

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanog dana 21.5.2018.godine, broj 5940/16 imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod

naslovom:

**„PROGNOSTIČKI ZNAČAJ KOMORBIDITETA KOD BOLESNIKA SA
LOKOREGIONALNO UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM
PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA“**

kandidata prim.mr sci.med. Dr Miroslava Kreačića, zaposlenog na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Mentor je prof.Dr Željko Petrović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.Dr Marina Nikitović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Nada Tomanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Dr Ružica Kozomara, profesor Medicinskog fakulteta VMA.

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 Miroslava Kreačića napisana je na ukupno 90 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Na kraju disertacije dat je i predlog mera. U disertaciji se nalazi ukupno 9 tabela, 4 grafikona i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je detaljno diskutovana suština pojma prognoze u biomedicinskim naukama i onkologiji, uz poseban osvrt na definiciju, klasifikaciju i primenu različitih prognostičkih faktora. Dat je i sumarni prikaz terapijskih modaliteta u ORL onkologiji sa naglaskom na sistemskom, medikalnom lečenju. U završnom delu uvoda definisan je i analiziran komorbiditet, kao faktor prognoze u onkološkoj praksi sa težištem na značaju i osobitostima u karcinoma glave i vrata

Ciljevi rada su precizno definisani. Odnose se na deskripciju najčešćih komorbidnih stanja, njihovu prevalencu i određivanje komorbidnog zbira u analiziranoj populaciji bolesnika. Takođe je kao cilj navedeno ispitivanje uticaja različitih komorbidnih zbirova, određenih pre poletka lečenja na ukupno preživljavanje analizirane populacije bolesnika.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o analizi podataka prospektivne randomizovane studije faze III koja je sprovedena na Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu, uz poštovanje principa dobre kliničke prakse. Dat je detaljan opis primenjenih terapijskih protokola, kao i kriterijumi uključivanja i isključivanja iz studije, te plan samog lečenja. Navedeni su svi korišćeni izvori podataka o komorbiditetu, kao i sam instrument procene komorbiditeta u studiji tzv. ACE-27 indeks, sa detaljima skorovanja ukupnog komorbidnog zbira pomoću ovog indeksa. Dobijeni podaci vezani za uticaj komorbiditeta u analiziranoj populaciji bolesnika određivani su metodama deskriptivne i inferencijalne statistike.

U poglavlju **rezultati** detaljno i jasno su navedeni i predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i koncizno, uz uporeni prikaz drugih relevantnih istraživanja i njihov komentar u kontekstu dobijenih rezultata iz disertacije.

Zaključci jasno i taksativno ističu najvažnije nalaze proistekle iz samog rada.

Korišćena **literatura** veoma je iscrpna i sadrži 251 referencu.

B) Kratak opis dobijenih rezultata

Ispitivanje je obuhvatilo reprezentativni uzorak od 100 bolesnika sa lokoregionalno uznapređovalim, planocelularnim karcinomima glave i vrata koji su procenjeni kao inoperabilni. U pogledu polne strukture analizirane populacije dominirali su muškarci sa 91%, dok je najveći broj tumora u bolesnika bio lociran u hipofarinksu, orofarinksu i larinksu. Najviše tumora bilo je u T4 stadijumu, i to 68%, dok je u pogledu nodalnog statusa 62% ispitanika imalo voluminoznu N3 bolest.

Grupe bolesnika na analiziranim terapijskim režimima bile su praktično izjednačene u pogledu broja ispitanika. Stopa terapijskog odgovora (RR) iznosila je 45%, dok je stopa kontrole bolesti (DCR) iznosila 56%, a u 44% ispitanika registrovana je progresija bolesti. Prosek praćenja u studiji iznosio je gotovo 15 meseci sa medijanom vremena praćenja od 12 mes. (raspon 3-59 meseci).

Komorbidity u studijskoj populaciji analiziran je preko ACE-27 komorbidnog indeksa i bio je prisutan u 69% bolesnika, dok 31 procenat bolesnika nije imao pridruženih oboljenja. U pogledu prevalencije analiziranih komorbidnih stanja dominirao je alkoholizam (71%), zatim, hronične plućne bolesti (36%) i kardiovaskularna oboljenja (26%).

Najveći broj bolesnika imao je blag komorbidity (gr.1), određen putem ACE-27 indeksa.

Medijana ukupnog preživljavanja bolesnika u studiji iznosila je 12 mes., a ispitanici bez komorbiditeta imali su statistički značajno duže preživljavanje u odnosu na ispitanike sa bilo kojom kategorijom komorbiditeta, posmatrano zbirno (16 mes. vs. 11mes; Log-Rank test 6,844, $p=0,0089$)

Medjutim, poredjenje različitih parova kategorija komorbiditeta po ACE-27 indeksu pokazalo je da nema statistički značajne razlike između ispitanika bez komorbiditeta i ispitanika sa blagim komorbiditetom, kao i onih sa blagim komorbiditetom u odnosu na ispitanike sa umerenim i izraženim komorbiditetom, posmatrano zbirno. Značajna razlika u pogledu prognoze je opažena samo poredjenjem ispitanika bez komorbiditeta u odnosu na ispitanike sa umerenim i izraženim komorbiditetom, posmatrano zbirno (Log-Rank test 7,975, $p=0,00474$)

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature:

U našoj sredini rutinska procena preterapijskog komorbiditeta, kao faktora prognoze, nije deo kliničke prakse u onkologiji. Kandidat pravilno uočava i ističe da ovaj trend nije isključivo ograničen na medicinski manje razvijene sredine, što se vidi iz oidataka velike meta analize gde se komorbiditet, kao prognostički faktor, u ORL onkologiji uopšte ne spominje. (Kjeza i sar.,1999.) Pionirski radovi Pičirila, početkom 2000-ih, međutim definitivno postuliraju značaj komorbiditeta kao onkološke varijable u tumora glave i vrata, što je stvorilo bazu za dalja ispitivanja i nadgradnju, na čemu bazira sama disertacija (Pičirilo, 2000.; Riberiro i sar., 2000.; Džonston i Pičirilo, 2001.; Pičirilo i sar.,2004.)

U pogledu analize mehanizama uticaja komorbiditeta na ukupno preživljavanje, kandidat se opredelio da u disertaciji koristi opšti model komorbiditeta, koji je jednostavniji u odnosu na noviji konceptualni model, ali ipak dovoljno informativan i primenjiv za svakodnevni klinički rad. U disertaciji su komentarisane negativne reperkusije indirektnog uticaja samog komorbiditeta na preživljavanje, što se izražava na izboru odgovarajuće onkološke terapije i vremenu njene primene, u smislu kvazianticipiranja mogućih toksičnih efekata, što je u opreci sa literaturnim podacima (Sarfati i sar., 2009.; Gronberg i sar., 2010.) i predstavlja najčešći razloga za uskraćivanje kurativnog onkološkog tretmana, utičući tako na lošiju prognozu ovih bolesnika (Lamb i sar., 2011; Stermen i sar., 2015.) Mogućnost prevazilaženja ovog problema kandidat vidi u sistematičnom prikupljanju podataka o komorbiditetu i odgovarajućoj analizi od strane multidisciplinarnog onkološkog tima.

Pozivajući se na važnu metaanalizu Linde Li iz 2011. koja je obuhvatila 34 studije nastojeći da proceni uticaj komorbiditeta na prognozu, kandidat navodi da je u 17 studija ovaj uticaj ispitivan u multimodalnom tretmanu, kao i u disertaciji, dok se prevalenca detektovanih komorbidnih stanja u disertaciji (69%) uklapa u navedeni raspon prevalencije iz meta analize (0,4%-90%). Međutim, samo 8 studija citiranih u ovoj metaanalizi procenjivalo je ozbiljnost komorbiditeta putem njegove kvantifikacije, dok je kvantifikovanje komorbiditeta pomoću ACE-27 indeksa suština metodološkog pristupa u disertaciji.

Što se tiče same prevalencije različitih komorbidnih stanja iz disertacije, postoje izvesne razlike, ali i podudarnosti sa velikim serijama navodjenim u literaturi. Tako Pičirilo i Vlahiotis, u studiji iz 2006.,god. ističu dominantnu prevalenciju hipertenzije od 28%, dok je u disertaciji ona na trećem mestu sa 13%. I u disertaciji i u navedenom radu su plućna oboljenja na drugom mestu. Bitna razlika je u prevalenciji alkoholizma koji je u disertaciji ubedljivo na prvom mestu (71%) dok angina pectoris, u rezultatima disertacije nije detektovana, a Pičirilo je navodi u 10% obolelih. Kandidat ovo objašnjava posebnim izdvajanjem alkoholizma kao komorbidnog stanja u sklopu ACE-27 indeksa, dok za odsustvo angine pectoris nema objašnjenja.

Uticaj komorbidnog skora procenjivanog preko ACE-27 indeksa na ukupno preživljavanje u bolesnika sa uznapredovalim, inoperabilnim planocelularnim karcinomima glave i vrata

predstavlja jedan od ciljeva disertacije te su podaci korelisani u odnosu na postojeću literaturu. Navodi se studija Dateme i De Jonga iz 2010.god. na 1370 bolesnika gde je jasno pokazana povezanost stepena komorbiditeta merenog putem ACE-27 indeksa sa lošijim preživljavanjem, dok druga metaanaliza na više mod 1000 bolesnika takodje koristi ovaj komorbidni indeks, uz rezultate koji govore da bolesnici sa umerenim i izraženim komorbiditetim značajno lošije preživljavaju u odnosu na grupu bez komorbiditeta, što u potpunosti odgovara rezultatima iz disertacije (Pičirilo i sar., 2004.) Slične rezultate navodi i Hol u svojoj studiji gde je takodje korišćen ACE-27 indeks, a statistički značajna razlika prisutna je, kako u pogledu ukupnog preživljavanja, tako i u pogledu preživljavanja bez prisustva bolesti u bolesnika sa komorbiditetom i onih bez njega (Hol i sar., 2009.)

Podaci iz literature i disertacije u tom smislu koreliraju u pogledu isticanja značaja komorbiditeta kao nezavisne prognostičke varijable u populaciji bolesnika sa karcinomima glave i vrata.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

Miroslav Kreačić, Tamara Ursulović, Dušica Gavrilović. **COMORBIDITY AS A FACTOR OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH LOCEREGIONALLY ADVANCED, INOPERABLE SQUAMOCELLULAR HEAD AND NECK CANCERS (HNCCC)**

KOMORBIDITET KAO PROGNOŠTIČKI FAKTOR U BOLESNIKA SA LOKOREGIONALNO UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA. Vojnosanitetski pregled (2018.); Online First, April 2018. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP180315062K>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod naslovom “PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ KOMORBIDITETA KOD BOLESNIKA SA LOKOREGIONALNIM UZNAPREDOVALIM, INOPERABILNIM PLANOCELULARNIM KARCINOMIMA GLAVE I VRATA” kandidata Mr sci. Med.Dr Miroslava Kreačića prvi je rad koji procenjuje putem kvantifikacije komorbidnih stanja njihov prognostički značaj u bolesnika sa uznapređovalim planocelularnim karcinomima glave i vrata. Metodologija se bazira na prospektivnom praćenju i prikupljanju podataka, a primenjeni ACE-27 indeks, kao instrument merenja do sada nije korišćen u našoj sredini. Pokazan je u radu njegov značaj kao i jednostavnost korišćenja i procene.

Disertacija je uradjena prema principima naučnog istraživanja, uz precizno definisane ciljeve i koncizno izlaganje vlastitih rezultata kao i literaturnih podataka. Zaključci idu u prilog predlogu mera za uvrštenje komorbiditeta u postojeći TNM sistem stažiranja čime bi se dodatno afirmisao princip preciznosti u medicine, što danas predstavlja jedan od osnovnih postulate struke i nauke.

Na osnovu svega navedenog, Komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerzitea u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Mr sci.med. Dr Miroslava Kreačića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka

U Beogradu, 25.6.2018.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof.Dr Marina Nikitović

Prof.Dr Željko Petrović

Prof.Dr Nada Tomanović

Prof.Dr Ružica Kozomara, MF VMA
