патолошки измењеним ткивима и код сумња на малигните тироидне жлезде, простате, јетре, плућа, бубрега, лимфних жлезда, великих пљувачних жлезда – паротидне и подвиличне. Међутим, студије у којима је испитивана ефикасност методе биопсије шупљом иглом код тумора паротидне и нарочито субмандибуларне пљувачне жлезде у српској популацији нису до сада објављене, што оставља могућност за будућа истраживања.

2.7 Методе истраживања.

2.7.1. Врста студије

Проспективна клиничка студија ће бити спроведена у Служби за оториноларингологологију са максилофацијалном хирургијом Клиничко-болничког

центра „Земун“.

2.7.2. Популација која се истражује

Студија би обухватила 110 пацијената са обољењем паротидне жлезде и 110 пацијената са обољењима субмандибуларне жлезде. У студију би били укључени пацијенти оба пола којима је пре хоспитализације клиничким и радиолошким (ултразвучним) прегледом констатована туморска маса у паротидној или субмандибуларној регији.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени пацијенти који испуњавају следеће критеријуме:

- а) Старосна доб од 18 до 80 година.
- б) Клинички и радиолошки верификована туморска маса у паротидној и субмандибуларној регији.
- в) Одсуство акутног инфективног синдрома.
- г) Одсуство хематолошког обољења.

Из студије би били искључени пацијенти који се не би одазивали на контролне прегледе.

Биопсија шупљом иглом би се изводила код пацијената ако су испуњени следећи услови:

- а) Туморска маса у паротидној или субмандибуларној регији ултразвучно је верификована као већа од 2 cm.
- б) Туморска маса у паротидној регији није у непосредној близини великих крвних судова врата.
- в) Туморска маса се не налази у дубоком режњу паротидне лезде.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Патохистолошку верификацију материјала узетог биопсијом би се вршила у Служби клиничке патологије КБЦ „Земун“. Биопсија шупљом иглом би се обављала након давања локалног анестетика (1% *Xylocain*) који би се давао поткожно инсулинском иглом са минималном траумом ткива. Добијени узорак би се стављао у формалински раствор и слао Служби клиничке патологије КБЦ „Земун“ на хистопатолошку анализу.

У зависности од хистопатолошког налаза који се добије *Core needle* биопсијом пацијент би био подвргнут хируршком захвату који би укључивао ресекцију и екстирпацију промене. Патолог би правио дијагнозу испитујући хистолошке препарате обојене хематоксилин-еозином добијених биопсијом шупљом иглом, а овај налаз би се упоређивао са патохистолошким налазом добијеним након патохистолошке анализе екстирпираног тумора. Били би праћени објективни и субјективни параметри

постоперативног опоравка: дани хоспитализације, повратак уобичајеним активностима, постоперативно крварење, оток, пареза фацијалног нерва и јачина бола. У случајевима постојања великих дифузних В ћелијских лимфома или ситноћелијских лимфоцитних лимфома (дијагноза је касније потврђена имунохистохемијом) само би био вршен опис хистолошког препарата.

Резултати ће бити представљени као процентуална заступљеност малигних тумора, бенигних тумора и инфламаторних лезија у испитиваној регији. Такође ће се у оквиру сваке групе приказавати процентуална заступљеност хистопатолошког типа лезије. Резултати *Core needle* биопсије ће бити представљени, у односу на дефинитивну патохистолошку дијагнозу хируршки екстирпираниог тумора, као:

- А) Тачно позитивни
- Б) Тачно негативни
- В) Лажно позитивни
- Г) Лажно негативни

На основу добијених резултата ће се израчунати

- А) Сензитивност
- Б) Специфичност процедуре

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Снага студије и величина узорка је израчуната на основу података о величини тумора процењеној двема различитим техникама биопсије публикованих у студији сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.8 за *Student's t* тест (два зависна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између две групе, утврђен је довољан број испитаника и он износи 150 за паротидну и 150 за субмандибуларну пљувачну жлезду. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student-ov t* тест за два зависна узорка) између две методе биопсије на истој групи испитаника, са снагом студије $\geq 80\%$.

2.7.6. Статистичка анализа

Статистичка анализа ће се обавити уз помоћ програмског пакета SPSS 20 и укључиће дескриптивне и аналитичке методе. Од дескриптивних метода користиће се графичко и табеларно приказивање, аритметичка средина и стандардна девијација. Нормалност дистрибуције података ће бити проверена помоћу Kolmogorov-Smirnov теста. У зависности од нормалности расподеле од аналитичких метода користиће се параметарски тестови (*t*-тест и једнофакторска анализа варијансе (ANOVA)) и непараметарски тестови (χ^2 и *Mann* –

Whitney тест). χ^2 ће се користити за поређење учесталости анализираних параметара између посматраних група као и за поређење разлика у учесталости унутар једне групе, *t*-тест ће се користити за поређење између две групе нумеричких података, а једнофакторска анализа варијансе за упоређивање нумеричких вредности посматраних параметара између више група. За нумеричка обележја која се понашају по типу расподеле различите од нормале користиће се *Mann-Whitney* тест. Статистичка значајност ће се утврђивати за $p < 0,05$. Статистички ниво значајности добијених резултата тумачен је на нивоу сигурности од 95% и 99%, односно вероватноће грешке од $p < 0,05$ и $p < 0,01$

2.8. Очекивани резултат докторске дисертације

Од резултата планираних истраживања се очекује да дају ближи увид у прецизност биопсије шупљом иглом као дијагностичке процедуре у лечењу тумора максиларнофацијалне регије. Истовремено, добијени резултати би указали на сензитивност, специфичност и тачност ове биопсије код туморских промена у паротидној и субмандибуларној регији. На овај начин би се потврдила оправданост употребе ове дијагностичке процедуре у свакодневној клиничкој пракси и у оним случајевима када стандардне процедуре нису изводљиве.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Резултати добијени испитиваном методом допринеће и разјаснити недоумице које постоје код туморских промена регије главе и врата. Егзактно постављена дијагноза овом методом знатно олакшава хирургу са највећом сигурношћу да примени одговарајући метод лечења било хируршки или конзервативни. Резултати овог истраживања ће омогућити боље разумевање природе експанзивних лезија главе и врата као и примену најприхватљивијих терапијских процедура након адекватне хистопатолошке дијагностике. Бенефит који се очекује применом ове методе значајно доприноси смањену морбидитета и морталитета пацијената.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф. др Јасна Јевђић, ванредни професор, Факултета медицинских наука за ужу научну област Хирургија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Проф.др Јасна Јевђић има вишегодишње искуство у клиничком и екперименталном хируршком истраживању, као и примени савремених терапијских и дијагностичких модалитета лечења. Објавила је велики број радова од којих издвајамо радове од посебног значаја

1. **Jevdjić J**, Surbatović M, Drakulić-Miletić S, Vukićević V. New therapy strategies for treatment of severe sepsis and septic shock in intensive care unit of clinical centre in Kragujevac. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 136(5-6): 248-52.
2. Pesovic JP, Milosevic BZ, Canovic DS, Cvetkovic AM, Milosavljevic MZ, **Jevdjić JD**, Pavlovic MD, Petrovic MD. Cancer of ectopic parathyroid gland presentation of the disease with a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2013; 6(3): 227-30.
3. **Jevđić J**, Šurbatović M, Filipović N, Radaković S. Characteristics of immune response in urosepsis. *Vojnosanit Pregl.* 2006; 63: 601-604

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 Татјана Кањевац**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дечја и превентивна стоматологија, члан

3. **Проф. др Ружица Козомара**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Максилофацијална хирургија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат др Александар Ороз испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и поставља значајан циљ формирања алгоритма примене и избора адекватне хируршке процедуре након постављања дефинитивне дијагнозе.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Александра Ороза под називом „Сензитивност и специфичност дијагностиковања тумора доушне и подвличне регије уз помоћ *Core needle* биопсије“, 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 Татјана Кањевац, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дечја и превентивна стоматологија, члан

Проф. др Ружица Козомара, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Максилофацијална хирургија, члан

У Крагујевцу 17.07.2017.године