

УПУТСТВО ЗА ПИСАЊЕ ИЗВЕШТАЈА О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

– обавезна садржина –

(Свака рубрика мора бити попуњена.)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовано комисију: 07.03.2016. Наставно-научно веће, Медицинског факултета у Новом Саду.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Проф. др Ержебет Ач Николић – Редовни професор, Катедра за социјалну медицину и здравствену статистику са информатиком, избор у звање 28.04.2015. године, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Институт за јавно здравље Војводине у Новом Саду,</p> <p>Проф. др Ђорђе Поважан – Редовни професор, Катедра за интерну медицину (пнеумофтизиологија), избор у звање 01.01.2009. године, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Институт за плућне болести Војводине у Сремској Каменици,</p> <p>Акад. Проф. др Бранимир Гудурић, емеритус, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Даница (Стеван) Сазданић-Великић</p> <p>2. Датум рођења, општина, република: 12.10.1969. Тител, Тител, Република Србија</p> <p>3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе: 14.10.2009. године, Медицински факултет у Новом Саду „Преживљавање геријатријских болесника са карциномом бронха у зависности од начина лечења“.</p> <p>4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Медицина, пулмологија, онкологија, геријатрија</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
„Прогностички фактори за преживљавање код геријатријских болесника са узнапредовалим стадијумом немикроцелуларног карцинома бронха“
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Докторска дисертација обухвата резултате делом ретроспективног, а делом проспективног опсервационог истраживања 152 болесника стара 65 и више година код којих је дијагностикован немикроцелуларни карцином бронха у узнапредовалом стадијуму болести, а који су лечени комбинованим хемиотерапијским режимом на бази платине. За сваког болесника евидентирани су и узети као прогностички фактори: пол, старост, патохистолошки тип тумора, навика пушења цигарета, навика конзумирања алкохола, перформанс статус (према ECOG - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , скали) у моменту постављања дијагнозе, стадијум болести (IIIб, IV), величина тумора (мање од 6 цм и 6 цм и више), ТНМ (тумор, нодус, метастаза) статус према класификацији тумора (верзија 7), параметри крвне слике и биохемијски параметри на почетку терапије, коморбидитети у моменту постављања дијагнозе, симптоми болести, губитак на телесној маси (више од 5% у претходних 6 месеци) и индекс телесне масе. Сваки потенцијални прогностички фактор је евалуиран униваријантном анализом, а потом су сви фактори ризика за које је утврђена значајност анализирани методом мултиваријантне логистичке регресије, у циљу

препознавања независних предиктора за двогодишње преживљавање ових болесника. Креирана су два математичка модела (за преживљавање на 2 године и за кумулативно двогодишње преживљавање) за стратификацију старијих болесника са узнапредовалим стадијумом немикроцелуларног карцинома бронха лечених хемиотерапијом на бази платине у односу на двогодишње преживљавање.

Докторска дисертација је написана на 135 страна и садржи 9 поглавља. Дисертација обухвата следећа поглавља: увод, материјал и методе, циљеви и хипотезе, резултати, дискусија, закључци, прилози, скраћенице и литература. У дисертацији је приказано: 43 графикона, 55 табела, 3 слике и 2 прилога. У поглављу Литература цитиране су 132 референце. Докторска дисертација је у целини написана у складу са пропозицијама писања и објављивања научног рада.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно формулисан и разумљив. Оправданост рада је добро и прегледно образложена.

Увод докторске дисертације јасно описује повезаност старења и развоја карцинома и комплексност свеобухватне процене старијих болесника са карциномом у циљу евалуације болесника за одговарајући третман. Детаљно су описани релевантни дијагностички и терапијски алгоритми код старијих болесника са немикроцелуларним карциномом бронха. Јасно су изнети резултати досадашњих истраживања везаних за примену хемиотерапије код старијих болесника са карциномом бронха и значај појединих прогностичких фактора у евалуацији геријатријских болесника са немикроцелуларним карциномом бронха у односу на преживљавање. Увод је написан систематично и уз употребу актуелне литературе, која је омогућила свеобухватно сагледавање истраживане проблематике.

Циљ истраживања је да се утврди утицај појединих прогностичких фактора на двогодишње преживљавање старијих болесника са узнапредовалим стадијумом немикроцелуларног карцинома бронха лечених хемиотерапијом на бази платине и из тога изведе математички модел за стратификацију ових болесника у односу на двогодишње преживљавање. Као прогностички фактори су узети: старосна доб болесника (група млађих од 75 година и старих 75 и више година), пол, навика пушења цигарета (пушач, бивши пушач, непушач), навика конзумирања алкохола, перформанс статус (према ECOG скали) у моменту постављања дијагнозе, патохистолошки тип тумора (аденокарцином, сквамозни карцином, друго), стадијум болести (IIIб, IV), величина тумора (мање од 6 цм, 6цм и више), ТНМ статус према класификацији тумора (7. ревизија), параметри крвне слике (вредности леукоцита, хемоглобина, тромбоцита), биохемијски параметри (вредности лактат-дехидрогеназе (ЛДХ), алкалне фосфатазе, аспартат-аминотрансферазе (АСТ), аланин-аминотрансферазе (АЛТ), калијума, натријума, билирубина) на почетку терапије, коморбидитети у моменту постављања дијагнозе (број коморбидитета по системима, Чарлсон индекс), симптоми болести (кашаљ, хемоптизије, отежано дисање, бол у грудном кошу, промуклост, сметње гутања, синдром горње шупље вене, бол у костима, симптоми од стране централног нервног система, повишена телесна температура), губитак на телесној маси (више од 5% у претходних 6 месеци), индекс телесне масе (<18,5kg/m² потхрањен, 18,5-24,9kg/m² нормално ухрањен, 25-29,9kg/m² прекомерна телесна маса, >30kg/m² гојазност). Циљеви истраживања су јасно изложени, прецизно формулисани, у складу са постављеним проблемом истраживања и омогућавају доношење конкретних закључака. Засновани су на досадашњим клиничким искуствима и резултатима научних истраживања и из њих су проистекле јасно постављене хипотезе базиране на досадашњим искуствима и подацима из литературе.

Материјал и методе рада су у складу са правилима метода научно-истраживачког рада у медицини. Узорак је прикладно одабран. Истраживање је било делом ретроспективно, а делом проспективног карактера и спроведено је у периоду од 01.01.2011. до 31.12.2013.године у Институту за плућне болести Војводине у Сремској Каменици обухватајући све болеснике старије од 65 година са хистолошки потврђеним немикроцелуларним карциномом бронха у узнапредовалим стадијуму болести који су лечени комбинованим хемиотерапијским

протоколима на бази платине (према препорукама Националног водича за карцином бронха и препорукама светских водича *NCCN (National Comprehensive Cancer Network)*). Критеријуме за укључење у истраживање је испунило 152 болесника. Сви потенцијални прогностички фактори су евалуирани униваријантном анализом, а потом су сви фактори ризика за које је утврђена значајност анализирани применом мултиваријантне логистичке регресије, у циљу препознавања независних предиктора за двогодишње преживљавање. За откривање независних предиктора преживљавања на две године је примењена бинарна логистичка регресиона анализа, а као потенцијални предиктори су биле следеће варијабле: старост испод 75 година, пушачка навика, патохистолошки тип карцинома, стадијум болести IV, T4 статус, M1b статус, присуство респираторног коморбидитета, отежано дисање, бол у грудима. Из добијених прогностичких фактора који се издвајају као независни предиктори за преживљавање креирани су математички модели за двогодишње преживљавање. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене за обраду података добијених у истраживању.

Резултати истраживања су описани у тексту, а за њихово приказивање су кориштене табеле и графикони. Добијени резултати су допринос досадашњем истраживању везаном за препознавање независних предиктора за преживљавање геријатријских болесника са немикроцелуларним карциномом бронха који су лечени са хемиотерапијом на бази платине. Мали је број досадашњих истраживања примене хемиотерапијских протокола заснованих на платини код геријатријских болесника са немикроцелуларним карциномом, те је ово истраживање велики допринос у овој проблематици. Резултати докторске дисертације су оригинални, имају научни значај, приказани су прегледно и систематично.

Дискусија на савремен и стручан начин објашњава добијене резултате. Кандидат пореди сопствене резултате са до сада објављеним резултатима у литератури, уз објашњење разлике у добијеним резултатима. Дискусија је исцрпна, прецизна, научно утемељена и указује на познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

Закључци су јасни, прецизни, прегледно приказани и проистичу из резултата добијених самим истраживањем. У потпуности су у складу са циљевима испитивања и правилно су изведени из добијених резултата.

Литература којом се кандидат служио у току израде дисертације адекватно је одабрана и савремена, а литературни наводи су из рецензираних часописа, новијег датума.

Комисија је позитивно оценила 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

1. **Sazdanić-Velikić D**, Sečen N, Bursać D, et al. Survival of Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Chemotherapy and Radiotherapy, *European Respiratory Journal*. 2009;34(53). M34

2. **Sazdanić-Velikić D**, Sečen N, Tepavac A, et al. Survival of Elderly Small-Cell Lung Cancer Patients, *European Respiratory Journal*. 2010;3(54). M34

3. **Sazdanić-Velikić D**, Bursać D, Sečen N. Sveobuhvatna gerijatrijska procena bolesnika sa karcinomom. *Respiratio*, 2014;4(1-2):92-95. M52

4. **Sazdanić-Velikić D**, Stojković I, Tepavac A, Sečen N. Migratory thrombophlebitis as a first sign of lung adenocarcinoma. *Prague Medical Report*. 2015;116(1): 53-54. M34

5. **Sazdanić-Velikić D**, Sečen N, Bursać D, Tepavac A, Lalić N, Hemioterapijom lečeni stariji pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom bronha. *Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske*. 2012; 2 (1-2):12-15. M63

6. **Sazdanić-Velikić D**, Sečen N, Bursać D, Tepavac A, Lalić N, Anđelković A, Perin B, Antić M, Nuspojave lečenja starijih pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom bronha. *Časopis udruženja*

pulmologa Republike Srpske, 2011;1(11):256-261. M63

7.Sazdanić-Velikić D, Sečen N, Bursać D, Tepavac A. Some prognostic factors in elderly non-small cell lung cancer patients. Journal of Geriatric Oncology. 2011; 2(1):75-76. M34

8.Sazdanić-Velikić D, Sečen N, Bursać D, Tepavac A. Side-effect of treatment in elderly small-cell lung cancer patients. Journal of Geriatric Oncology. 2011;2(1):76. M34

9. Sazdanić-Velikić D, Tepavac A, Lalić N, Stojković I, Sečen N. Haematological parameters as a prognostic factors in elderly non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. 6th Congress of the Croatian Thoracic Society, 2016. M34

9.Tepavac A, Sečen N, **Sazdanić-Velikić D**, Popović G, Perin B. Atelectasis: positive or negative prognostic factor on outcome of patients with non-small cell lung cancer. Journal of BUON 2010; 15(4):679-83. M23

10.Bursać D, **Sazdanić-Velikić D**, Tepavac A, Sečen N. Paraneoplastic dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the lung. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2014;10(3):730-32. M23

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У закључцима добијеним истраживањем које је укључило 152 болесника старости 65 и више година са дијагностикованим немикроцелуларним карциномом бронха у узнапредовалом стадијуму, који су лечени хемиотерапијом на бази платине, униваријантном анализом је потврђено да:

1. Болесници са тумором већим од 6 цм имају краће двогодишње преживљавање у односу на болеснике са тумором мањим од 6 цм,
2. Болесници код којих је у моменту постављања дијагнозе Т статус тумора био Т4, а М статус М1б имају краће двогодишње преживљавање,
3. Присуство више коморбидитета утиче на краће преживљавање,
4. Болесници код којих је у лабораторијским налазима на почетку третмана била присутна анемија и повишене вредности ЛДХ имају краће преживљавање,
5. Болесници стари 75 и више година имају боље преживљавање него болесници млађи од 75 година.
6. Болесници са губитком на телесној маси већим од 5% у периоду 6 месеци пре постављања дијагнозе болести имају краће двогодишње преживљавање.
7. Креирана су два математичка модела (за преживљавање на 2 године и за кумулативно двогодишње преживљавање) за стратификацију старијих болесника са узнапредовалим стадијумом немикроцелуларног карцинома бронха лечених хемиотерапијом на бази платине у односу на двогодишње преживљавање.

Закључци су правилно изведени из резултата истраживања и логично повезани са дискусијом дисертације. Они су у складу са постављеним циљевима и хипотезама.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА НАПОМЕНА:

Резултати истраживања су приказани у јасно дефинисаним табелама и графиконима. Кандидат на савремен и стручан начин приказује и објашњава добијене резултате. Кандидат пореди сопствене резултате са до сада објављеним резултатима у литератури и указује на значај претерапијских прогностичких фактора у препознавању геријатријских болесника са немикроцелуларним карциномом бронха у узнапредовалом стадијуму болести који су лечени хемиотерапијом, а који ће имати дуже, односно краће двогодишње преживљавање у односу на те факторе. Начин приказа и тумачења резултата је добар и може добити позитивну оцену.

<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: НАПОМЕНА: 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.</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме: Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе: Дисертација је написана тако да садржи све битне елементе на темељу којих би се рад могао поновити.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци: Овим испитивањем као и анализом резултата дошло се до закључака који могу да допринесу успешнијој евалуацији геријатријских болесника са немикроцелуларним карциномом бронха у узнапредовалом стадијуму болести, за примену хемиотерапије базиране на платини у односу на двогодишње преживљавање, а узимајући у обзир претерапијске прогностичке факторе и примену математичких модела за ризик за краће односно, дуже преживљавање. Овај рад је још један допринос истраживањима које за коначни циљ имају што једноставнију и приступачнију процену геријатријских болесника са узнапредовалим стадијумом карцинома бронха који ће имати дуже преживљавање након примене хемиотерапијских комбинованих протокола на бази платине, у односу на свеобухватну геријатријску процену која је временски захтевна процедура и захтева обучен кадар за своју примену.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања Дисертација садржи све потребне делове и нема недостатака.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ: На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p>- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана</p>
<p>-</p>

датум: 05.05.2016.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ:

Проф. др Ержебет Ач-Николић

Проф. др Ђорђе Поважан

Проф. др Бранимир Гудурић
