

Оцена готове докторске тезе,
доставља -

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ

На 22. седници Наставно-научног већа МФ ВМА, одржаној 25.09.2014. године одређена је комисија за оцену и одбрану готове докторске тезе пп асист. мр сц. др Радована Милошевића из Клинике за урологију ВМА, чија тема гласи:

"Процена оптималне примене интравезикалне имунотерапије бацилом Calmette-Guérin у лечењу пацијената оболелих од мишић-неинвазивног тумора мокраћне бешике након трансуретралне ресекције тумора " .

Након увида у достављени материјал и разговора са кандидатом, комисија у саставу:

ВС доц. др Предраг Алексић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду; пк проф. др Новак Миловић Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду; пк проф. др Слободан Марјановић Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду; ВС доц. др Владимир Банчевић Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду; проф др Миодраг Лазић Медицински факултет Универзитета у Београду, подноси Наставно – научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација је написана на 107 страна и подељена је на следећа поглавља: УВОД (48 страна), РАДНА ХИПОТЕЗА (1 СТРАНА), ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (2 стране), МЕТОДОЛОГИЈА (4 стране), РЕЗУЛТАТИ (21 страна), ДИСКУСИЈА (13 страна), ЗАКЉУЧЦИ (2 стране) и ЛИТЕРАТУРА (16 страна). Документована је са 24 слике, 20 табела, 22 графикона. У раду је цитирано 118 литературних података.

2. Увод, хипотеза и циљеви истраживања

Предложена тема истраживања се односи на процену оптималне примене интравезикалне имунотерапије бацилом Calmette-Guérin (БЦГ) у лечењу пацијената оболелих од мишић-неинвазивног тумора мокраћне бешике након трансуретралне ресекције тумора (ТУР).

У циљу дефинисања научног проблема, кандидат у уводу разматра етиологију, класификацију, дијагностику и методе лечења тумора мокраћне бешике. Најчешћи тумор мокраћне бешике је карцином прелазног епитела мокраћне бешике (transitional cell carcinoma ТСС), који чини 95-98 % неоплазми мокраћне бешике, то је уједно и најчешћи тумор мокраћних органа. На четвртом месту је по учесталости тумора код мушкараца, иза карцинома простате, плућа и колоректалних карцинома и представља 7% свих малигних тумора. Два и по пута је чешћи код мушкараца него код жена, што је одраз етиолошке улоге пушења цигарета и професионалне изложености хемијским канцерогеним агенсима, а по учесталости се налази на осмом месту малигнитета код жена. Од свих карцинома у организму 2-3 % отпада на овај карцином а у онкологији уро - гениталног тракта, од њега је, код мушкараца, чешћи једино карцином простате. Његова инциденца расте са годинама живота, са највећим бројем новооболелих животне доби 70 – 90 година. Код више од 70% лечених тумора долази до рецидива болести, а 30% рецидивних тумора прогредира у смислу стадијума болести. Око 75-85% пацијената са ТСС су пацијенти са болешћу која је ограничена на мукозу (стадијум Та, CIS) или субмукозу (стадијум Т1) зида мокраћне бешике. Најшире, у свету прихваћена класификација карцинома мокраћне бешике је TNM (tumor, node, metastases), класификација UICC (Union International Contre le Cancer). Најновијом класификацијом обухваћена је инфилтрација читаве дубине мишићног слоја зида мокраћне бешике (Т2а унутрашња половина и Т2b спољашња половина). У овој класификацији стадијум тумора одређен је са три параметра: Т – дубина инфилтрације примарним тумором, N – захваћеност регионалних лимфних жлезда, М – присуство удаљених метастаза. Циљ овакве класификације је да степенује туморе према њиховом клиничком понашању .

У одређивању степена малигнитета (grade), односно пато - хистолошком градирању карцинома прелазног епитела, нова класификација је предложена од стране Светске

Здравствене Организације и Интернационалног Друштва Уролошке Патологије (WHO/ISUP). Овом класификацијом је констатовано да независно од њихове архитектуре, појединачне ћелије показују различит степен анаплазије:

градус 1 – добро диферентован тумор, градус 2 – средње диферентован тумор,

градус 3 – слабо диферентован тумор.

Мишић-неинвазивни ТСС (non-muscle invasive bladder cancer NMIBC) представља најчешћи стадијум тумора у тренутку дијагностике као и практично једини стварно излечиви стадијум болести, са 10-20% рецидива унутар једне године од завршетка терапије.

Терапија применом интравезикалне инстилације БЦГ након ТУР представља златни стандард у лечењу, као и најшире прихваћен метод лечења овог стадијума тумора, мандаторно препоручен у водичима Европског Удружења Уролога и Удружења Уролога Америке.

Иако је стандардним протоколима предвиђено давање 6 недељних интравезикалних доза БЦГ, значајан број институција у праксу уводи и накнадо давање тзв. „доза одржавања“, по различитим нестандардизованим протоколима. Са друге стране, у последње две године нам није доступна широка примена БЦГ интравезикалних терапија због несташице овог лека на тржишту региона. Треће, у уролошкој пракси се наметнуло размишљање о поновљеним трансуретралним ресекцијама у кратком времену након примарног ТУР-а као методи спречавања прогресије болести.

Због свега наведеног, овај рад се бави проблематиком оптималног лечења пацијената са мишић-неинвазивним тумором бешике, који су лечени само трансуретралним ресекцијама, и онима који су након ТУР-а добијали интравезикалну терапију БЦГ-а.

Из свега наведеног кандидат је поставио **радну хипотезу:**

Профилактичка примена интравезикалне имунотерапије бацилом Calmette-Guérin након трансуретралне ресекције новооткривених, солитарних мишић-неинвазивних тумора мокраћне бешике, промера до 3 цм не утиче на појаву рецидива и настајање нових тумора, али смањује учесталост појаве рецидива и прогресију болести код мултиплих и рецидивних тумора.

За проверу ове хипотезе, кандидат је дефинисао **циљеве истраживања:**

Код пацијената оболелих од мишић-неинвазивног тумора мокраћне бешике третираних са или без примене интравезикалне БЦГ имуноterapiје након ТУР испитати и међусобно упоредити:

- 1) Учесталост појаве рецидива унутар једне године праћења у укупној популацији испитаника
- 2) Учесталост појаве рецидива унутар једне године и период настанка рецидива у подгрупама пацијената формираних у односу на облик тумора (новооткривени солитарни тумор до 3 цм, мултипли новооткривени тумори и солитарни тумори већи од 3 цм, и као трећа подгрупа рецидивни тумори).
- 3) Учесталост и период настанка прогресије болести (према градусу и стадијуму болести) у односу на облик тумора.
- 4) Учесталост настанка рецидива, период настанка рецидива и учесталост прогресије болести код дијагностикованог рецидива у односу на пол и животну доб.
- 5) Повезаност између прогресије тумора и периода рецидивирања тумора.

3. Кратак опис постигнутих резултата

У поглављу **Методологија** представљен је дизајн ове клиничке, ретроспективне и делом проспективне студије једног центра, којом је обухваћено 899 испитаника оперисаних у Клиници за урологију ВМА у периоду од 1.1.2007. године до 1.3.2013. године. Испитаници су били подељени у зависности од примењене терапије у две групе: група код које је примењена БЦГ интравезикална терапија након ТУР тумора мокраћне бешике (група I) која је бројала 674 испитаника оба пола, и група код које је ТУР тумора био једина терапија (група II) и која је бројала 225 испитаника оба пола. Установљена су следећа обележја посматрања: пол пацијената, животна доб и облик тумора. У односу на облик тумора формиране су подгрупе, и то једну подгрупу су чинили солитарни новооткривени тумори до 3 цм (НОС), другу мултипли новооткривени тумори и солитарни новооткривени тумори промера преко 3 цм (МНО), док су трећу подгрупу чинили рецидивни тумори (РЦТ) у обе групе. Све формиране групе су биле хомогене у смислу обележја посматрања: облика тумора, пола и животне доби. Пацијенти којима је ординирана интравезикална терапија БЦГ терапију су добијали један пут недељно, укупно шест недеља. По спроведеној терапији, сви пацијенти су били на редовним тромесечним

контролама које су подразумевале анализу крвне слике, урее, креатинина, седимента урина, уринокултуру, уретроцистоскопски и ехосонографски преглед. На основу резултата добијених при контролама, у периоду праћења од једне године, након завршене терапије, утврђено је да ли је и када дошло до рецидива болести у зависности од примењене терапије, као и да ли је код пацијената код којих се јавио рецидив болести дошло до прогресије градуса и стадијума болести. Утврђивање присуства прогресије градуса и стадијума болести обављано је након поновљене ТУР и патохистолошке анализе рецидивног тумора.

Резултати су приказани дескриптивно, табеларно или графички. Сви резултати су процењивани као средње вредности \pm стандардна девијација. Значајност разлика дистрибуције фреквенције појединих параметара проверавана је применом χ^2 теста или Колмогоров-Смирнов теста. Корелација појединих параметара испитивана је параметарском корелационом анализом по Пирсону. Утврђена су три нивоа **статистичке значајности**: $p < 0.05$ - статистички значајна разлика, $p < 0.01$ - статистички високо значајна разлика и $p < 0.001$ - изузетно високо статистички значајна разлика. Прорачуната снага студије уз вероватноћу α (0,05), ако се узму у обзир сви оболели, зависно од облика тумора и посматрано у односу на учесталост рецидивирања је 85%. Обрада података је извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера за ПЦ рачунаре (Stat for Windows, R.4.5, Stat Soft, Inc., SAD, 1993).

Добијени **резултати** су показали да је студијом било обухваћено 660 особа мушког пола и 239 особа женског пола, просечне животне доби $61,05 \pm 10,52$ година. Пацијенти су подељени према обележјима посматрања, тако је у односу на облик тумора посматран 491 оболели са новооткривеним солитарним тумором промера до 3 цм (НОС), 203 са новооткривеним мултиплим туморима односно новооткривеним солитарним тумором промера преко 3 цм (МНО) и 205 оболелих са рецидивним туморима (РЦТ).

У подгрупи НОС, код 363 оболела је након ТУР спроведена интравезикална имунотерапија БЦГ, док код 128 оболелих ова терапија није спроведена након ТУР. У подгрупи МНО, код 152 оболела је спроведена интравезикална имунотерапија БЦГ, док код 51 оболелог ова терапија није спроведена након ТУР. У подгрупи РЦТ, код 159 оболелих је након ТУР спроведена интравезикална имунотерапија БЦГ, док код 46 оболелих ова терапија није спроведена након ТУР.

У периоду од годину дана након завршетка терапије, ако се посматрају сви испитаници, у групи I код 133 испитаника се јавио рецидив (19,73 %) док се у групи II рецидив јавио код 75 испитаника (33,33 %).

Доказана је висока статистичка значајност у учесталости рецидивирања у току једне године праћења након спроведене терапије, у зависности од примењене терапије када се посматрају сви испитаници. Учесталост рецидивирања је била високо статистички чешћа код оболелих код којих није примењена интравезикална имунотерапија БЦГ, након ТУР.

У групи I, подгрупа НОС, која је обухватала 363 испитаника, рецидив се јавио код 27 (7,4%) испитаника. У групи I, подгрупа МНО, која је обухватала 152 испитаника, рецидив се јавио код 49 (32,2%) испитаника. У групи I, подгрупа РЦТ, која је обухватала 159 испитаника, рецидив се јавио код 57 (35,8 %).

У групи II, подгрупа НОС, која је обухватала 128 испитаника, рецидив се јавио код 9 (7,0 %) испитаника. У групи II, подгрупа МНО, која је обухватала 51 испитаника, рецидив се јавио код 31 (60,8 %). У групи II, подгрупа РЦТ, која је обухватала 46 испитаника, рецидив се јавио код 35 (76,1 %) испитаника.

Када се оболели посматрају у односу на облик тумора, није нађена статистичка значајност у учесталости рецидивирања зависно од примењене терапије у подгрупи НОС. У подгрупама пацијената МНО и РЦТ учесталост рецидивирања је високо статистички ређа када је код пацијената примењена интравезикална имунотерапија БЦГ, након ТУР.

Посматрано у односу на време настанка рецидива код групе I, подгрупа НОС након 3 месеца рецидив се јавио код 1 (0,3 %) испитаника, након 6 месеци код 11 (3,0 %), након 9 месеци код 2 (0,5 %) испитаника и након 12 месеци код 13 (3,6 %) испитаника. Код групе II подгрупа НОС након 3 месеца рецидив се јавио код 1 (0,8 %) испитаника, након 6 месеци код 2 (2,3 %), након 9 месеци код 1 (0,8 %) испитаника и након 12 месеци код 4 (3,1 %) испитаника.

Овом студијом је доказано да не постоји статистичка значајност у периоду настанка рецидива у подгрупи НОС, зависно од примењене терапије.

Посматрано у односу на време настанка рецидива код групе I, подгрупа МНО након 3 месеца рецидив се јавио код 7 (4,6 %) испитаника, након 6 месеци код 11 (7,2 %), након 9 месеци код 13 (8,6 %) испитаника и након 12 месеци код 18 (11,8 %) испитаника. Код групе II подгрупа МНО након 3 месеца рецидив се јавио код 2 (3,9 %) испитаника, након 6

месеци код 5 (9,8 %), након 9 месеци код 11 (21,6 %) испитаника и након 12 месеци код 13 (25,5 %) испитаника.

У подгрупи МНО се уочава статистици значајно чешћа појава рецидива након 9 и 12 месеци праћења код пацијената код којих није примењена интравезикална имунотерапија БЦГ, након ТУР.

Посматрано у односу на време настанка рецидива код групе I, подгрупа РЦТ након 3 месеца рецидив се јавио код 1 (0,6 %) испитаника, након 6 месеци код 12 (7,5 %), након 9 месеци код 17 (10,7 %) испитаника и након 12 месеци код 27 (17,0 %) испитаника. Код групе II подгрупа РЦТ након 3 месеца рецидив се јавио код 2 (4,3 %) испитаника, након 6 месеци код 9 (19,6 %), након 9 месеци код 12 (26,1 %) испитаника и након 12 месеци код 12 (26,1 %) испитаника.

У групи РЦТ се уочава статистички значајно чешћа појава рецидива након 6 и 9 месеци праћења код пацијената код којих није примењена интравезикална имунотерапија БЦГ, након ТУР.

У подгрупи НОС није забележена статистички значајна разлика у учесталости прогресије болести нити у односу на градус болести, нити у односу на стадијум болести односно захватање мишићног слоја зида мокраћне бешике, зависно од примењене терапије. Учесталост прогресије болести у смислу преласка болести у виши стадијум болести, у мишић инвазивни тумор, код рецидива, била је статистички значајно чешћа у подгрупама МНО и РЦТ код пацијената код којих није примењена интравезикална имунотерапија БЦГ, након ТУР.

Подгрупе МНО, у обе групе су хетерогеније у односу на обележје посматрања на основу кога су подгрупе формиране – облик тумора. Ако се посматрају ове подгрупе уочава се да је у групи I подгрупа МНО обухватала 64 испитаника са мултиплим новооткривеним туморима (МТ) и 88 испитаника са солитарним тумором већим од 3 цм (СТ), док је у групи II иста подгрупа обухватала 22 МТ и 29 СТ. У групи I МТ рецидив се јавио код 31 (48%) испитаника, у истој групи СТ рецидив се јавио код 18 (20%) испитаника. У групи II МТ рецидив се јавио код 18 (82%) испитаника, у истој групи СТ рецидив се јавио код 13 (45%) испитаника.

Прогресија стадијума болести (Т), у виши стадијум болести, се у групи I подгрупа МТ јавила код 1 (1,6 %) испитаника, док се у групи II код исте подгрупе прогресија јавила код

2 (9%). Прогресија стадијума болести (Т), у виши стадијум болести, се у групи I подгрупа СТ јавила код 15 (17 %) испитаника, док се у групи II код исте подгрупе прогресија јавила код 10 (34%).

Статистичком обрадом података утврђено је да су МТ високо статистички склонији рецидивирању у односу на СТ, али и да су СТ високо статистички склонији прогредирању стадијума болести. Утврђено је да не постоји статистички значајна разлика између МТ групе I и групе II у учесталости прогресије стадијума болести, док је ова значајност присутна када је реч о СТ.

Студијом је утврђено постојање позитивне корелације између прогресије тумора и времена рецидивирања и то само у групи испитаника код којих након ТУР није примењена интравезикална имунотерапија БЦГ. Резултати добијени овом студијом указују да интравезикална имуно терапија БЦГ смањује учесталост рецидивирања тумора код пацијената мушког пола, али не и код пацијената женског пола, као и да је ова терапија ефикаснија у животној доби до 60 година.

Разлику у ефикасности терапије у односу на пол пацијената кандидат оставља као отворено питање, због чињенице да кад се особе женског пола, које су обухваћене овом студијом, поделе у подгрупе према обележјима посматрања, добијају се мали апсолутни бројеви који су потом статистички обрађивани применом Колмогоров-Смирнов теста.

4. Оцена резултата истраживања

У поглављу **дискусија** кандидат је детаљно и критички коментарисао добијене резултате у светлу постојећих доступних литературних података и објављених резултата. Улога и значај БЦГ интравезикалне имунотерапије потврђена је бројним објављеним студијама, које је кандидат цитирао и навео као литературне податке.

Кандидат је поредио резултате добијене у својој студији са резултатима других аутора, који истичу БЦГ као најефикаснији агенс у превенцији рецидива мишић-неинвазивног карцинома мокраћне бешике, али остављају отворено питање када је у питању улога овог агенса по питању прогресије болести, што се у резултатима кандидата потврђује само у групи НОС.

Када се посматра подгрупа МНО, кандидат долази до закључка да се испитаници МТ и СТ различито понашају не само зависно од примењене терапије већ и услучајевима када је

код њих примењена иста врста терапије, указујући на чињеницу да су МТ склонији рецидивирању, док су СТ склонији прогресији болести. Такође је потврђена улога примене БЦГ у учесталости прогресије СТ.

Овако презентовани податци представљају оригиналну студију, која се бави не само разликом у учесталости рецидивирања, зависно од примењене терапије, већ и периодом настанка рецидива, учесталосту прогресије болести у градусу и стадијуму, повезаношћу периода настанка рецидива и прогресије болести. Претраживањем доступних литературних података није пронађена студија која на овај начин разматра значај и улогу БЦГ терапије у лечењу НМИБЦ након ТУР.

У својој студији кандидат се бави и улогом животне доби пацијената на учесталост рецидивирања, зависно од примењене терапије, сматрајући да старење умањује имунолошко реаговање организма, а имуни одговор је управо оно на чему се дејство БЦГ терапије и заснива. Овде су резултати кандидата у сагласности са резултатима других аутора, с тим што кандидат проналази статистичку значајност у разлици учесталости рецидива, већ код оболелих старијих од 60 година, док су други аутори ову значајност утврдили тек код старијих од 80 година.

Студијом су добијени резултати који указују на неопходност критичког приступа у рационалности примене БЦГ терапије, што је у сагласности и са резултатима других аутора који наводе да су и даље отворена питања оптималне клиничке примене, механизма деловања и потенцијалног унапређења апликације ове терапије.

Кандидат је својом студијом покушао да укаже на потребу рационалног приступа у оптималној примени ове терапије, у свакодневној клиничкој пракси, обзиром да резултати ове студије указују на то да не постоји статистички значајна разлика у учесталости рецидивирања болести код свих облика тумора, док је учесталост јављања нежељених ефеката ове терапије присутна невезано за облик тумора. Резултати ове студије су у сагласности са резултатима других аутора који сматрају да се ефикасност БЦГ терапије заснива на комплексној и дуготрајној имунолошкој активацији. Иницијални корак у овој активацији је везивање микобактерија за слој уротела који зависи од интеракције протеина фибронектина на површини бактерије са фибронектином у зиду мокраћне бешике. Гранулоцити и остале имунокомпетентне ћелије бивају привучене на зид бешике што иницира имуни одговор. Најважнији механизам је директна антитуморска активност

интерферона и цитотоксична активност ћелија убица. Доказано је да једино код мишић-неинвазивног карцинома мокраћне бешике, од свих малигнома, ова терапија има ефикасност.

Кандидат је своје резултате поредио и са резултатима других аутора који су такође, због нежељених ефеката ове терапије покушали да утврде начин оптималне примене ове терапије испитујући ефикасност терапије код мањег броја инстилација БЦГ, односно код смањења апликоване дозе. Резултати које је кандидат добио својим истраживањем су у сагласности са резултатима других аутора који су истраживања спроводили на резултатима добијеним из више центара и на значајно већем броју испитаника, а обзиром да се ради о деветом, по учесталости, малижном оболењу, те да је у тренутку дијагнозе 60-80% оболелих у стадијуму мишић-неинвазивног карцинома мокраћне бешике, несумњив је значај истраживања којим се покушава дати допринос у оптималној примени једине у свету признате терапије код овог стадијума болести, након ТУР.

У светским литературним податцима и даље су присутне контроверзе да ли је код свих оболелих од мишић- неинвазивног карцинома мокраћне бешике неопходно применити интравезикалну имунотерапију БЦГ, након ТУР тумора. Ово питање посебно добија на значају ако се узму у обзир могуће компликације и цена оваквог лечења. Кандидат се у свом истраживању бави овим проблемом покушавајући, да кроз анализу добијених резултата да допринос решавању дилеме да ли је примена ове терапије неопходна у свим случајевима оболелих од мишић-неинвазивног карцинома мокраћне бешике.

Своје место и клиничку примену ово истраживање има у чињеници да доприноси прецизнијој процени у којим је случајевима оболелих од мишић-неинвазивног карцинома мокраћне бешике неопходно применити БЦГ интравезикалну имуно терапију. Када се имају у виду могуће компликације примене ове терапије јасан је стручни и научни допринос оваквог истраживања у свакодневној клиничкој пракси.

5. Објављени радови и саопштења који чине део тезе

Кандидат има два рада из теме доктората који су прихваћени за штампу у часопису са сци листе (M23), у којима је први аутор:

Radovan Milosevic, Novak Milovic, Predrag Aleksic, Miodrag Lasic, Snezana Cerovic, Vladimir Bancevic, Branko Kosevic, Predrag Maric, Aleksandar Spasic, Dejan Simic, Bozidar

Kovacevic. **Difference of recurrence of non-muscle-invasive bladder tumors depending on optimal usage of intravesical immunotherapy of bacillus Calmette-Guérin** (Vojnosanit Pregl. У штампи).

Radovan Milosevic, Novak Milovic, Predrag Aleksic, Miodrag Lazic, Snezana Cerovic, Aleksandar Spasic, Dejan Simic, Bozidar Kovacevic. 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-Guérin. (Vojnosanit Pregl. У штампи).

Из резултата ове студије проистекао је и апстракт који је прихваћен у званичан програм конгреса South East European Meeting у организацији Европског Удружења уролога:

Milosevic R, Milovic N, Aleksic P, Lazic M, Cerovic S, Bancevic V, Kosevic B, Maric P, Spasic A, Simic D, Kovacevic B. Evaluation of optimale usage of intravesical instillation of bacillus Calmete-Guérin after transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumor. European Urology Suppl 2013; 12 (4): 1216.

Кандидат је аутор монографије од националног значаја под насловом **Трансуретрална интравезикална ехотомографија**, у издању *Задужбина Андрејевић* која је преведена на енглески језик и бави се проблемом прецизног утврђивања дубине инфилтрације тумора мокраћне бешике у зид мокраћне бешике.

6. Закључно мишљење и предлог

Докторска теза пп асист. мр сц. др Радована Милошевића из Клинике за урологију ВМА, под насловом: **"ПРОЦЕНА ОПТИМАЛНЕ ПРИМЕНЕ ИНТРАВЕЗИКАЛНЕ ИМУНОТЕРАПИЈЕ БАЦИЛОМ CALMETTE-GUÉRIN У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД МИШИЋ-НЕИНВАЗИВНОГ ТУМОРА МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ НАКОН ТРАНСУРЕТРАЛНЕ РЕСЕКЦИЈЕ ТУМОРА"** представља оригиналан актуелан рад, клиничку студију из области урологије, која за свој циљ има решавање конкретног клиничког проблема, а тиче се адекватног лечења мишић-неинвазивног тумора мокраћне бешике. Истраживање у овој студији је спроведено систематично, студиозно и целовито. Кандидат је показао свеобухватно и детаљно познавање проблематике коју је изабрао за своје изучавање.

Чланови комисије сагласни су у закључку да докторска теза пп асист. мр сц. др Радована Милошевића испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева и представља значајан и оригиналан допринос у проучавању болесника са мишић-неинвазивним карциномом мокраћне бешике. Комисија једногласно предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, с обзиром да су испуњени сви законски услови за јавну одбрану докторске тезе, да ивештај прихвати и одобри јавну одбрану докторске дисертације под насловом **"ПРОЦЕНА ОПТИМАЛНЕ ПРИМЕНЕ ИНТРАВЕЗИКАЛНЕ ИМУНОТЕРАПИЈЕ БАЦИЛОМ CALMETTE-GUÉRIN У ЛЕЧЕЊУ ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД МИШИЋ-НЕИНВАЗИВНОГ ТУМОРА МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ НАКОН ТРАНСУРЕТРАЛНЕ РЕСЕКЦИЈЕ ТУМОРА"**

У Београду, дана 24.11.2014. године

ВС доц. др сц. мед. ~~Иредраг~~ Алексић

пк проф. др сц. мед. Новак Миловић

пк проф. др сц. мед. ~~Слободан~~ Марјановић

ВС доц. др сц. мед. Владимир Банчевић

проф. ~~др сц. мед.~~ Миодраг Лазић