

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanog dana 07. 03 2016. godine, broj 5940/16 imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

**Značaj odnosa indeksa slobodnog i ukupnog prostata specifičnog antigena prema gustini prostata specifičnog antigena u dijagnostici karcinoma prostate u "sivoj zoni"**

kandidata mr dr Borivoj Milković, zaposlenog na Urološkoj klinici u Beogradu, kao lekara specijaliste urologije. Mentor je Prof. dr Zoran Džamić.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Cane Tulić, redovni profesor, Urološke klinike, Kliničkog centra Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Goran Marušić, redovni profesor, Urološke klinike, Kliničkog centra Vojvodine, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu
3. Prof. dr Dejan Dragičević, vanredni profesor, Urološke klinike, Kliničkog centra Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr dr Borivoja Milkovića napisana je na 96 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 42 grafikona, 18 tabela i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** karcinom prostate je predstavljen kao značajan medicinski problem u muškoj populaciji. Prikazana je učestalost pojavljivanja karcinoma u pojedinim zemljama širom sveta kao i kod nas. Objasnjeni su faktori rizika i epidemiološke karakteristike karcinoma prostate. Uticaj hormona koji je od nesumnjivog značaja za nastanak karcinoma prostate. Objasnjene su patohistološke forme karcinoma prostate kao i TNM klasifikacija. Prikazana je simptomatologija karcinoma prostate koja zavisi od stadijuma razvoja i rasprostranjenosti karcinoma u momentu dijagnoze. Prikazana je dijagnostika karcinoma prostate. Date su granične vrednosti za prostata specifičan antigen (PSA), opisan je uticaj spoljnih faktora na porast nivoa PSA. Pored PSA opisani su i drugi postupci neophodni za dijagnostiku karcinoma prostate, kao i komplikacije koje se mogu javiti posle biopsije prostate. Potom su opisani i drugi parametri (PSA, PSA density, F/T, PSA<sub>dt</sub>, PSA velocity i (F/T)/PSAD) koji su neophodni u dijagnostici karcinoma prostate u sivoj zoni (PSA 4-10ng/ml).

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju odnosa indeksa slobodnog i ukupnog prostata specifičnog antigena prema gustini prostata specifičnog antigena (F/T)/PSAD u dijagnostici karcinoma prostate u sivoj zoni (PSA 4-10ng/ml). Ciljevi doktorske teze bili su: a) da se ispita granična vrednost za (F/T)/PSAD i proceni njegov klinički značaj, b) da se poredi (F/T)/PSAD sa F/T PSA i PSAD (prostata specifičan antigen densiti-gustina), c) da se ispita mogućnost da (F/T)/PSAD smanji broj nepotrebnih biopsija u sivoj zoni (PSA 4-10ng/ml).

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da su podaci uzimani od bolesnika koji su ispitivani na Urološkoj klinici Kliničkog centra Srbije na osnovu odobrenja Etičke komisije. Detaljno su opisani dijagnostički postupci tokom ispitivanja bolesnika kao i statistička obrada dobijenih rezultata.

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

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

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

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 174 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U ovom radu ispitivano je 150 bolesnika prosečne starosti 70 godina. Svim ispitanim bolesnicima određivan je nivo prostata specifičnog antigena (PSA), slobodnog (F) PSA, odnosa slobodnog i ukupnog (F/T) PSA i PSA density-gustina (PSAD), meren je volumen TRUS (transrektalnim ultrazvukom) i rađena je TRUS biopsija prostate. Na osnovu biopsije prostate bolesnici su svrstani u dve grupe:

- a) benigna prostatična hiperplazija (BPH)
- b) karcinom prostate (CaP).

Bolesnicima sa BPH i CaP određivan je nivo PSA, F, F/T, PSAD i (F/T)/PSAD te je određivana statistička značajnost između dve grupe bolesnika, koja je pokazala da PSA sam nije u stanju da u sivoj zoni (PSA 4-10ng/ml) razdvoji bolesnike sa BPH od bolesnika sa CaP za razliku od F/T, PSAD i (F/T)/PSAD koji statistički značajno razdvajaju bolesnike sa karcinomom prostate (CaP) od onih koji nemaju karcinom već (BPH). Potom smo za svaki parametar odredili *cutoff*, graničnu vrednost i površinu ispod krive (AUC) na osnovu koje smo mogli da poredimo dobijene vrednosti. Dobili smo da najveću površinu ispod krive ima (F/T)/PSAD, PSAD potom F/T.

Potom smo ispitivali povezanost u našem radu. Vrednosti PSA su statistički značajno pozitivno povezane sa volumenom prostate, PSAD, i negativno sa (F/T)/PSAD. F/T je statistički značajno pozitivno povezan sa volumenom prostate, (F/T)/PSAD i uzrastom i negativnog smera sa PSAD. Iz povezanosti u našem radu videli smo da (F/T)/PSAD zavisio od volumena prostate, ukupnog PSA i uzrasta ili godina bolesnika te smo uradili ispitivanja u tom pravcu i dobili da PSA nema značajniji uticaj na *cutoff* za (F/T)/PSAD jer se radi o uskom rasponu PSA 4-10 ng/ml, sa porastom volumena prostate raste i *cutoff* za (F/T)/PSAD, a godine takodje dovode do porasta *cutoff* za (F/T)/PSAD, ali tek preko 70 godina. Za sve smo parametre odredili granične vrednosti (*cutoff*), senzitivnost, specifičnost i površinu ispod krive (AUC) Iz ovih ispitivanja smo odredili *cutoff* za (F/T)/PSAD kao i značaj novog parametra u smanjenje broja nepotrebnih biopsija.

## **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Istraživanje ove doktorske disertacije pokazuje da je PSAD značajan parametar za razlikovanje bolesnika sa karcinomom prostate od bolesnika sa benignom prostatičnom hiperplazijom u sivoj zoni, PSA 4-10 ng/ml (Veneziano S. 1990, Benson MD, 1992, Bretton PR., 1994.). PSAD je pokazao visoku specifičnost u grupi bolesnika sa volumenom prostate

manjim od 40cm (Kuriyama M et al.,1999.). F/T PSA signifikantno razdvaja bolesnike sa CaP i BPH u rasponu PSA 4-10 ng/ml (Filella et al., 1997., Wolff et al., 1997.). Nizak odnos F/T PSA je dobar indikator karcinoma prostate, ali selekcija graničnih veličina za upotrebu u kliničkoj praksi je komplikovana zbog delimične ovisnosti F/T PSA od starosti bolesnika, veličine prostate i nivoa PSA (Babain et al.,1991., Chen et al., 2004., Carlson et al., 1998.).

U našem smo radu dobili da 67,80% bolesnika sa CaP ima volumen prostate do 40 ccm, a Veneziano je dobio 69,4% bolesnika sa CaP i volumenom do 40ccm. Karcinom prostate se javlja češće kod manjih prostata (Kuriyamo et al., 1999.).

U našem smo radu pokazali da su vrednosti (F/T)/PSAD statistički značajno niže kod bolesnika sa karcinomom prostate nego kod bolesnika sa benignom prostatičnom hiperplazijom, samim tim (F/T)/PSAD razdvaja bolesnike sa CaP od BPH (Chan et al., 2015).

Pokazali smo da (F/T)/PSAD zavisi od novoa PSA, sa porastom PSA *cutoff* za (F/T)/PSAD opada (Han et al. 2006.) Takođe smo pokazali da kada se (F/T)/PSAD uporedi sa F/T i PSAD, pokazao je bolje karakteristike (Han et al.,2006., Baltaci et al., 2003.)Predložili smo cutoff za (F/T)/PSAD 1,4 (Veneziano et al.,2005.).

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Milković B, Džamić Z, Pejčić T, Kajmaković B, Nikolić D, Ćirović D, Knežević T, Džamić D, Hadži-Đokić J.** Evaluation of free-to-total prostate specific antigen (F/T PSA), prostate specific antigen density (PSAD) and (F/T)/PSAD sensitivity on reduction of unnecessary prostate biopsies for patients with PSA in gray zone. Ann. Ital. Chir. 2014 Sep-Oct;85(5):448-53.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija “Značaj odnosa indeksa slobodnog i ukupnog prostata specifičnog antigena prema gustini prostata specifičnog antigena u dijagnostici karcinoma prostate u “sivoj zoni” dr Borivoja Milkovića predstavlja originalni naučni doprinos. (F/T)/PSAD statistički značajno razdvaja bolesnike sa karcinomom prostate od bolesnika sa benignom hiperplazijom u sivoj zoni, PSA 4-10 ng/ml i smanjuje broj nepotrebnih biopsija za 25%. Pokazao se kao značajan prediktor karcinoma prostate i zajedno sa F/T i PSAD treba ga koristiti pri donošenju odluke o biopsiji prostate.

Ova doktorska disertacija uređena je prema svim principima naučnog istraživanja.

Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada bila je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu sveg navedenog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Borivoja Milkovića i odbori njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04. 04 2016.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. Dr Zoran Džamić

---

Prof. Dr Cane Tulić

---

Prof. Dr Goran Marušić

---

Prof. Dr Dejan Dragičević

---