

ПРИМЉЕНО:		05. 06. 2020
Орг. јед.	Ср.	Датум
05	4449-1	

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-03-209/24 од 11.03.2020. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Дамњана Пантића под називом:

„Значај здравственог индекса простате независно и као компоненте неинвазивног модела у симултаном предвиђању градуса карцинома простате код болесника са граничним нивоом простата-специфичног антигена“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. Доц. др Маријана Станојевић Пирковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан
3. Проф. др Иван Игњатовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Хирургија са ратном хирургијом - урологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Дамњан Пантић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Дамњан Пантић рођен 27.05.1978. године у Крагујевцу. Основну школу завршио у Крагујевцу као носилац дипломе Вук Караџић. Прву крагујевачку гимназију завршио као одличан ученик. Дипломирао је на Медицинском факултету у Крагујевцу 2005. године са просечном оценом 8,94. Од 2006. године до 2008. године радио је као лекар примарне здравствене заштите у Дому здравља Крагујевац. Од 2008. године је запослен у Клиничком центру Крагујевац, најпре као клинички лекар, а од 2010. године као лекар на специјализацији из урологије на Клиници за урологију и нефрологију Клиничког центра Крагујевац. Током 2014/2015. усавршавао се на Клиници за урологију Клиничког центра Србије. 29.10.2015. положио специјалистички испит са одличном оценом и стекао звање специјалиста уролог. У сталном је радном односу као специјалиста уролог у Центру за урологију, Клиничког центра Крагујевац. Студент је докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на изборном предмету Клиника и експериментална хирургија. Положио је усмени докторантски испит из изборног подручја докторских академских студија са оценом 10 (десет). Ожењен је, отац двоје деце.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Значај здравственог индекса простате независно и као компоненте неинвазивног модела у симултаном предвиђању градуса карцинома простате код болесника са граничним нивоом простата-специфичног антигена“

Предмет: Утврђивање значаја здравственог индекса простате независног и као компоненте модела заснованог на параметрима добијеним неинвазивним путем у симултаном предвиђању градуса карцинома простате код пацијената са граничним концентрацијама серумског простата-специфичног антигена.

Хипотезе:

- РНІ тестирање значајно побољшава симултано предвиђање хистолошког градуса карцинома простате, а нарочито високоградусних тумора, у односу на референтни предиктор
- РНІ тестирање омогућује добру диференцијацију високоградусних тумора и умерену диференцијацију нискоградусних тумора у односу на бенигно ткиво, док је диференцијација високоградусних и нискоградусних тумора непоуздана
- РНІ тестирањем значајно је побољшана специфичност при предефинисаној сензитивности у детекцији нискоградусних, а нарочито високоградусних тумора, у односу на референтни предиктор
- Неинвазивни модел који укључује РНІ значајно побољшава симултано предвиђање високоградусних тумора у односу на референтни модел
- Неинвазивни модел који укључује РНІ омогућује добру диференцијацију високоградусних тумора и умерену диференцијацију нискоградусних тумора у односу на бенигно ткиво, док је диференцијација високоградусних и нискоградусних тумора непоуздана
- РНІ тестирање независно или у неинвазивном моделу у симултаном предвиђању хистолошког градуса тумора има недовољну предиктивну вредност

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Дамњан Пантић, је објавио рад у целини у часопису категорије М51, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Pantić D**, Stojadinović M, Stojadinović M. Decision tree analysis for prostate cancer prediction in patients with serum PSA 10 ng/ml or less. *Ser J Exp Clin Res* 2017; doi: 10.2478/sjecr-2018-0039. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дијагноза карцинома простате се заснива на хистолошком испитивању након налаза повишеног серумског нивоа укупног простата-специфичног антигена - tPSA (енгл. *Total Prostate Specific Antigen*), абнормалног дигиторекталног прегледа и/или трансректалне ултрасонографије (ТРУС) простате или присуства оба неповољна налаза. Агресивност тумора процењује се Глисоновим скором који представља “златни стандард” у класификацији аденокарцинома простате. Примарно ограничење tPSA је у немогућности јасног разликовања бенигног и малигног обољења простате, нарочито за ниже вредности tPSA, у тзв. дијагностичкој сивој зони, и немогућност разликовања клинички инсигнификантног од агресивне форме карцинома, што може да доведе до “претеране дијагнозе” и “претераног лечења”. Осим тога, биопсија простате је инвазивна процедура повезана са могућим компликацијама и повећаном ценом лечења.

Новији биомаркери у раној детекцији карцинома простате су изоформе слободног PSA, нарочито p2PSA и његови деривати, као и здравствени индекс prostate – PHI (енгл. *Prostate Health Index*) који се израчунава на основу tPSA, слободног PSA - fPSA (енгл. *free PSA*) и p2PSA.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања је у покушају да се свеобухватније сагледа значај PHI независно и у оквиру модела заснованог на параметрима добијеним неинвазивним методама, поредећи га са референтним предиктором или моделом, применом софистицираније методе, мултикатегоријалне анализе и параметрима процене повезаних са проблемима вишекласне анализе.

Циљеви истраживања су:

1. Испитати предиктивну вредност РНІ тестирања у предвиђању хистолошког градуса карцинома простате у односу на % fPSA
2. Креирати неинвазивни модел који укључује РНІ за предвиђање хистолошког градуса карцинома простате;
3. Испитати предиктивну вредност РНІ независно и у неинвазивном моделу у симултаном предвиђању хистолошког градуса карцинома простате параметрима за небалансиране податке

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Новија истраживања усмерена су ка проналажењу нових биомаркера и/или предиктивних модела који имају за циљ смањење броја непотребних биопсија. У досадашњим истраживањима доказано је да РНІ независно или у моделима побољшава специфичност, даје већу клиничку корист, и смањује број непотребних биопсија у детекцији карцинома простате у поређењу са tPSA и односом слободног и укупног PSA (%fPSA). Предиктивни потенцијал РНІ у детекцији агресивних карцинома, исказане пољем испод ROC криве (енгл. *area under the receiver operating characteristic curve*, AUC) кретале су се од 0.707 до 0.815. Клиничка корист РНІ независно или у моделима показала се за праг вероватноће од 15–70%. Постоји тенденција, међутим, да се у предвиђању карцинома простате избегну инвазивне дијагностичке процедуре, као што је ТРУС. Колико је познато, неинвазивни модели који укључују РНІ до сада нису креирани. У претходним студијама које су испитивале значај РНІ исход је посматран бинарно. Овако поједностављене анализе не показују праву тачност модела или биомаркера у разликовању више могућих исхода који су могући током извођења биопсија. Осим тога, значај, могући бенифити, додатна вредност и корист од РНІ у симултаном предвиђању градуса карцинома до сада није испитивана. Досадашње студије, у којима је број негативних значајно превазилазио број позитивних биопсија, користиле су традиционалне мере процене квалитета модела или биомаркера (AUC, тачност), што поставља питање да ли је са овим конвенционалним мерама решен значај РНІ у детекцији карцинома простате.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Клиничка опсервациона проспективна студија пресека са математичким моделирањем на основу прикупљених податка.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће бити спроведено на проспективно прикупљеним подацима болесника код којих је учињена ТРУС-вођена биопсија простате и РНІ тестирање, у Клиничком центру Крагујевац и Клиничком центру Србије у Београду због сумње на присуство карцинома простате постављене на основу дигиторекталног прегледа и вредности tPSA нижим од 10ng/ml. За ово истраживање постоје сагласности Етичких комитета сваке од установа, а сви учесници потписују информисани пристанак.

Сви подаци биће добијени из историја болести болесника. Исходи биопсија се класификују у три групе: одсуство карцинома простате (бенигна хиперплазија простате - БПХ), нискоградусни карциноми простате (инсигнификантни, дефинисани Глисоновим скором ≤ 6) и високо-градусни карциноми простате (агресивни, дефинисани Глисоновим скором ≥ 7). Студија укључује анализу предиктивног потенцијала РНІ тестирања, са математичким моделирањем, у класификацији ове три групе.

2.7.3. Узорковање

У истраживање ће бити укључени пацијенти код којих је концентрација серумског tPSA у опсегу 4-10ng/ml. Крв за одређивање tPSA, fPSA и p2PSA ће се узорковати пре било какве манипулације простатом (дигиторектални преглед, ТРУС или биопсија простате). Узорковање и тестирање крви би се вршило у Служби за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Крагујевац и Центру за лабораторијску дијагностику Клиничког центра Србије, Београд. За узорковање би се користиле епрувете без антикоагуланса. Након коагулисања и њиховог центрифугирања серум би био одвајан у року до 8 сати, аликвотиран и складиштен на минус 20°C. Одређивање tPSA, fPSA и p2PSA спровело би се на анализатору UniCel DxI 600 Access Immunoassay System (Beckman Coulter, Incorporated, Brea, CA, USA) коришћењем Hybritech tPSA, Hybritech fPSA и

Hybritech®p2PSA тестова који су засновани на коришћењу хемилуминисцентних метода уз примену парамагнетних честица. Дериват p2PSA, PHI се израчунава по формули $PHI=(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$. Одређивањем односа слободног и укупног PSA (fPSA/tPSA) израчунат би био проценат слободног PSA.

Чланови уролошког тима спровели би дигиторектални преглед код свих селектованих особа (tPSA 4-10ng/ml) и класификовали га на негативан или позитиван (суспектан). Свим болесницима би се потом прво урадио ТРУС простате у циљу одређивања морфолошких карактеристика а потом и ТРУС-вођена биопсија, по стандардизованој проширеној шеми која би укључивала просечно десет биопсијских узорака на апаратима Toshiba Aplio 300 са трансректалном ултразвучном сондом јачине 5-10-МHz. Истаживачи и болесници не би били упознати са вредностима PHI тестирања.

Обрада и микроскопски преглед биопсијских узорака простате био би обављан у Служби за патохистолошку дијагностику Клиничког центра Крагујевац и Клиници за патохистолошку дијагностику Клиничког центра Србије, по препорукама актуелног градирања карцинома простате из 2005. године. У односу на патохистолошки извештај сви испитаници би били класификовани у три групе - одсуство карцинома, нискоградусни и високоградусни (агресивни) карциноми простате.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- Старост (године живота)
- Анамнеза биопсије простате (прва или поновљена)
- Дигиторектални преглед простате (негативан или позитиван/суспектан)
- Серумски концентрација укупног простата специфичног антигена (tPSA)
- Серумска концентрација слободног простата специфичног антигена (fPSA)
- Процент слободног PSA – израчунава се по формули: $((fPSA/tPSA) \times 100)$
- Серумски ниво изоформе слободног PSA – pro-2PSA (p2PSA).
- Здравствени индекс простате (PHI) – представља математички однос tPSA, fPSA и p2PSA, а израчунава се формулом $PHI=(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$

Зависне варијабле (исходи)

- Бенигна хиперплазија простате (БПХ)
- Нискоградусни карцином (Глисон скор ≤ 6)
- Високоградусни карцином (Глисон скор ≥ 7)

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена на основу следећих параметара: стопе детекције карцинома простате од 25% за особе са серумским нивоом tPSA од 2.0–10.0ng/ml (12) и разлике у дискриминацији (поља испод ROC криве) прогностичких модела у односу на само tPSA од 2-26% (13). Коришћењем наведених параметара, у расподели (алокацији) 1:3, са претпостављеним пољем испод ROC криве РНІ модела од 80%, и разликом у дискриминацији од 13%, за снагу студије од 0.8 и алфа грешком од 0.05, прорачунат је узорак од укупно 184 испитаника, 138 у контролној групи (негативних биопсија) и 46 у групи случајева (позитивних биопсија), употребом одговарајућег софтвера (MedCalc software version 12.5).

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада резултата укључиће методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Поређење међу групама спровешће се непараметријском анализом варијансе за континуиране, а Хи-квадрат тестом за дискретна обележја.

Мултиноминална, вишекласна, логистичка регресија ће се користити у идентификацији потенцијалних независних предиктора нискоградусних и високоградусних тумора, док ће референтну категорију представљати налаз бенигног ткива. Референтни модел ће укључити старост, tPSA, дигиторектални преглед, проценат слободног PSA и анамнезу претходних биопсија, док ће се додавањем РНІ креирати нови модел.

Мере успешности (перформансе) ова два класификатора (модела) или независних биомаркера (РНІ и проценат слободног PSA), биће процењене применом метрика за

вишекласну анализу. Мере дијагностичке тачности модела, за све исходне категорије, биће израчунате и поређене пољем испод ROC криве. Дијагностичке перформансе ће бити испитане израчунавањем и поређењем параметара за небалансиране податке. Примениће се више индекса погодности за процену квалитета модела.

Клиничка корист модела и независних биомаркера биће поређена анализом кривих одлучивања и поређењем специфичности, процента поштеђених биопсија и процента пропуштених карцинома при предефинисаној сензитивности.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати истраживања би могли да пруже корисне информације о предиктивним перформансама РНІ тестирања, а са циљем смањења броја непотребних биопсија и потенцијалних компликација.

Очекује се да резултати ове студије прецизно прикажу предиктивну способност РНІ тестирања независно и неинвазивном прогностичком моделу у симултаном предвиђању хистолошког градуса карцинома простате. Очекује се да је предиктивна способност РНІ боља у односу на референтни предиктор или модел, а посебно у детекцији високоградусног карцинома простате, као и да даје већу клиничку корист која би имала потенцијал да смањи број непотребних биопсија. Очекује се да предиктивна способност РНІ буде умањена када се примене параметри за небалансиране податке.

Ова студија би била прва која креира неинвазивни прогностички модел који укључује РНІ, за симултано предвиђање градуса карцинома простате. Предиктивне перформансе модела или биомаркера биле би исказане и параметрима за небалансиране податке. Све ово би унапредило досадашња сазнања у овој области, утврдило прецизан значај РНІ, оправданост његове примене и омогућило редукцију броја лажно негативних и лажно позитивних налаза, чиме се, коначно, смањује и број непотребних биопсија.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Имајући у виду велики број непотребних биопсија које се изводе у случају сумње на карцином простате, од суштинског је значаја пронаћи маркер или модел којим би се обављала боља селекција пацијента и био смањен број оних којима се изводи непотребна биопсија.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације предлажу се:

проф. др Мирослав Стојадиновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија и

доц. Др Марија Анђелковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија

Проф. др Мирослав Стојадиновић и доц. др Марија Анђелковић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови проф. др Мирослава Стојадиновића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Stojadinović M, Stojadinović M, Pantić D. Decision tree analysis for prostate cancer prediction. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(1-2):52-58.
2. Stojadinović M, Vuković I, Ivanović M, Stojadinović M, Milovanović D, Pantić D, Janković S. Optimal treshold of prostate health index in predicting aggressive prostate cancer using predefined cost-benefit ratios and prevalence. *Int Urol Nephrol.* 2019. doi: 10.1007/s11255-019-02367-z.
3. Stojadinovic MM, Pantic D, Anđelkovic M, Stojadinovic MM. Comparison among different p2PSA derivatives on prostate cancer prediction in patients with serum prostate-specific antigen bellow 10 ng/ml. *Srp Arh Celok Lek.* 2019; doi: 10.2298/SARH180918106S

4. Zornić N, Milovanović D, Stojadinović M, Radovanović D, Davidović G, Simović S , Bukumirić Z, Janjić V, Marić N, Jevdjić J, Rosić V, Nešić J. Quality of life in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl.* 2018;75(9):864-74.
5. Jankovic SM, Stojadinovic D, Stojadinovic M, Jankovic SV, Djuric JM, Stojic I, Kostic M. Angiotensin Receptor Blocker Losartan Inhibits Spontaneous Motility of Isolated Human Ureter. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2016;41(6):835-838.

Радови доц. др Марије Анђелковић који су комплементарни са темом докторске дисертације:

1. Stojadinovic MM , Pantic D , Anđelkovic M , Stojadinovic MM. Comparison among different p2PSA derivatives on prostate cancer prediction in patients with serum prostate-specific antigen below 10 ng/ml. *Srp Arh Celok Lek.* 2019; doi: 10.2298/SARH180918106S.
2. Luković J, Milosavljević Z, Mitrović M, Anđelković M, Zelen I, Stanojević-Pirković M, Nikolić I. Antitumor effect of mifepristone on human endometrial stromal cell line. *Vojnosanit Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP190226104L.
3. Nikolic I, Andjelkovic M, Zaric M, Zelen I, Milosavljevic Z, Canovic P, Mitrovic M. Enhanced cytotoxicity and apoptosis by raloxifene in combination with estrogen and methotrexate in human endometrial stromal cells. *Chem Biol Drug Des* 2018 Apr;91(4):885-892.
4. Nikolic I, Andjelkovic M, Zaric M, Zelen I, Canovic P, Milosavljevic Z, Mitrovic M. Induction of mitochondrial apoptotic pathway by raloxifene and estrogen in human endometrial stromal ThESC cell line. *Arch Med Sci.* 2017;13(2):293-301.
5. Lukovic J, Mitrovic M, Popovic S, Milosavljevic Z, Stanojevic Pirkovic M, Andjelkovic M, Zelen I, Sorak M, Muskinja J, Ratkovic Z, Nikolic I. Antitumor effects of vanillin based chalcone analogues in vitro. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* 2020;77(1):57-67.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. Доц. др Маријана Станојевић Пирковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан;
3. Проф. др Иван Игњатовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Хирургија са ратном хирургијом - урологија*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Дамњан Пантић, испуњава све услове за одобрење теме докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Дамњана Пантића, под називом „Значај здравственог индекса простате независно и као компоненте неинвазивног модела у симултаном предвиђању градуса карцинома простате код болесника са граничним нивоом простата-специфичног антигена“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

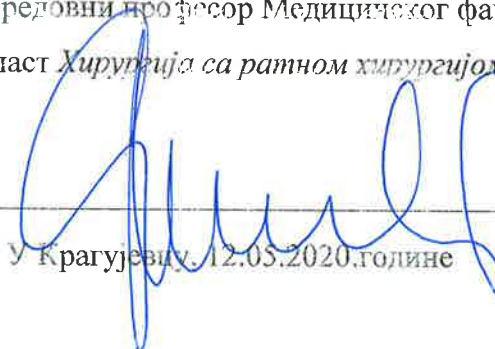
Проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник



Доц. др Маријана Станојевић Ђорђевић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан



Проф. др Иван Игњатовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у
Нишу за ужу научну област *Хирургија са ратном хирургијом – урологија*, члан



У Крагујевцу, 12.05.2020. године