

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-DR, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Povezanost stepena razvijenosti kalcifikata arterija dojke i stepena razvijenosti koronarne arterijske bolesti kvantifikovane SYNTAX Skorom (BASS studija)“

kandidata dr Dušana Ružičića, zaposlenog u Opštoj bolnici Valjevo, Odeljenju kardiologije.

Mentor je Prof. Dr Branko Beleslin.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milan Nedeljković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ana Đorđević-Dikić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Dušana Ružičića napisana je na ukupno 149 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 45 tabela, 11 grafikona i sedam slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i priloge.

U **uvodu** je definisano šta je to ishemijska bolest srca, njena epidemiologija, patogeneza, kliničke manifestacije, kao i modaliteti dijagnostike i lečenja. Poseban osvrt dat je na faktore rizika za nastanak ishemijske bolesti srca, kako tradicionalne tako i „nove“ faktore rizika koji su u fokusu istraživanja kao bi rana detekcija ovih pacijenta bila uspešna. U uvodu disertacije objašnjen je SYNTAX skor koji predstavlja široko prihvaćeni način angiografskog kvantifikovanja koronarne arterijske bolesti (CAD). Prvobitno je razvijen kao metod kvantifikovanja ekstenzivnosti i angiografske kompleksnosti CAD u cilju odlučivanja o optimalnom načinu revaskularizacije miokarda (hirurška revaskularizacija miokarda ili perkutana koronarna intervencija). Naknadno je u većem broju studija dokazan i kao prognostički marker smrtnosti, odnosno pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja ili kliničkih entiteta kao što su no-reflow fenomen ili kontrastom izazvana bubrežna nefropatija. U uvodu naveden je značaj mamografije kao skrininga u prevenciji karcinoma dojke koji je najčešći malignitet u žena. Objašnjen je značaj i patogeneza arterijskih kalcifikacija u dojkama (BAC), koje su predstavljale uzgredan mamografski nalaz. Takođe, prikazan je i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja o povezanosti arterijskih kalcifikacija u dojkama i koronarne arterijske bolesti.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja povezanosti između prisustva i opsežnosti arterijskih kalcifikacija na mamogramima i angiografske kompleksnosti koronarne bolesti izražene SYNTAX skorom, kao i razvoj modela/skale za predikciju pacijentkinja sa Syntax skorom >22 (umerenim do visokim) i na taj način učiniti stratifikaciju pacijentkinja u odnosu na rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon mamografije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji preseka procene rizika pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja na osnovu različitih nivoa Syntax skora (nizak, povišen ili visok nivo rizika) kod pacijentkinja kojima je urađena rutinska (screening) mamografija. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Opšte bolnice

Valjevo i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a sprovedena je u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Svi pacijenti su dali pisani informisani pristanak pre uključenja u studiju. Jasno su definisani kriterijumi za uključenje ispitanica u studiju, kao priterijumi za isključenje. Statistički alati korišćeni istrživanju jasno i detaljno su objašnjeni u ovom poglavlju, kao i način formiranja skale za procenu rizika.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 255 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezutati ove studije iznešeni su jasno i detaljno. Pacijentkinje su inicijalno podeljenje u tri grupe prema vrednostima Syntax skora (nizak, umeren i visok). U svakoj grupi bilo je po 34 bolesnice kao bi distribucija Syntax skora bila ravnomernija u populaciji. Studija je pokazala da između odgovarajućih Syntax skor grupa postojala razlika u učestalosti pušenja ili bivšeg pušenja, hiperlipoproteinemije, kao razlika u distribuciji po vrednostima BAC skale. U ostalim kategorijskim obeležjima razlika u učestalosti nije pronađena. ANOVA testiranjem pokazano je da postoji razlika između Syntax skor grupa u starosti, nivoima FBG, HbA1c, triglicerida, HDLc i fibrinogena u krvi. U ostalim kontinuiranim varijablama, nije bilo značajne razlike. Multinomialnom logističkom regresijom dobijena su tri značajna prediktora i konstanta za ishod $22 < \text{Syntax skor} \leq 32$ i ishod gde je $\text{Syntax skor} > 32$. Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC za 1, oko 10 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi gde je $22 < \text{Syntax skor} \leq 32$, a čak 13 puta povećava šansa da pripadne grupi

gde je Syntax skor >32 . Prisustvo hiperlipoproteinemije povećava šansu nastanka pomenutih ishoda za oko 10 puta, dok se sa svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, rizik ishoda sa $22 < \text{Syntax skor} \leq 32$ povećava 5 puta, a čak 8 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju Syntax skor >32 . Procena uticaja pojedinačnih ili više prediktora na jačinu diskriminacije Syntax skor grupa, obavljena je multivarijantnom logističkom regresijom i primenom kanoničke diskriminacione analize (engl. Canonical Discriminant Analysis). Kada smo pokušali da diskriminiramo tri grupe, dobili smo samo jednu diskriminacionu jednačinu, što je ukazivalo da ovde postoje 2 grupe pacijenata koje mogu da se značajno diskriminiraju u dve grupe. Za potrebe ove analize pacijentkinje su podeljene u dve grupe: 1. grupa pacijentkinja sa Syntax skorom ≤ 22 koju je činilo 34 pacijentkinje; 2. grupa pacijentkinja sa Syntax skorom >22 koju je činilo 68 pacijentkinja; Grupa pacijentkinja sa Syntax skor > 22 u odnosu na grupu sa Syntax skor ≤ 22 imala je značajno češću pojavu hiperlipidemije, dijabetes melitusa, viših BAC vrednosti, a takođe je među njima bilo više pušača ili bivših pušača. U odnosu na grupu sa Syntax skor ≤ 22 , pacijentkinje sa Syntax skorom > 22 , bile su značajno starije i imale su veće vrednosti za FBG, HbA1c, trigliceride i fibrinogen, dok su imale značajno niže vrednosti za HDLc. Između pomenutih grupa pacijentkinja, nije pronađena razlika u preostalim ispitivanim numeričkim obeležijima. Multinomialnom (binomialnom) logističkom regresijom dobijena su tri značajna prediktora i konstanta Syntax skor >22 . Značajni prediktori bili su: (1) hiperlipoproteinemija, (2) nivo fibrinogena i (3) BAC. Pokazano je da se sa svakim povećanjem BAC za 1, oko 34.2 puta povećava verovatnoća da pacijentkinja pripadne grupi sa Syntax skorom >22 . Prisustvo hiperlipoproteinemije (definisane kao vrednost ukupnog holesterola $>5\text{mmol/l}$) povećava šansu nastanak pomenutog ishoda za oko 22.6 puta, dok se sa svakim povećanjem fibrinogena za 1 g/L, 2.5 puta se povećava šansa da pacijentkinje imaju Syntax skor >22 . Učinjen su tri diskriminacione analize koje su kombinovale BAC sa standardnim faktorima rizika za koronarnu bolest.

Najbolje parametre u predikciji pacijenata sa Syntax skorom >22 imala je prva diskriminaciona jednačina koja je nazvana BASS skor (Breast Arterial Syntax Skor)= $-7.633 + \text{Trigliceridi} \times 0.367 + \text{HbA1c} \times 0.085 + \text{Fibrinogen} \times 0.507 + \text{BAC skor} \times 0.730 + \text{Pušenje} \times 0.663 + \text{Godine} \times 0.048$. Njena kanonička korelacija=0.660 (Wilks' Lambda=0.564; $\chi^2=55.554$; df=6; p=0.000) i tačnošću klasifikacije u grupi sa Syntax skorom > 22 od 91.2%. Tačnost klasifikacije u grupi sa Syntax skorom ≤ 22 bila je 79.4%. Cut point za ovu skalu bio je >-0.616, senzitivnost 92.65%, specifičnost 82.35%, pozitivna prediktivna vrednost 91.3%, negativna prediktivna vrednost 84.8% u detekciji pacijenata sa Syntax skorom >22. Obzirom da je kanoničkom diskriminacionom analizom BASS skor pokazao kao najbolji prediktor pacijenata sa Syntax skorom >22, a kako bi mogli izračunati potencijalnu verovatnoću za Syntax skor >22 kod svake pojedinačne bolesnice, učinjena je u ovoj studiji nadalje transformacija određenih varijabli u skale merenja, zavisno od nivoa rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja kao što je opisano u poglavlju Materijal i metode. Nakon toga autor, imajući u vidu gore pomenute rezultate formirao je novu skalu nazvanu "The Breast Arterial Calcification and Coronary Artery Disease Scale (BACCADS)" Obzirom da su vrednosti regresionih koeficijenata BAC skale i CAD skora bliske sumacijom njihovih vrednosti BACCADS skor je računat sa cut off vrednošću >1.25 u detekciji pacijenata sa Syntax skorom >22. ROC procedura pokazala je veoma dobre test karakteristike u predikciji pacijenata sa Syntax skorom >22 za CAD skor, BAC skalu, i BACCADS skalu.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, nijedna studija nije ispitala korelaciju između arterijskih kalcifikacija dojki pokazanih digitalnom mamografijom i koronarne arterijske bolesti kvantifikovane Syntax skorom. Još važnije, BAC literatura je zasnovana na gruboj proceni prisustva, odnosno odsustva BAC, i do danas ne postoji studija koja je ispitala kvantitativne odnose BAC sa angiografski kvantifikovanom koronarnom arterijskom bolešću. Bolesti krvnih sudova srca,

maligne bolesti i moždani udar jesu vodeći uzroci smrti žena. Rak dojke jeste uz rak pluća vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta žena među malignim bolestima. Mamografija je uobičajeni, preporučeni i široko prihvaćen test za skrining raka dojke kod žena srednjeg životnog doba. Kalcifikacije arterijskih krvnih sudova dojke (BAC) detektovane na mamografiji smatraju se benignim (uzgrednim) nalazom koji se ne dovodi u vezu sa dijagnozom raka dojke. BAC nemaju patogenetski, klinički i prognostički značaj u odnosu na rak dojke i ne dovode u vezu sa kalcifikacijama parenhima dojke. Prevalenca BAC u prethodno objavljenim studijama varira od 1 do 49%. Ovako velika razlika objašnjava se heterogenošću studijskih populacija, različitom senzitivnošću mamografske aparature i greškama u evidentiranju. Uzrast predstavlja najmoćniji prediktor BAC. Prethodno postojanje koronarne arterijske bolesti takođe ukazuje na veću prevalencu BAC. Do danas, 17 objavljenih studija (4 prospektivne i 13 studija preseka) dovodi u vezu BAC i subkliničke KVB. 4 kohortne studije - 2 holandske i 2 u Sjedinjenim Američkim državama pokazuju konzistentnu povezanost umerene jačine između pristustva BAC i incidence nefatalnih i fatalnih kardiovaskularnih događaja. Prilagođen odnos šansi (engleski: Odds Ratio – OR) u studijama preseka je prilično heterogen i kreće se od 1.0 do 8.1. Samo jedna studija nije pokazala povezanost između BAC i angiografski definisane CAD. Nedavno objavljena metanaliza prethodnih studija koje dovode u vezu bolesnice sa mamografski verifikovanim BAC i CAD potvrđenu mamografijom u periodu između 1970. i 2010. godine obuhvatila je 927 bolesnica iz 5 različitih studija. Rezultati pokazuju da bolesnice sa BAC imaju 1.59 (95% confidence interval (CI 1.21-2.09) puta veći rizik za prisustvo značajnih suženja koronarnih arterija na koronarnoj angiografiji. I pored postojećih pokazatelja koji sugerišu da BAC predstavljaju faktor rizika za kliničke i subkliničke KVB, važno je naglasiti da se većina prethodnih studija zasniva na konvencionalnoj (nedigitalnoj) mamografiji. Najnovija, studija objavljena u maju 2016.godine (Margolies et al.) ispitala je kvantitativni odnos između

BAC i CAC skorom i faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. U studiju je uključeno 292 ispitanice kojima je urađena digitalna mamografija i MSCT koronarografija. BAC je kvantitativno evaluiran od 0-12, kao i CAC skor (0-12). Ova dva skora korelirani su međusobno i sa Framingham risk skorom (FRS) i 2013 Cholesterol Guidelines Pooled Cohort Equations (PCE). Rezultati ove studije ukazuju na jaku kvantitativnu povezanost BAC i CAC. BAC je bio superiorniji od standardnih faktora rizika. BAC se pokazao podjednako efikasnim i sa FRS i sa PCE u identifikaciji pacijentkinja sa visokim rizikom za ishemijsku bolest miokarda. Rezultati ove studije su u skladu sa aktuelnim istraživanjem ali Margolies et al., nisu u obzir uzimali težinu koronarne bolesti.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Dušan Ružičić, Milan Dobrić, Mira Vuković, Dragan Hrnčić, Slavica Đorđević, Milijana Ružičić, Srđan Aleksandrić, Ana Đorđević-Dikić, Branko Beleslin. **The Correlation of Syntax Score by Coronary Angiography with Breast Arterial Calcification by Digital Mammography.** Clinical Radiology (2017), <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.12.002>.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Povezanost stepena razvijenosti kalcifikata arterija dojke i stepena razvijenosti koronarne arterijske bolesti kvantifikovane SYNTAX Skorom (BASS studija)**“ dr Dušana Ružičića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju etiologije, patogeneze, a naročito mogućnosti rane dijagnoze i prevencije koronarne arterijske bolesti, koja je poprimila epidemijski karakter u svetu. Ova studija ukazuje na postojanje visoko značajne korelacije između arterijskih kalcifikacija dojki (BAC) i koronarne arterijske bolesti, a uz to BAC, fibrinogen, hiperholesterolemija (>5mmol/l) predstavljaju nezavisne prediktore pacijentkinja sa Syntax skorom >22. Adekvatnom statističkom analizom, validacijom dobijena je BACCADS skala koja može biti korišćena kao dopunsko dijagnostičko sredstvo proceni rizika za postojanje koronarne

arterijske bolesti. BACCADS skala doprinosi razvoju odgovarajućih dijagnostičkih strategija a prema postojećim preporukama, naročito kod asimptomatskih peri i postmenopauzalnih pacijenkinja sa BAC otkrivenim na rutinkoj mamografiji, u cilju prevencije neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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 Dušana Ružičića** i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.03.2018.godine.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan Nedeljković

Prof. dr Ana Đorđević-Dikić

Prof. dr Miloje Tomašević

Mentor:

Prof. dr Branko Beleslin
