

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 24.12.2014. године, одлуком бр. 01-14219/3-18, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Прогностички модели у предвиђању локално-узнапредовалог тумора мокраћне бешике“ кандидата др Радета Прелевића, у следећем саставу:

1. *проф. др Дејан Петровић*, ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник
2. *проф. др Зоран Цамић*, ванредни професор за ужу научну област Хирургија Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан
3. *доц. др Предраг Алексић*, доцент за ужу научну област Хирургија Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Радета Прелевића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Тумори мокраћне бешике су једни од најчешћих тумора урогениталног тракта. У популацији болесника мушког пола заузимају четврто место у односу на све карциноме. Код 20-30% новооткривених болесника дијагностикује се инфилтративна или метастатска болест (*T2-T4*), а код једне трећине болесника површни тумори (*Ta-T1-Tis*) током времена прогредирају. Радикална цистектомија је „златни стандард“ код тумора који инфилтришу слој мишића зида мокраћне бешике. Оптимални тренутак за овакву врсту операције је клинички стадијум тумора *T2-T4, No-Nx*. Оперативно лечење укључује цистектомију са простатектомијом или хистеректомијом. Петогодишње преживљавање зависи од стадијума болести и износи 35-50%.

Прецизно и поуздано преоперативно одређивање стадијума развоја тумора мокраћне бешике представља основу успешног планирања оперативног лечења и исхода болесника. Компјутеризована томографија, бимануелна палпација и патохистолошко испитивање стадијума болести (трансуретерална ресекција) није довољно поуздано у разликовању стадијума орган-ограниченог и орган-проширеног карцинома уротелијума мокраћне бешике. После радикалне цистектомије, код великог броја болесника (и до 60%) утврђена је значајна разлика између клиничког и патохистолошког стадијума карцинома уротелијума мокраћне бешике. И поред усавршавања имиџинг дијагностичких процедура (нпр. магнетна резонанца), утврђивање стадијума примарног тумора и/или метастаза у лимфним нодусима још увек је неодговарајуће. Недостатак процедура за оптимално утврђивање стадијума тумора мокраћне бешике, указује на потребу откривања додатних показатеља, предиктивних модела за предвиђање локално-узнапредовалог тумора мокраћне бешике.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података “Medline“ и “Cochrane database of systematic reviews“ помоћу кључних речи: карцином мокраћне бешике, радикална цистектомија, прогностички модели, утврђено је да недостају клиничке студије, укључујући добро контролисане клиничке студије које прецизније дефинишу откривање, утврђивање стадијума и прогнозу тумора мокраћне бешике, планирање оптималног оперативног лечења, трошкове лечења и квалитет живота болесника који болују од тумора мокраћне бешике. На основу тога, Комисија константује да докторска дисертација кандидата др Радета Прелевића под називом „Прогностички модели у предвиђању локално-узнапредовалог тумора мокраћне бешике“, представља резултат оригиналног научног рада на пољу изучавања раног откривања, утврђивања стадијума (процена локалне проширености) болести, унапређења планирања саме операције, избора деривације урина и прогнозе исхода болести.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А) Кандидат др Раде Прелевић, остварио је 12.0 бодова по основу радова објављених у целини у међународном часопису:

- четири рада у целини публикована у научном часопису са СЦИ листе

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

- *Prelević R, Stojadinović M, Simić D, Spasić A, Petrović N. Scoring system development for prediction of extravesical bladder cancer. Vojnosanit Pregl 2014; 71(9): 851-7.*

M23 = 3.0

- *Trifunović B, Kršić J, Bezmarević M, Grbović D, Zeljković D, Nešković B, Soldatović I, Prelević R, Mirković D. Relationship of short-course preoperative radiotherapy and serum albumin level with postoperative complications in rectal cancer surgery. Vojnosanit Pregl 2014; DOI: 10.2298/VSP140616057T.*

M23 = 3.0

- *Milosevic R, Milovic N, Aleksic P, Lazic M, Cerovic S, Prelevic R, et al. The influence of gender and age on the incidence of recurrence and disease progression in patients with muscle-non-invasive bladder cancer, depending on the optimal application of intravesical immunotherapy of bacillus Calmette-Guerin. Vojnosanit Pregl 2015; 72(7): pp.*

M23 = 3.0

- *Dragović T, Marinković D, Kuzmić-Janković S, Prelević R, Milović N, Kovačević B, et al. Unrecognised adrenergic symptoms and delayed diagnosis of the urinary bladder paraganglioma. Vojnosanit Pregl 2015; 72(9): pp.*

M23 = 3.0

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

Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања и методологија су идентични са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација др Радета Прелевића, написана је на 92 странице и садржи следећа поглавља: увод, преглед литературних података, циљеве истраживања и хипотезе, материјал и методе рада, резултате, дискусију, закључке, литературу и прилоге. Рад садржи једну схему, девет слика, девет табела и двадесет један графикон, док је у поглављу литература цитирано 68 библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

У уводном делу и прегледу литературних података кандидат на свеобухватан, јасан и прецизан начин, користећи најсавременије литературне податке, указује на етиопатогенезу, значај раног откривања и утврђивања стадијума (локалне проширености) тумора мокраћне бешике, а све то у циљу унапређења планирања оперативног лечења, избора деривације урина, квалитета живота, прогнозе исхода болести и примене додатних начина лечења.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања: извршити анализу показатеља пре- и постоперативног стадијума болести болесника код којих је учињена радикална цистектомија, испитати степен повезаности преоперативних показатеља са постоперативно одређеним стадијумом болести, формирати предиктивни модел, који треба поуздано да предвиди локалну узнапредовалост тумора мокраћне бешике, на основу испитиваних варијабли, формирати номограм за примену у клиничкој пракси, испитати подударност добијеног предиктивног модела са моделима других истраживача.

Материјал и методологија рада, подударни са наведеним у пријави дисертације, приказани су на одговарајући начин и веома прецизно. Спроведена

је ретроспективна студија пресека (серије случајева) у временском периоду од 2002. до 2014. године, а испитивање је укључило 181 болесника, код којих је учињена радикална цистектомија са карличном лимфаденектомијом (карцином уротелијума мокраћне бешике). Критеријуми за искључивање су били: присуство других хистолошких типова тумора, осим *transition cell carcinoma*, претходна зрачна терапија, претходна хемотерапија, претходна зрачна и хемотерапија, присуство других тумора, осим тумора мокраћне бешике.

У студији су праћене пре- и постцистектомијске варијабле. Прецистектомијске варијабле обухватају дијагностичке и ТУР методе са патохистолошком анализом учињеном до радикалне цистектомије. Оне се користе за одређивање клиничког стадијума болести. Постцистектомијске варијабле су дефинисане патохистолошким налазом препарата добијених радикалном цистектомијом и регионалном лимфаденектомијом. Ове варијабле дефинишу постоперативни стадијум болести. У предиктивне варијабле спадају: година у којој је извршена интервенција, пол и године старости болесника, локализација, величина, број, градус и стадијум малигнитета (налаз компјутеризоване томографије), учесталост релапса тумора, биопсија и патохистолошки налаз тумора мокраћне бешике, присуство лимфо-васкуларне инвазије, статус лимфних нодуса, перивезикални статус (налаз компјутеризоване томографије) и интервал од последњег ТУР-а до цистектомије. У исходне варијабле спадају: ширење тумора изван мишића зида мокраћне бешике са или без метастаза у лимфним нодусима, позитивни лимфни нодуси после радикалне цистектомије (позитиван патохистолошки налаз), ширење тумора изван мишићног слоја зида мокраћне бешике после радикалне цистектомије. У истраживању се користи *TNM* класификација карцинома мокраћне бешике.

Коришћењем бинарне логистичке регресионе анализе добијени су номограми за предвиђање три постцистектомијска модалитета по методи бодовног система. Снага предиктивних модела је одређивана *Hosmer-Lemeshow* тестом, а интерна валидност *bootstrap* методом. Предиктивна валидност добијеног модела је утврђена степеном слагања са моделима других истраживача, присутних у релевантној научној периодици. Метријске карактеристике добијеног предиктивног модела су испитане утврђивањем дискриминационе валидности процењене преко *ROC* криве, као и одређивањем показатеља сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности.

Клиничка корисност предиктивног модела утврђена је анализом криве одлучивања (*decision curve analysis*). Дискриминациона вредност три номограма квантификована је *Harrell*-овим индексом слагања, *Brier* скором и исказана је пољем испод *ROC* криве.

Резултати рада су систематично приказани и добро документовани са девет табела и двадесет једним графиконом. Генерално, резултати испитивања указују на велики дијагностички значај компјутеризоване томографије за преоперативно одређивање стадијума тумора мокраћне бешике. Компјутеризованом томографијом мале карлице треба дефинисати димензије тумора и статус пелвичних лимфних нодуса. Ове две предиктивне варијабле значајно учествују у предвиђању проширености карцинома мокраћне бешике у испитиваној серији. Добијени прогностички модели су бољи од анализиране моделе других аутора и могу се успешно користити у клиничкој пракси за издвајање болесника који имају висок ризик за нетачно преоперативно одређивање стадијума болести (кандидати за прецизније методе допунске дијагностике, као што је магнетна резонанца).

У поглављу дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су садржајни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Прогностички модели у предвиђању локално-узнапредовалог тумора мокраћне бешике“, 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. Преоперативне карактеристике болесника су значајно повезане са стадијумом развоја тумора мокраћне бешике (стадијум тумора мокраћне бешике је утврђен после радикалне цистектомије).
2. Предиктивни модел засован на преоперативно прикупљеним подацима боље предвиђа локалну проширеност тумора мокраћне бешике (екстравезикална фаза) у односу на појединачне клиничке параметре.

3. Компјутеризована томографија мале карлице има велику дијагностичку вредност за преоперативну предикцију стадијума болести (димензије тумора и статус пелвичних лимфних нодуса). Лимфни нодуси већи од 1.0 *cm*, а мањи од 2.0 *cm*, указују на постојање метастатске болести и потребу за применом неког од модалитета неoadјувантне терапије (радиотерапија, хемиотерапија, биолошка терапија).
4. Локализација тумора је од значаја за планирање оперативног лечења. Суперфицијални карциноми (мање агресивни), у случају одређених неповољних локализација (врат или тригонум мокраћне бешике) захтевају модификацију оперативне технике (ТУР наспрам парцијалне цистектомије наспрам радикалне цистектомије).
5. Значај резултата овог испитивања се огледа и у томе што указује на потребу индивидуализације преоперативног утврђивања стадијума и планирања оперативног лечења у циљу смањења развоја коморбидитета, смањења трошкова лечења и побољшања квалитета живота болесника оболелих од тумора мокраћне бешике.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

На основу резултата ове студије планира се даље изучавање прогностичких модела и њихова спољашња валидација мултицентричним студијама у циљу максимално могуће елиминације субјективности, што бољег преоперативног одређивања стадијума тумора мокраћне бешике и планирања оперативног лечења и/или примене неoadјувантне терапије.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Коначни резултати истраживања су делимично објављени као оригинално истраживање у часопису од међународног значаја, док су преостали резултати истраживања у припреми за штампу.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Радета Прелевића под називом „Прогностички модели у предвиђању локално-узнапредовалог тумора мокраћне бешике“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизној методологији и да је спроведено на одговарајући, јасан и прецизан начин. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Радета Прелевића, урађена под менторством доц. др Владимира Банчевића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за изучавање нових дијагностичких и терапијских приступа за подизање квалитета живота болесника који су оболели од тумора мокраћне бешике.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Прогностички модели у предвиђању локално-узнапредовалог тумора мокраћне бешике“, кандидата др Радета Прелевића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Дејан Петровић, ванредни професор за ужу научну област Интерна медицина Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник,

2. Проф. др Зоран Џамић, ванредни професор за ужу научну област Хирургија Медицинскиг факултета Универзитета у Београду, члан.

3. Доц. др Предраг Алексић, доцент за ужу научну област Хирургија Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, члан

Крагујевац, 05.01.2015. год.