

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.06.2020. godine, broj 9700/08-MM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj primene neuromonitoringa u toku operacija intraduralnih tumora kičmenog kanala“

kandidata dr Mihaila Milićevića, zaposlenog u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Danica Grujičić, a komentor naučni savetnik dr Eleonora Džoljić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Miloš Joković, predsednik komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Danilo Radulović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Tomislav Cigić, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Mihaila Milićevića je napisana na ukupno 240 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 132 tabele, 9 grafikona, 4 sheme i 67 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je data kratka istorija hirurgije tumora kičmenog kanala, kao i sažet pregled anatomije vaskularizacije i važnih puteva kičmene moždine. Adekvatno su prikazane su karakteristike, modaliteti i mogućnosti intraoperativnog neuromonitoringa. Navedena je detaljna klasifikacija intraduralnih tumora kičmenog kanala i objašnjen način nastanka neurološkog deficita. Najčešći tumori i njihove karakteristike su posebno izdvojeni i

razmatrani, a predstavljeni su i histološki nalazi i radiološke slike. Klinička slika i raznovrsnost neurološkog deficita je razmatrana detaljno i sa nekoliko aspekata. Na adekvatan način i u potpunosti je opisano hirurško lečenje ovih tumora: pristup, preoperativna priprema, tip anestezije za neuromonitoring, sama hirurška tehnika i razlike u tehnici između operacija ekstramedularnih i intramedularnih tumora. Precizno su prikazani dijagnostički algoritmi i metode, naročito magnetna rezonanca i njene mogućnosti, odnosno posebne tehnike snimanja u odnosu na kičmeni kanal. Predstavljen je i sveobuhvatan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za terapijske opcije pacijenata sa intraduralnim tumorima kičmenog kanala.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja razlike u neurološkom ishodu pacijenata sa intraduralnim ekstramedularnim tumorima bez i sa upotrebom neuromonitoringa, kao i utvrđivanja razlike u neurološkom ishodu pacijenata sa intraduralnim intramedularnim tumorima bez i sa upotrebom neuromonitoringa. Takođe, kao jedan od ciljeva je postavljeno i otkrivanje uticaja pojedinih nezavisnih preoperativnih i kliničkih faktora na neurološki status pacijenata uz otkrivanje uticaja intraoperativnih parametara i faktora na neurološki status pacijenata i krajnji ishod lečenja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za neurohirurgiju KCS. Precizno su predstavljeni kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. U studiju su ušli pacijenti koji su imali MRI-om verifikovano postojanje intraduralnog ekstra ili intramedularnog tumora i koji su bili stariji od 18 godina, koji nisu operisani ranije od iste bolesti, sa kompletnim medicinskim dokumentacijama (istorija bolesti, kontrolni ambulantni pregledi, neuroradiološka dijagnostika, redovne kontrole). U cilju statističke obrade podataka formiran je upitnik, a podaci dobijeni kroz upitnik iz medicinske dokumentacije su potom iskorišćeni za formiranje kompjuterske baze podataka. Vršena je analiza anamnestičkih i kliničkih podataka, kao i rezultati kontrolnih pregleda. Prezentovane su skale koje su primenjene u istraživanju (McCormick i Klekamp-Samii skala, kao i EuroQol 5D skala). Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su iscrpno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja.

U poglavlju **rezultati** precizno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Najčešće su korišćeni tabelarni prikazi i krive preživljavanja.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Naročito izdvajamo poređenje rezultata svakog histološkog tipa intraduralnih tumora zasebno, sa odgovarajućim serijama svetske literature, kao i rezultata uspeha neuromonitoringa.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije rezultate do kojih je kandidat došao u svom istraživanju. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 216 referenci, najvećim delom iz savremene medicinske literature koja se bavi odgovarajućom problematikom.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Poređenjem karakteristika dve glavne podgrupe ID tumora – ekstramedularnih i intramedularnih otkriveno je nekoliko razlika. Muški rod je bio statistički značajno više zastupljen u grupi IM tumora, a ženski u EM. Prosečna starost pacijenata je bila statistički značajno viša kod pacijenata sa EM tumorima. Postojala je statistički značajno bolja ocena senzorijskog i funkcije analnog sfinktera po Klekamp-Samii skali na prijemu kod EM tumora. Uopšte, primećeno je da je ocena 0 bila više od dva puta zastupljenija u grupi pacijenata sa EM tumorima (10,1 vs. 4,2). Pri otpustu je postojala statistički značajna razlika u oceni senzorijskog ali i motorne funkcije u korist grupe pacijenata sa EM tumorima. Otkrivena je i statistički značajna razlika u lokalizaciji i broju zahvaćenih segmenata između ovih grupa tumora. Komorbiditeti su visoko statistički značajno bili zastupljeni u grupi pacijenata sa EM tumorima, što se može objasniti i njihovom višom prosečnom starošću. Visoko statistički značajna razlika je dobijena u stepenu resekcije između dve grupe pacijenata – daleko veći je bio u grupi pacijenata sa EM tumorima. Pokazano je i da je operacija visoko statistički značajno uticala na poboljšanje ocene po McC skali u celoj grupi intraduralnih tumora. Nije dobijen statistički značajan uticaj primene IONM na poboljšanje neurološkog statusa.

Međutim, pokazana je statistički značajna razlika u neurološkom statusu (mMcC skala) nakon godinu dana i tri godine između grupa pacijenata sa EM i IM tumorima, pokazano je da pacijenti sa operisanim EM tumorima imaju bolju ocenu. Isto tako pokazano je da je sam mMcC skor visoko statistički značajno različit, odnosno veći (tj. bolji) godinu i tri godine praćenja posle operacije u odnosu na takav status pri prijemu i otpustu, ali je takva

razlika postojala i između ovih statusa nakon jedne i nakon tri godine praćenja, što govori o jednom permanentnom ushodnom toku neurološkog poboljšanja ovih pacijenata.

Ukupno 2-godišnje i 5-godišnje preživljavanje u celoj grupi ID tumora je bila 92,0% i 78,3%, pri čemu preživljavanje pacijenata nije zavisilo od tipa ID tumora. Ukupno 2-godišnje i 5-godišnje preživljavanje u grupi pacijenata sa EM je iznosilo 94,1% i 80,0%, a u grupi sa IM tumorima 87,0% i 73,5%. Pokazano je da su najduže preživljavanje (u celoj grupi sa ID tumorima) imali pacijenti sa ispadom funkcije sfinktera kao dominantnom tegobom na prijemu (verovatno jer su se ranije javljali na pregled), a najkraće pacijenti sa motornim ispadom pri prijemu. U grupi sa IM tumorima najduže preživljavanje su imali pacijenti sa bolom kao inicijalnom tegobom, a najkraće oni sa motornim ispadima. Pacijenti stariji od 60 godina su imali visoko statistički značajno kraće 2-godišnje i 5-godišnje preživljavanje (u svim grupama – IDT EMT, IMT), kao i pacijenti sa nekom od opštih komplikacija. Statistički značajno duže preživljavanje (2-god i 5-god) su imali i pacijenti sa tumorom lokalizovanim u lumbalnom delu kičmenog stuba. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike u preživljavanju pacijenata sa ID tumorima u zavisnosti od primene IONM. Ipak, uočena je tendencija dužeg preživljavanja pacijenata, ali su pacijenti u grupi operisanih sa IONM kraće praćeni. Step resekcije tumora je visoko statistički značajno uticao na dužinu preživljavanja pacijenata sa ID tumorima.

Preživljavanje bez progresije se razlikovalo visoko statistički značajno i to u korist EM tumora. Pojava recidiva je bila visoko statistički značajno veća u grupi IM tumora.

Multivarijantna Koksova regresiona analiza je kao nezavisne prediktore lošijeg ishoda kod ID tumora izdvojila: stariju dobnu grupu od 60 god., disfunkciju sfinktera na početku oboljenja, odsustvo bola na početku oboljenja, viši McCormick na prijemu, cervikalnu lokalizaciju, viši McCormick na otpustu, nižu Klekamp-Sami ocenu za senzornu komponentu na otpustu, manji obim resekcije i pojavu opštih komplikacija. Kod grupe EM tumora je izdvojeno samo postojanje opšte komplikacije kao nezavisnog prediktora lošeg ishoda a u grupi IM tumora obim resekcije.

U određivanju kvaliteta života (ispitivan dve godine po operaciji), statistička značajnost je uočena u segmentu pokretljivosti ($p=0,036$), brige o sebi ($p=0,005$), obavljanja svakodnevnih aktivnosti ($p=0,025$), i prisustva brige i potištenosti ($p=0,013$), i to u korist grupe sa operisanim EM tumorima, dok u segmentima bol/nelagodnost ($p=0,423$) i kontroli sfinktera ($p=0,566$) nije pokazana.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U poglavlju **diskusija** ove doktorske disertacije je izvršeno poređenje svih rezultata sa podacima iz literature. Počevši od osnovnih demografskih parametara (broj pacijenata, pol, starosna struktura, inicijalna simptomatologija, komorbiditeti, vreme praćenja) do kompleksnijih parametara (stepen resekcije, neurološki status, značaj IONM i njegove karakteristike, prediktori lošijeg ishoda). Ovim poređenjem je pokazano da rezultati ne odudaraju od rezultata većih serija do sada objavljenih na ovu temu (Krammer 2009, Forster 2012, Choi 2014). Neurološki statusi mereni mMCC i KS skalom pri prijemu i otpustu su u skladu sa originalnim radovima ovih autora i njihovih serija (Klekamp-Samii 1999, McCormick i sar., 1990). Početna simptomatologija se donekle razlikovala u odnosu na neke autore (Arnautović i sar., 2016, Guirado i sar., 2013).

Najznačajnije poređenje je naravno vezano za karakteristike neuromonitoringa i preživljavanje. Dobijena senzitivnost IONM kao metode je 60%, dok je specifičnost 89,5%. Pozitivna prediktivna vrednost metode (positive predictive value, PPV) je takođe 60%, a negativna prediktivna vrednost (negative predictive value, NPV) je 89,5%. Uočena je visoko statistički značajna sposobnost D-wave kao metode u otkrivanju neuroloških postoperativnih pogoršanja i deficita. Senzitivnost D-wave kao metode je 80%, dok je specifičnost 95%. Pozitivna prediktivna vrednost metode (positive predictive value, PPV) je 100%, a negativna prediktivna vrednost (negative predictive value, NPV) je 95%. Slični rezultati su objavljeni i od strane Ghadirpour i sar. 2018. godine, ali samo za EM tumore. Iako je to matematički moguće, u stvarnosti i u kliničkoj praksi ne postoji dijagnostički test koji ima 100% osetljivost i 100% specifičnost. Kako se povećava senzitivnost, specifičnost mora biti ugrožena kako je i definisano ROC (Receiver Operator Curve) krivom (kriva prijemnik – operator). Ove vrednosti se kreću u opsegu koji je naveden u meta studiji Scibilla i sar. iz 2016 (obuhvaćeno 10 većih studija), a tiču se senzitivnosti i specifičnosti neuromonitoringa.

Multivarijantnom Koksovom regresionom analizom je zaključeno da lošiji hirurški ishod (i nakon godinu dana i nakon 3 godine) kod ID tumora zavisi od: starije dobne grupe (preko 60 god.), disfunkcije sfinktera na početku oboljenja, odsustvo bola na početku oboljenja, viši McCormick gradus na prijemu, viši McCormick na otpustu, nižu Klekamp-Sami ocenu za senzornu komponentu na otpustu, cervikalnu lokalizaciju, manji obim resekcije i pojavu opštih komplikacija, što je i najvećim delom pokazano i u studiji Nambiarra i sar. 2012 godine.

Poseban deo zauzimaju rezultati dobijeni proučavanjem pojedinih histoloških grupa ID tumora (menigeoma, švanoma, ependimoma, astrocitoma). Poređenjem ovih rezultata sa rezultatima iz literature je takođe potvrđeno da dobijeni rezultati u potpunosti odgovaraju rezultatima više publikovanih serija iz literature sa većim brojem pacijenata (Sandalcioğlu i sar., 2008, Fehlings i sar. 2016, Klekamp i sar., 2009).

Pokazana je visoko statistički značajna korelaciona veza između mMcC skale nakon godinu dana i 3 godine od operacije sa QoL-5D skalom, i to sa svim njenim segmentima. Niži (bolji) gradus mMcC skora je davao viši (bolji) skor u QoL 5D skali za procenu kvaliteta života. Ovakvo poređenje nije do sada objavljeno u dostupnoj literaturi.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Mihailo Milicevic, Domenico Solari, Rosanda Ilic, Federico Frio, Aleksandar Stanimirovic, Dragan Savic, Teresa Somma, Luigi Maria Cavallo, Danica Grujicic. *The Impact of Intraoperative Monitoring on Extent of Resection and Long-Term Neurological Outcomes: A Series of 39 Intramedullary Ependimomas.* Turk Neurosurg 2020;30(2):252-262.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj primene neuromonitoringa u toku operacija intraduralnih tumora kičmenog kanala“ dr Mihaila Milićevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju primene ove moderne i značajne metode kod operacija intraduralnih tumora kičmenog kanala i prvo istraživanje na ovu temu u našoj zemlji. Istraživanje je urađeno na velikom uzorku bolesnika (240) u periodu od 6 godina. Radi se temeljnoj obradi hirurške serije, koja je uvek praćena i određenim procentom smrtnosti i morbiditeta. Pacijenti su praćeni dovoljno dugo vremena za donošenje pojedinih i jasnih zaključaka. Po prvi put u našoj literaturi se objavljuju podaci vezani za neurološki ishod lečenja ovih pacijenata, za njihov kvalitet života i za rezultate uspešnosti primene intraoperativnog neuromonitoringa. Posebno treba naglasiti da rezultati ne zaostaju za rezultatima pojedinih većih serija, a u mnogim segmentima su i detaljniji.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili jasno definisani, naučni pristup je bio konzistentan, pažljivo vođen i izvršno realizovan. Metodologija rada je bila precizna i jasna. Rezultati su pregledno, shvatljivo i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni adekvatni i korisni zaključci.

Uvereni smo da će dobijeni rezultati imati značajnu ulogu i biti izuzetno korisni u daljem proučavanju ove problematike.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Mihaila Milićevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 02.07.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Miloš Joković

Prof. dr Danilo Radulović

Prof. dr Tomislav Cigić

Mentor:

Prof. dr Danica Grujić

Komentor:

Naučni saradnik Dr Eleonora Džoljić
