

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5389/3-3 од 28.05.2014 год, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Радета Прелевића** под називом:

"ПРОГНОСТИЧКИ МОДЕЛИ У ПРЕДВИЂАЊУ ЛОКАЛНО-УЗНАПРЕДОВАЛОГ ТУМОРА МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ"

На основу одлуке Научно-наставног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. Проф. др Мирослав Стојадиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. Доц. др Слободанка Митровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
3. Доц. др Предраг Алексић, доцент Факултета медицинских наука ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др мед. Раде (Илија) Прелевић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

Раде (Илија) Прелевић рођен је 12.09.1962. године у Струмици. Медицински факултет у Београду уписао је 1981. године, а дипломирао октобра 1988 године са просечном оценом 8,00. Обавио је општи лекарски стаж. После дипломске студије облика специјализације из области Урологија завршио 1998 у ВМА Београд. Докторске академске студије, смер Клиничка и експериментална интерна медицина уписао је школске 2008/09, а усмени докторски испит положио је 26.10.2012.године са оценом 10 (десет).Запослен у ВМА Београд на дужности начелника кабинета за урологију.

Б. Научно истраживачки рад

Кандидат, др мед. Раде Прелевић се активно бави научно-истраживачким радом у Клиници за урологију ВМА Београд.

В. Подаци о објављеним радовима

1. Prelević R, Stojadinović MM, Simić D, Spasić A, Petrović N. Scoring system development for prediction extravesical bladder cancer. *Vojnosanit Pregl* vol. Vol.71(No.9): pp.in press.. **M23=3 бода**
2. Bančević V, Košević B, Aleksić P, Milović N, Prelević R, Milošević R et al. Functional and methabolic cratheristics of smaller ileal orthotopic neobladder created according to modify Camey II technique. *Eur Urol Suppl* 2010;9(2):320. **M34=0,5 бодова**
3. Stojadinović M, Prelević R, Simić D, Spasić A, Petrović N. Development of pre-cystectomy model to predict advaced pathological stage in patients with muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2013;12:1229. **M34=0,5 бодова**
4. Campara Z., Spasic A., Milovic N., Aleksic P., Bancevic V., Simic D., Jovanovic M., Kosevic B., Nikolic I., Maric P., Milosevic R., Prelevic R., Teodorovic G. Prostate cancer for patients with PSA age adjusted normal range. *Eur Urol Suppl* 2013;12:1285. **M34=0,5 бодова**
5. M. Stojadinovic, R. Prelevic. Accurate preoperative prediction of lymph node metastasis in radical cystectomy cohort. *Eur Urol Suppl* 2013:134. **M34=0,5 бодова**

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

"Прогностички модели у предвиђању локално-узнапредовалог тумора мокраћне бешике"

Предмет:

Тумор мокраћне бешике (МБ) је међу најчешћим туморима урогениталног тракта. У мушкој популацији заузима четврто место по учесталости чинећи 3% свих карцинома . Код 20%-30% новооткривених болесника утврђује се инфилтративна (Т2-Т4), или метастатска болест, а око трећине болесника са површним туморима (Та-Т1-ТИС) у даљем току прогредира . Радикална цистектомија (РЦ) је „златни стандард“, код тумора који инфилтрише мишићни слој зида МБ . Оптималан тренутак за овакву врсту операције је клинички стадијум тумора Т2-Т4, N0-Nx. Оперативно лечење укључује цистектомију са

простатектомијом или хистеректомијом, лимфаденектомију и деривацију урина . Петогодишње преживљавање зависи од стадијума болести (35%-50%). Највеће је у пТ2-65%, а најслабије код пТ3 и пТ4 те N+ и/или M+ .

Основу успешног планирања оперативног лечења и даље прогнозе болести представља поуздано преоперативно одређење стадијума развоја болести. Конвенционално клиничко стадирање уротелних карцинома МБ, која укључује интеграцију компјутеризоване томографије (ЦТ), бимануелну палпацију (БМП) и патолошко испитивање стадирајућа трансуретрална ресекција (ТУР), није довољно поуздано у разликовању стадијума орган-ограничене болести и екстравезикалне екстензије. Показана је значајна дискрепанца до у 60% случајева , између клиничког и патолошког стадијума након РЦ. Упркос усавршавању имиџинг процедура (нпр. магнетне резонанце), стадирање примарног тумора и/или метастаза у лимфне нодусе, и даље је неадекватно. Самим тим, недостатак оптималних стадирајућих процедура намеће потребу за додатним показатељима (предиктивним моделима) у предвиђању исхода.

Хипотезе:

РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ ИСПИТИВАЊА

1. Одређене преоперативне карактеристике болесника су значајно повезане са стадијумом развоја тумора утврђеног након РЦ.
2. Дискриминациона способност предиктивног модела заснованог на преоперативно прикупљених подацима, предвиђа ширење тумора изван мишићног зида МБ боље од појединачних клиничких параметара или случајности.
3. Дискриминациона способност предиктивног модела заснованог на преоперативно прикупљених подацима, предвиђа метастазе у лимфним нодусима боље од појединачних клиничких параметара.
4. Дискриминациона способност предиктивног модела заснованог на преоперативно прикупљених подацима, предвиђа локално унапредовалу фазу болести боље од појединачних клиничких параметара.
5. Могуће је формирати предиктивни модел који на основу преоперативно прикупљених података, предвиђа локално унапредовалу фазу болести тумора МБ са или без присуства метастатских промена у лимфним нодусима у хируршком узорку.
6. Метријске карактеристике предикционог модела који на основу преоперативно прикупљених података, омогућавају поуздану предикцију присуства карактеристика локално унапредовалог карцинома МБ, са или без присуства метастаза у лимфним нодусима у хируршком узорку.
7. На основу добијеног предиктивног модела могуће је формирати номограм за клиничку примену.
8. Формирани предикциони модел има исте или супериорне метријске карактеристике у односу на изабране моделе које су други истраживачи ове проблематике објавили у релевантној научној литератури.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат, др мед.Раде Прелевић положио је усмени докторски испит 02.03.2011.године са оценом 10 (десет). У току студија објавио је више радова у часописима међународног и националног значаја, од чега један као први аутор уз потврду за планирано објављивање

септембра ове године у Војно Санитетском Прегледу чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дискрепанцу у стадирању је покушало да превазиђе више аутора у својим истраживањима формирањем одговарајућих предиктивних модела .

Тако Karakiewicz са сарадницима формира два модела од којих први намењен прогнози патолошког стадијума Т3-4 базира на годинама старости пацијента, стадијуму и градусу болести одређеним на ТУР-у и преоперативном удруженом карциномом *in situ*, док други намењен прогнози патолошког стадијума Н1-3 базира на стадијуму и градусу болести одређеним на ТУР-у.

Хіе и сарадници формирају модел за предикцију проширеног уротелијалног карцинома који се базира на стадијуму и градусу болести одређеним на ТУР-у, годинама старости пацијента, присутности лимфоваскуларне инвазије, присутности хидронефрозе, величини тумора и учесталости релапса.

Модел Greena и сарадника, формиран за предикцију проширеног уротелијалног карцинома базира се на стадијуму болести одређеном на ТУР-у, присутности лимфоваскуларне инвазије и преоперативних снимака који индикују присуство хидронефрозе, односно који сугеришу проширену болест.

Ови модели су формиран на узорцима из популација које се могу значајно разликовати од популације наших пацијената. Због тога ће се у у овом истраживању формирати предиктивни модел базиран на подацима који се регуларно прикупљају у праћењу болесника код нас.

По формирању предиктивног модела, процени метријских карактеристика и валидацији, упоређиваће са предиктивне перформансе са моделима других аутора. Уколико се докаже предиктивна супериорност добијеног модела, смањиће се постојеће дискрепанце преоперативног и постоперативног одређивања стадијума болести и тиме унапредити планирање саме операције, избор деривације урина, прогноза тока болести и примена додатних начина лечења.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Главни циљ истраживања

1. Извршити дескрипцију пре и постоперативног стадијума болести болесника код којих је учињена РЦ на Клиници за урологију ВМА преко показатеља који се користе у стандардној клиничкој пракси код нас;
2. Испитати повезаности преоперативних показатеља са постоперативно одређеним стадијумом болести;
3. Формирати предиктивни модел који треба да поуздано предвиди локалну узнатредовалост тумора МБ, на основу испитиваних варијабли ; ;
4. Формирање номограма за примену у клиничкој пракси;
5. Компаративно испитивање добијеног модела са моделима других истраживача у доступној релевантној литератури.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Упоредивањем добијеног прогностичког модела са постојећим, доказаћемо валидност развијеног предиктивног система. Унапређење компаративних параметара ојачава могућност предвиђања параметара одређења тока болести.

2.7. Методе истраживања

А) ВРСТА СТУДИЈЕ: Истраживање ће се спровести као ретроспективна студија пресека (серије случајева) уз одобрење Етичког одбора ВМА од 19.09.2013.

Б) ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ: Студија ће укључити пунолетне болеснике оба пола са тумором МБ лечене у периоду од 2002. до 2014. године, код којих је учињена РЦ са пелвичном лимфаденектомијом.

В) УЗОРКОВАЊЕ: Студијом ће бити обухваћени болесници са уротелним карциномом МБ. Искључиће се оболели са другим врстама тумора МБ, болесници са дуплим карциномом (карциномом простате, утеруса и сл).

Критеријуми укључења:

- Особе старије од 18 година
- Особе код којих је учињена РЦ
- Особе са потпуним подацима испитиваних варијабли.
- Особе код којих је уклоњено бар 9 лимфних нодуса у испитивању статуса лимфних нодуса

Критеријуми искључења:

- Присуство других хистолошких типова, осим transition cell carcinoma (ТЦЦ) - присуство - да / не
- Претходна зрачна терапија - да/не
- Претходна хемотерапија - да/не
- Претходна зрачна и хемотерапија - да/не
- Присуство других тумора осим тумора МБ - да/не

Г) ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Коришћене варијабле се могу дефинисати и као прецистектомијске и постцистектомијске. Прецистектомијске обухватају дијагностичке и ТУР методе са патолошко хистолошком анализом учињене до РЦ, а постцистектомијске су дефинисане патолошко хистолошким налазом препарата добијеног радикалном цистектомијом и регионалном лимфаденектомијом. Прецистектомијске варијабле се користе у одређивању клиничког стадијума болести док патолошко хистолошка анализа препарата након РЦ и регионалне лимфаденектомије дефинише постоперативни стадијум болести.

Предиктивне варијабле:

- Година у којој је извршена интервенција
- Године старости
- Пол
- Примарна или рецидивна појава тумора (неуспех интравезикалног лечења)
- Учесталост релапса - примарни или један релапс/> од једног релапса годишње
- Учињена ТУР или биопсија
- Број ТУР - укупан број захвата
- Величина тумора на задњем ТУР – интраоперативни ТУР налаз.
- Број тумора – интраоперативни ТУР налаз.

- Градус малигнитета на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР.
- Стадијум на задњем ТУР - ПХ налаз након ТУР.
- Присуство лимфо васкуларне инвазије - присуство ћелија тумора у оквиру ендотелијумом обложеног простора, без основних мишићних зидова
- Хидронефроза - евалуација према стандардној методологији.
- Бимануелна палпација - не / палпабилан тумор.
- Клинички стадијум
- Статус лимфних нодуса - преоперативни ЦТ налаз.
- Број ЛГЛ на ЦТ - ЦТ налаз
- Број ЛГЛ на ЦТ < 1 цм - ЦТ налаз
- Број ЛГЛ на ЦТ < 2 цм - ЦТ налаз
- Број ЛГЛ на ЦТ \geq 2 цм - ЦТ налаз
- Локализација на ЦТ - ЦТ налаз
- База тумора на ЦТ - ЦТ налаз
- Дебљина зида тумора - ЦТ налаз
- Перивезикални стадијум на - ЦТ налаз
- Интервал од последњег ТУР до цистектомије - у месецима

Исходне варијабле:

- Ширење тумора изван мишићног слоја зида МБ - пТ3-4 тумор са/без метастаза на лимфним чворовима
- Позитивни лимфни нодуси након РЦ на ПХ прегледу.
- Екстравезикално ширење тумора (ширење тумор изван мишићног слоја зида МБ и/или позитивни лимфни нодуси) након радикалне цистектомије.

У истраживању ће се користити стандардна TNM класификација по којој се:

Примарни тумор (Т) класификује као:

- ТХ Примарни тумор не може да се процени
- Т0 Нема трага примарном тумору
- Тa неинвазивни папиларни карцином
- Тis Carcinoma in situ "раван тумор"
- Т1 Тумор захвата субепителијално везивно ткиво
- Т2 Тумор захвата мишић
 - Т2a Тумор захвата површински мишић (унутрашња половина)
 - Т2b Тумор захвата дубоки мишић (спољна половина)
- Т3 Тумор захвата перивезикално ткиво
 - Т3a Микроскопски
 - Т3b Макроскопски (екстравезикална маса)
- Т4 Тумор захвата простату, утерус, вагину, карлични зид или абдоминални зид
 - Т4a Тумор захвата простату, утерус, или вагину
 - Т4b Тумор захвата карлични или абдоминални зид

Регионални лимфни чворови (N) класификују као:

- NX Регионални лимфни чворови не могу да се процене
- N0 Нема метастаза у регионалним лимфним чворовима
- N1 Метастазе у појединачним лимфним чворовима мале карлице (хипогастрично, обтураторно, изван илијачно, или пресакрално)
- N2 Метастазе у више лимфних чворова мале карлице (хипогастрично, обтураторно, изван илијачно, или пресакрално)
- N3 Метастазе у најмање једном лимфном чвору у великој карлици

Удаљене метастазе (M) класификују као:

- MX Удаљене метастазе не могу да се процене
M0 Без удаљених метастаза
M1 Присутне удаљене метастазе

Снага студије и величина узорка

Предикциона валидност новоформираног и постојећих предикционих модела ће се извршити упоређивањем површине испод РОС кривих одређених на испитиваном узорку болесника. Уз захтев да: грешке закључивања типа I (α) и типа II (β) буду ≤ 0.05 и ≤ 0.20 респективно; површина под РОС кривом код испитиваног предиктивног модела износи најмање 0.85, а одговарајућа површина код постојећег предиктивног модела износи највише 0.80 (9); коефицијенти корелације ранга болесника са и без локално узнапредовалог карцинома, износе 0.80 и 0.70 респективно, долази се до ефектива од најмање 178 пацијената потребних за релевантно закључивање по постављеним хипотезама. Ефектив узорка је израчунат уз помоћ програмског пакета MedCalc© Version 12.2.1.0 - 64-bit фирме MedCalc Software.

Статистичка обрада

За варијабле у којима се резултати исказују на сразмерним скалама и скалама ранга, одредиће се мере централне тенденције и расипања резултата, као и облик дистрибуције, док ће се за варијабле номиналне природе извршити класификација и одредити апсолутне и релативне мере учесталости. Повезаност између варијабли утврдиће се према њиховој природи одговарајућим методама корелационе, контингенционе, односно квантитативне анализе. У домену мултиваријатне анализе спровешће се бинарна логистичка регресиона анализа. Метријске карактеристике предиктивног модела ће се испитати утврђивањем дискриминационе валидности процењене преко Harrell-овог индекса слагања, Brier-овог скорa и ROC криве. Клиничка корисност предиктивног модела биће утврђена анализом криве одлучивања (eng. Decision curve analysis). Поузданост модела биће процењена калибрацијом која означава повезаност предвиђене и уочене вероватноће појаве локално узнапредовалог карцинома, чија ће се снага одредити Hosmer-Lemeshow тестом. Анализом криве одлуке биће процењена нето корист добијене применом три модела.

За статистичку обраду користили би се одговарајући програмски пакети (Statistica data analysis software system version 10, SPSS Statistics 17.0, R version 3.0.1.).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Проблем преоперативног утврђења стадијума тумора као фактор успешног хируршког и постоперативног лечења, код болесника код којих је учињена РЦ због локално узнапредовалог тумора МБ, захтева да се овој проблематици посвети посебна пажња. Из тог разлога су истраживачи у свету покушали да на основу преоперативно прикупљених података формирају валидне и поуздане прогностичке моделе проширености болести. Обзиром да су се поменута истраживања спроводила на популацијама пацијената који су истраживачима биле доступне, за очекивати је да се добијени резултати не могу некритички и без додатних испитивања применити и на нашој популацији пацијената. Посебности популација на којима су формирани ови модели, захтевају да се на узорку екстрахованом из наше популације болесника испита валидност ових модела и да се покуша формирање модела који би у нашим условима био супериоран у односу на предложене. Ова претпоставка је заснована на чињеници да предиктивни модели показују највише нивое валидности и поузданости управо на узорцима на којима су и формирани,

без обзира што се користе бројни методолошки поступци у циљу смањења ових нежељених ефеката. Добијање предиктивног модела у нашим приликама значајно би унапредило клиничку праксу и представљао би још један дијагностичко прогностички алат који би омогућио боље планирање саме операције, избор деривације урина, поузданију прогнозу тока болести и ефикаснију примену додатних начина лечења.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Користећи комплементарне приступе у анализи праћених варијабли биће испитана улога предиктивних модела у прогнози и начину лечења локално унапредовалог тумора мокраћне бешике. Планираним истраживањем треба испитати валидност развијених предиктивних модела уз компарацију са постојећим.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже Проф. др Мирослава Стојадиновића, који је ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. Проф. др Мирослав Стојадиновић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална Хирургија.

2.12. Научна област чланова комисије

1.Проф. др Мирослав Стојадиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник.

2.Доц. др Слободанка Митровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија,члан.

3.Доц.др Предраг Алексић,доцент Факултета медицинских наука Универзитета одбране у Београду-ВМА за ужу научну област Хирургија, члан.

Закључак и предлог Комисије

Др мед. Раде Прелевић, уролог, начелник кабинета за урологију дијагностичко – поликлиничког центра ВМА у Београду, пуковник војске Р. Србије, на основу досадашње стручне, научне и клиничке активности испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Радета Прелевића, под називом **"Прогностички модели у предвиђању локално-унапредовалог тумора мокраћне бешике "** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Мирослав Стојадиновић**, ванредни професор Универзитета у Крагујевцу, председник;
-

2. **Доц. Др Слободанка Митровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
-

3. **Доц. др Предраг Алексић**, доцент Факултета медицинских наука ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан.
-

У Крагујевцу, 03.06.2014 године.