

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовано комисију: 12.04.2022. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1.	Поповић Лазар	ванредни професор
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Универзитета у Новом Саду	Онкологија 08. 02. 2020.
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора председник
2.	Војинов Саша	ванредни професор
	презиме и име	звање
	Медицински факултет Универзитета у Новом Саду	Хирургија, урологија 25. 10. 2021
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора члан
3.	Лончар-Турукало Татјана	ванредни професор
	презиме и име	звање
	Факултет техничких наука Универзитета у Новом Саду	Телекомуникације и обрада сигнала, 26.04.2017.
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора члан
4.		
	презиме и име	звање
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора функција у комисији
5.		
	презиме и име	звање
	установа у којој је запослен-а	ужа научна област и датум избора функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Милена, Невена, Спиrowsки		
2. Датум рођења, општина, држава: 19. 09. 1974. Нови Сад, Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, студије опште медицине, доктор медицине		

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2017. године уписана трећа година, Докторске академске студије - Клиничка истраживања

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Утицај мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга на иницијалну евалуацију и даљи дијагностички и терапијски алгоритам код клинички суспектних лезија простате

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Мултипараметријски магнетнорезонантни имицинг (мпМРИ) је неинвазивни дијагностички модалитет за карактеризацију лезија простате, као и за детекцију клинички сигнификантног карцинома простате. Висока негативна предиктивна вредност је недавно уврстила ову методу у дијагностички алгоритам код клиничке сумње на постојање карцинома, а пре биопсије. У случају негативног налаза мпМРИ, у зависности од осталих, клиничких фактора ризика и заједничке одлуке клиничара и информисаног пацијента, актуелне препоруке омогућавају разматрање опције праћења, без биопсије. Циљеви овог истраживања су били испитивање изводљивости и безбедности праћења мушкараца са клиничком сумњом на постојање карцинома простате и негативним налазом мпМРИ без начињене биопсије, као и корелација клиничких и мпМРИ параметара између испитиване групе без начињене биопсије и контролне групе мушкараца након негативног биопсије простате. Испитивање је конципирано као проспективно-ретроспективно, обухватило је 118 мушкараца са негативним налазом мпМРИ простате упућених од стране уролога због клиничке сумње на постојање карцинома. Испитивану групу сачињавали су мушкарци који су праћени клинички и мултипараметријским МРИ, без биопсије, изузев у случају клиничког или радиолошког погоршања. Контролну групу сачињавали су мушкарци након негативног биопсије. Резултати нису показали постојање значајне разлике у коефицијенту дифузије ($p=0.527$), нити ПСА густине ($p=0.147$) између испитиване и контролне групе, док је ниво укупног серумског ПСА био значајно нижи у испитиваној групи ($p=0.004$). Мушкарци испитиване групе су били праћени просечно 8 година (2-13 година). Током периода праћења није начињена биопсија нити је дијагностикован клинички сигнификантан карцином ни једном мушкарцу испитиване групе, што је довело до закључка да је клиничко и мпМРИ праћење без начињене биопсије изводљиво и безбедно у пракси и да се мпМРИ, као и клинички параметри који дефинишу потребу за биопсијом код негативног налаза мпМРИ праћених испитаника не разликују у односу на групу мушкараца са негативном биопсијом простате.

Докторска дисертација је написана на српском језику, ћиричним писмом, са кључном документацијском информацијом на српском и на енглеском језику. Дисертација садржи 114 страна, у оквиру 7 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У склопу докторске дисертације налази се 18 слика, 24 табеле и 15 графикона. Број литературних навода је 164. У складу са важећим правилима за организацију рукописа докторске дисертације, иза текста дисертације се налази План третмана података.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, у складу је са темом и садржајем дисертације.

Увод

Увод је систематично написан и приказује комплексност дијагностике клинички суспектних лезија простате. Јасно је предочен проблем и детаљи који још нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњене потребе за истраживањем. Указано је на значај карцинома простате у односу на инциденцу и преваленцу у мушкој популацији, предочена је

епидемиологија карцинома како у свету, тако и код нас, лимитирана дијагностика одсуством симптома у раним стадијумима болести, неспецифичном простата специфичном антиген (ПСА) тесту и лимитима биопсије простате. Објашњени су клинички параметри за процену потребе за биопсијом. Приказане су актуелне индикације различитих имицинг модалитета у дијагностици лезија простате, као и актуелни терапијски модалитети у лечењу локализованог карцинома. Посебан сегмент овог поглавља односи се на мултипараметријски магнетнорезонантни имицинг (мпМРИ) простате, у оквиру кога је објашњена техника ове методе, карактеризација и категоризација лезија простате, као и све већа улога у дијагностици и доношењу клиничких одлука.

Циљеви и хипотезе

Циљеви истраживања су јасно постављени и омогућавају доношење конкретних закључака. Хипотезе су прецизно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања.

Материјал и методе

Материјал и методе су изложени у складу с принципима научно-истраживачког рада. Јасно и прецизно је описан начин избора и конструкција узорка, са параметрима за укључење/искључење из студије. Детаљно је описан начин праћења мушкараца испитиване групе. Дата је техника мпМРИ простате са параметрима секвенци и протоколом снимања, као и начин процене, карактеризације и категоризације лезија, мерења коефицијента дифузије и израчунавања волумена простате. Такође је детаљно објашњено пружање клиничких података и корелација клиничких и мпМРИ параметара. Дефинисане су примењене статистичке методе и начини приказивања резултата.

Резултати

Резултати истраживања су приказани у складу са постављеним циљевима, логичним редоследом како је наведено у претходном поглављу, приказани су табелама и графиконима, праћено одговарајућим текстуалним објашњењима, јасно, недвосмислено, без сувишних коментара и понављања. У првом одељку су приказане демографске карактеристике испитаника. У другом одељку приказани су резултати анализе мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга, укључујући вредности коефицијента дифузије, карактеристике, дистрибуцију и категоризацију лезија простате, као и њихов утицај на коефицијент дифузије. Наведени резултати као и израчунати волумен простате су корелирани између испитиване и контролне групе. У трећем одељку наведени су резултати који се односе на клиничке параметре, а који укључују ниво ПСА, ПСА индекс и ПСА густину, а у четвртном одељку су корелирани клинички и мпМРИ параметри. На крају су презентовани резултати праћења испитиване групе. Резултати произилазе из примењених метода уз коришћење адекватних статистичких тестова.

Дискусија

У дискусији су јасно и систематично протумачени добијени резултати и начињено је поређење са резултатима других студија на основу обимне прегледане литературе. Цитирани литературни подаци су критички одабрани, актуелни и у значајној мери доприносе расветљавању проблематике дисертације. Дискусија је исцрпна, детаљна, научно утемељена и указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт на постојећу литературу.

Закључци

Закључци су приказани јасно, прегледно и директно су изведени из резултата истраживања, те се могу сматрати поузданим, научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације. Закључци ове дисертације имају примену како у научне, тако и у стручне сврхе, односно у свакодневном клиничком раду.

Литература

Литература је актуелна, свеобухватна, одговарајућа и изабрана у складу са истраживачким питањем.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

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. Spirovski M, Kozic D, Kopitovic A, Ostojic J. Importance of axial postcontrast images in the differential diagnosis between inflammatory and neoplastic spinal cord enlargement. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007;109:931-933. M22
2. Spirovski M, Lučić M.A, Koprivšek KM, Kozić D, Prvulović NM, Popov MM, Jovanović D. Magnetno rezonantni imidžing i protonska magnetno rezonantna spektroskopija u dijagnostici karcinoma prostate. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2009;56(4):183-187. M51
3. Lučić MA, Miučin-Vukadinović IS, Lučić SM, Koprivšek KM, Spirovski M, Kozarski D, Šaranović Đ. Novije tehnike u dijagnostičkom imidžingu kolorektalnog karcinoma. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2009; 56(4):113-119. M51
4. Lucic M, Koprivsek K, Kozic D, Spero M, Spirovski M, Lucic S. Dynamic magnetic resonance imaging of endoscopic third ventriculostomy patency with differently acquired fast imaging with steady-state precession sequences. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014;14(3):165-170. M23
5. Redzek A, Preveden A, Todic M, Komazec N, Spirovski M, Samardzija G, et al. Primary neuroendocrine tumor of the heart. Successful management of an extremely rare disease. *Kardiolo Pol* 2022;80(2):226-228. M22
6. Preveden A, Redzek A, Todic M, Komazec N, Spirovski M, Samardzija G, et al. Rare cardiac tumors represent an ultimate challenge for the whole Heart Team. Authors ' reply. *Kardiolo Pol* 2022;80(3):380-381. M22

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

У складу са циљевима и хипотезама истраживања, а на основу добијених резултата, те поређењем са релевантним резултатима актуелне литературе изведени су следећи закључци:

1. Код мушкараца са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга простате не постоји статистички значајна разлика у вредности коефицијента дифузије између испитиване групе мушкараца без начињене биопсије простате и контролне групе мушкараца након негативне биопсије простате; ова вредност је у опсегу нормалног паренхима и бенигну промена, што значи да се мултипараметријски МР биомаркер целуларности, који је карактеристичан за клинички сигнификантан карцином, не разликује између група, те да се може очекивати негативна хистологија у смислу одсуства клинички сигнификантног карцинома и у групи без начињене биопсије.
2. Не постоји статистички значајна разлика ПСА густине између испитиване и контролне групе, ова вредност је такође у опсегу бенигну налаза и потврђује хипотезу да не постоји разлика између група ни у клиничком параметру који детерминише потребу за биопсијом код негативног налаза мпМРИ.
3. Значајно смањење ПСА густине у испитиваној групи током периода праћења и значајно нижа минимална вредност ПСА густине регистрована током студије у испитиваној групи, као последица дужег праћења у односу на контролну групу, фаворизује опцију праћења у односу на иминентну биопсију простате.
4. И поред варијабилности нивоа серумског ПСА током испитивања, није регистрована статистички значајна разлика у нивоу максималне вредности укупног серумског ПСА, нити у вредности ПСА индекса између група, док је ниво серумског ПСА непосредно пре МР прегледа и минимална ПСА вредност забележена током испитивања значајно нижа у испитиваној групи у односу на контролну групу; наведено указује на предност експетативног приступа и мониторинга

ПСА пре доношења одлуке за биопсију.

5. Праћење селектованих испитаника са негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имиџинга простате без начињене биопсије је изводљиво и безбедно у клиничкој пракси, обзиром да није дошло до појаве радиолошки или патохистолошки верификованог сигнификантног карцинома простате током просечног периода праћења од осам година.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

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

Кандидаткиња је показала систематичан научно-истраживачки приступ у анализи и приказу великог броја прикупљених података. Резултати су јасно и прецизно протумачени и поређени са резултатима истраживања страних аутора. Комисија даје позитивну оцену за начин приказа и тумачење резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ 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?

Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе научног рада на основу којих би истраживање могло бити поновљено.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Дисертација представља оригиналан допринос науци, јер у расположивој литератури не постоје истраживања у којима су код мушкараца са клиничком сумњом на постојање карцинома простате и негативним налазом мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга корелирани клинички и мпМРИ параметри између испитаника без начињене биопсије и испитаника након негативне биопсије. Такође не постоје истраживања у којима су селектовани мушкарци проспективно праћени без начињене биопсије. До сада спроведене студије представљају ретроспективне анализе база података које укључују хетерогени узорак, без претходно јасно дефинисаних критеријума, са првенственим циљем процене негативне предиктивне вредности мпМРИ. Резултати истраживања су показали апсолутну изводљивост праћења испитаника и могу се имплементирати 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.

X ПРЕДЛОГ:

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Милене Спировски, под насловом „Утицај мултипараметријског магнетнорезонантног имицинга на иницијалну евалуацију и даљи дијагностички и терапијски алгоритам код клинички суспектних лезија простате” и предлаже да се прихвати Извештај о оцени докторске дисертације, а кандидату одобри одбрана рада.

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, 20.04.2022. године

1. Лазар Поповић, ванредни професор

председник

2. Саша Војинов, ванредни професор

члан

3. Татјана Лончар-Турукало, ванредни професор

члан

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.