

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: 15.6.2021. године - Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду:		
1. <u>Радовановић Зоран</u> презиме и име	<u>Ванредни професор</u> звање	<u>Катедра за онкологију 7.10.2016</u> ужа научна област и датум избора
<u>Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</u> установа у којој је запослен-а		<u>Председник комисије</u> функција у комисији
2. <u>Шолајић Ненад</u> презиме и име	<u>Доцент</u> звање	<u>Катедра за патолошку анатомију 13.4.2020</u> ужа научна област и датум избора
<u>Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</u> установа у којој је запослен-а		<u>Члан комисије</u> функција у комисији
3. <u>Гудурић Бранимир професор Емеритус</u> презиме и име	<u>Редовни професор у пензији</u> звање	<u>Катедра за хирургију</u> ужа научна област и датум избора
<u>Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</u> установа у којој је запослен-а		<u>Члан комисије</u> функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Оливера, Спасоје, Крсмановић		
2. Датум рођења, општина, држава: 17.1.1967. Тузла, Босна и Херцеговина		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет у Тузли, академске студије, доктор медицине		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2013. године смер клиничка медицина		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
<u>Анализа интраоперативне процене статуса ресекционе маргине јетрених метастаза колоректалног аденокарцинома у односу на патохистолошки налаз</u>		

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Садржај докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Оливере Крмановић је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 206 страна, Садржи све неопходне делове научног рада који су подељени у 7 поглавља, уз употребу 13 слика, 51 табелу и 39 графикона. Литература са 313 референци у складу је са важећим правилима за цитирање. На почетку докторске дисертације је дата Кључна документацијска информација на српском и енглеском језику.

Кратак садржај докторске дисертације

Више од 50,0% болесника са колоректалним карциномом у некој од фаза основне болести развије јетрене метастазе. Хируршка ресекција је једина потенцијално куративна метода. Циљ хируршког лечења је постићи негативну ресекциону маргину од 1 мм, те на тај начин обезбедити најбољу прогнозу за болеснике. Циљ презентоване докторске дисертације је утврдити степен слагања интраоперативне процене ресекционе маргине коју је извршио хирург са проценом ресекционе маргине коју је извршио патолог на дефинитивном патохистолошком препарату.

Истраживање је спроведено као двоструко слепо, проспективно и нерандомизирано. Хирург је ресекциону маргину процењивао за сваки ресекат јетре у току саме операције, одмах након извршене ресекције. Извршено је поређење добијених резултата са проценом ресекционе маргине коју је извршио патолог на дефинитивном патохистолошком препарату. Процена патолога је узета као „златни стандард“. Уколико је слободни руб износио 1 и више мм, ресекциона маргина је означена као негативна. Израчуната је сензитивност, специфичност, негативна и позитивна предиктивна вредност, те укупна тачност хируршке процене позитивне ресекционе маргине. Степен слагања хирурга и патолога у процени ресекционе маргине је утврђен помоћу Mc Nemar и Cohen карра теста.

У истраживање је било укључено 69 болесника, код којих су ресецирана 154 ресеката јетре и 176 јетрених метастаза. Резултати презентоване докторске дисертације су показали да су се хирург и патолог сложили у процени ресекционе маргине код 129 (83,8%) ресеката, док се на преосталих 25 (16,2%) ресеката нису сложили. Истински позитивна ресекциона маргина је постигнута у 24 (15,6%) случаја, док је у 6 (3,9%) случајева резултат био лажно позитиван. Истински негативна ресекциона маргина је постигнута у 105 (68,2%) случајева, док је лажно негативних резултата било на 19 (12,3%) ресеката јетре. Добијена је сензитивност хируршке процене позитивне ресекционе маргине од 55,8%, специфичност од 94,6%, позитивна предиктивна вредност од 80,0%, негативна предиктивна вредност од 84,7% и укупна тачност од 83,4%. Резултат Mc Nemar теста је 6,76 ($p=0,009$). Вредност карра теста је 0,55. Када је ресекциону маргину процењивао хирург просечно преживљавање без болести је износило $6,5 \pm 4,84$ месеци за негативну ресекциону маргину и $5,5 \pm 4,30$ месеци за позитивну ресекциону маргину ($p=0,005$). Када је ресекциону маргину процењивао патолог просечан период преживљавања без болести је износио $6,7 \pm 4,96$ месеци за негативну ресекциону маргину и $5,0 \pm 4,15$ месеци за болеснике са позитивном ресекцијом маргином ($p=0,016$).

У презентованом истраживању је закључено да постоји средњи степен слагања у процени ресекционе маргине између хирурга и патолога, а статистички значајна разлика у дистрибуцији налаза, тако што патолог региструје више позитивних ресекционих маргина. Хирург успешно процењује ресекциону маргину када је она негативна. Позитивна ресекциона маргина има негативан утицај на преживљавање без болести болесника, како у случају када ресекциону маргину процењује патолог, тако и у случају процене ресекционе маргине од стране хирурга.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у потпуности осликава садржај истраживања.

Комисија за оцену докторске дисертације оцењује да је наслов докторске дисертације јасно формулисан, да је разумљив и у складу са темом и садржајем исте.

Увод

У уводу дисертације, систематично је представљен предмет истраживања уз анализу доступне актуелне литературе. Ово поглавље је подељено на 3 дела. У првом делу је приказано основно знање из претклиничких области неопходно за разумевање проблема којим се бави докторска дисертација. Тако је у овом делу описана епидемиологија колоректалног карцинома и његових јетрених метастаза, ембрионални развој јетре, анатомија, физиологија и хистологија јетре, као и механизам настанка јетрених метастаза колоректалног карцинома. У другом делу су детаљно описане дијагностичко-терапијске процедуре, са посебним освртом на начин детекције јетрених метастаза, као и на начин њиховог хируршког лечења. Детаљно су описани сви фактори на које треба обратити пажњу при преоперативној припреми болесника ради доношења исправне одлуке о врсти, обиму и времену извођења ресекције, како би се стопа периперативних компликација смањила на најмању могућу меру. У трећем делу овог поглавља су описани параметри који имају прогностички значај за болеснике оперисане због јетрених метастаза колоректалног карцинома, уз посебан осврт на значај ресекционе маргине, као и на примену савремених хемиотерапијских агенаса.

Комисија сматра да овај део докторске дисертације пружа свеобухватан и савремен преглед проблематике којом се предметна дисертација бави. Добро је дефинисано подручје истраживања и прецизно су објашњене потребе за истраживањем.

Хипотезе истраживања

Радне хипотезе истраживања су:

1. Нема статистички значајне разлике између интраоперативне процене ресекционе маргине и стандардног патохистолошког налаза.
2. Нема статистички значајне разлике у сензитивности интраоперативне процене ресекционе маргине у односу на стандардни патохистолошки налаз.
3. Нема статистички значајне разлике у специфичности интраоперативне процене ресекционе маргине у односу на стандардни патохистолошки налаз.
4. Нема статистички значајне разлике у тачности интраоперативне процене ресекционе маргине у односу на стандардни патохистолошки налаз.
5. Нема статистички значајне разлике у нетачности интраоперативне процене ресекционе маргине у односу на стандардни патохистолошки налаз.

Комисија закључује да је кандидат јасно и прецизно формулисао наведене хипотезе на задате циљеве истраживања, а очекивани резултати истраживања могу представљати значајан допринос науци.

Материјал и методе

Материјал и методе су изложени у складу с принципима научно-истраживачког рада. Јасно и прецизно је описан начин избора, величина и конструкција узорка, са детаљима о параметрима за укључење/искључење из студије. Такође је детаљно описан начин процене статуса ресекционе маргине од стране хирурга и патолога. Јасно је дефинисан начин праћења болесника у постоперативном периоду. Статистичка анализа резултата спроведена је у складу са циљем и методом рада. Све горе наведено осигурава поновљивост истраживања спроведеног од стране др Крсмановић.

Комисија је мишљења да су методе коришћене у овом раду адекватно одабране, у складу су са постављеним циљевима истраживања и омогућавају добијање актуелних научних резултата високог квалитета. Методе статистичке обраде података су адекватно одабране.

Резултати

Резултати су подељени у више логичних целина ради лакше прегледности и разумевања комплексне проблематике којом се ово истраживање бави. Приказани резултати јасно произилазе из претходно описане методологије истраживања и савремених статистичких метода. Представљени су систематично, прегледно и стручно, табеларно, текстуално и графички.

Комисија је мишљења да су приказани резултати оригинални, реално приказани, погодни су за даљу интерпретацију, те да на јасан и разумљив начин осликавају проблематику обрађивану у раду.

Дискусија

Дискусија је написана детаљно и систематично. Стил писања је складан, разумљив, у складу са правилима српског језика уз правилну употребу адекватних стручних речи и израза пореклом из латинског и енглеског језика. Полазећи од резултата добијених у свом истраживању и тумачења која кандидат спроводи у дискусији су систематична и логична. Искрпна дискусија свих аспеката претходно обрађених у раду и разложно тумачење сопствених резултата резултирају у извођењу научно заснованих закључака. Показан је изузетно висок ниво познавања литературе која обрађује проблематику. У дискусији нису пронађене нелогичности.

Дискусија добијених резултата је исцрпна, уверљива и научно утемељена, те указује на познавање проучаване проблематике уз критички осврт на савремену литературу. Кандидат је нагласио сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и актуелних података из литературе.

Закључак

Закључци су приказани јасно, прегледно и директно су изведени из резултата истраживања. На основу њих се види да прве две хипотезе нису потврђене, док су трећа, четврта и пета хипотеза потврђене. Још увек постоје статистички значајне разлике у слагању процењене ресекционе маргине од стране хирурга и патолога, као и сензитивности интраоперативне процене ресекционе маргине. Специфичност, негативна и позитивна предиктивна вредност интраоперативне процене се статистички значајно не разликују од процене патолога. Закључци овог истраживања имају примену како у научне, тако и у стручне сврхе, односно у свакодневном клиничком раду.

Комисија је мишљења да су закључци ове дисертације тачно и логично изведени на основу добијених резултата истраживања. Закључци добијени у овој дисертацији имају своју јасну примену у даљем научном и стручном раду и представљају смернице за будућа истраживања у овој области.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. Protic M, Krsmanovic O, Solajic N, Kukic B, Nikolic I, Bogdanovic B, et al. Prospective Non-Randomized Study of Intraoperative Assessment of Surgical Resection Margin of Colo-Rectal Liver Metastases. J Cancer. 2021;12;3701-3714. M 22
2. Protic M, Krsmanovic O, Knezevic-Usaj S, Solajic I, Kukic B, Nikolic I, et al. Value of intraoperative assessment of resection margin after resection colorectal liver metastases. HPB. 2020;22;S298-S299. M 34
3. Protic M, Krsmanovic O, Solajic N, Kukic B, Nikolic I, Bogdanovic B, et al. Clinical Significance of intraoperative assessment of resection margin for colorectal liver metastases. The 2-nd IASGO Belgrade HPB Congress. 26-28. March 2021. Belgrade, Serbia. M 34

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

Освртом на претходна поглавља ове дисертације у којима су исказане хипотезе и потребе за оваквим истраживањем, а потом исте поткрепљене резултатима овог истраживања и њиховим поређењем са релевантним подацима из доступне литературе могу се изнети следећи закључци:

1. Постоји средњи степен слагања у процени ресекционе маргине између хирурга и патолога, а статистички значајна разлика у дистрибуцији налаза, тако што патолог региструје више позитивних ресекционих маргина.
2. Постоји статистички сигнификантна разлика у сензитивности интраоперативне процене ресекционе маргине у односу на процену ресекционе маргине од стране патолога.
3. Нема статистички сигнификантне разлике у специфичности интраоперативне процене ресекционе маргине у поређењу са патохистолошким прегледом.
4. Нема статистички значајне разлике у позитивној предиктивној вредности интраоперативне процене ресекционе маргине у односу на налаз патолога.
5. Негативна предиктивна вредност интраоперативне процене ресекционе маргине се статистички значајно не разликује од процене ресекционе маргине на дефинитивном патохистолошком препарату.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат Оливера Крсмановић је показала систематичан научно-истраживачки приступ у анализи добијених резултата. Резултати су приказани прегледно и логичним редоследом, уз коришћење довољног броја слика, графикона и табела. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких метода. Добијени резултати су критички продискутовани и логички повезани са релевантним литературним подацима. Интерпретирани резултати и тумачења су повезани у целину са теоријским поставкама рада.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Докторска дисертација је написана у потпуности у складу са предложеном методологијом истраживања, коју је кандидат навео у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Докторска дисертација је написана концизно и разумљиво, и садржи све битне елементе оригиналног научног рада.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални научни допринос у области онкологије јер, у расположивој литератури не постоје истраживања која су поредила степен слагања интраоперативне процене статуса ресекционе маргине са патохистолошким налазом. Оригинални допринос ове докторске дисертације је потврда да преживљавање без болести болесника након операције јетрених метастаза колоректалног аденокарцинома је директно повезано са статусом ресекционе маргине. Позитивна ресекциона маргина има негативан утицај на преживљавање без болести болесника, како у случају када ресекциону маргину процењује патолог, тако и у случају када ресекциону маргину процењује хирург. Резултати овог истраживања имају практичну вредност и моћи ће да се имплементирају у свакодневну клиничку праксу.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања. Величина испитиваног узорка је задовољавајућа, док је анализа података вршена адекватним статистичким методама. Аутор је направио осврт на могућа ограничења добијених резултата у дискусији и тиме показао непристрасност током тумачења.

X ПРЕДЛОГ:
На основу наведеног, комисија предлаже:
а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;
б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);
в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум: Нови Сад, 12.8.2021

1. Проф. др Зоран Радовановић

2. Доц. др Ненад Шолајић

3. Проф. Емеритус Бранимир Гудурић,

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.