

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

„ПОВЕЗАНОСТ ДЕМОГРАФСКИХ, КЛИНИЧКО-ПАТОЛОШКИХ И БИОХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА СА ПРЕЖИВЉАВАЊЕМ И ПОЈАВОМ РЕЦИДИВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА УРОТЕЛНИМ КАРЦИНОМОМ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ НАКОН РАДИКАЛНЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ“

Кандидат: Др Милан Сретеновић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од 17.03.2026. године, под бројем: 7/XIV-3/1-МС именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације „ПОВЕЗАНОСТ ДЕМОГРАФСКИХ, КЛИНИЧКО-ПАТОЛОШКИХ И БИОХЕМИЈСКИХ ПАРАМЕТАРА СА ПРЕЖИВЉАВАЊЕМ И ПОЈАВОМ РЕЦИДИВА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА УРОТЕЛНИМ КАРЦИНОМОМ МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ НАКОН РАДИКАЛНЕ ЦИСТЕКТОМИЈЕ“ кандидата др Милана Сретеновића, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Небојша Бојанић	Професор	Урологија	МФУБ
др Оташ Дурутовић	Професор	Урологија	МФУБ
др Весна Шуљагић	Професор	Епидемиологија	МФ ВМА

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Богомир Милојевић	Доцент	Урологија	МФУБ
др Сандра Шипетић Грујичић	Професор	Епидемиологија	МФУБ

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научном већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Милан Сретеновић, рођен 03.12.1992. године у Крушевцу. Уписао је Медицински факултет Универзитета у Београду 2011. године. Дипломирао је 2018. године са просечном оценом током студирања 9.55. Од 2019. године је запослен у Клиници за урологију Универзитетског клиничког центра Србије у Београду. Специјалистичке студије из урологије је уписао 2020. године на Медицинском факултету у Београду, а завршни специјалистички испити положио са одличним успехом у априлу 2025. године. Докторске студије на смеру „Епидемиологија“ уписао је 2019. године на Медицинском факултету у Београду, под менторством Доц. др Богомира Милојевића.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. **Sretenovic M**, Bumbasirevic U, Bojanic N, Durutovic O, Janicic A, Kajmakovic B, Petrovic M, Bulat P, Grujicic SS, Milojevic B. Prognostic Value of Preoperative Anemia on Survival and Recurrence in Patients with Bladder Carcinoma Treated by Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol*. 2026 Apr;33(4):3743-3751.
2. **Sretenovic M**, Milojevic B. ASO Author Reflections: Prognostic Value of Preoperative Anemia on Survival and Recurrence in Patients with Bladder Carcinoma Treated by Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol*. 2026 Apr;33(4):3766-3767.
3. Milojevic B, Janicic A, Grozdic Milojevic I, Grubor N, Bumbasirevic U, Radovanovic M, Radisavcevic D, Jovanovic D, **Sretenovic M**, Durutovic O, Sipetic Grujicic S. Prognostic Impact of Preoperative Thrombocytosis on Recurrence-Free Survival in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(4):2538-2544.
4. **Sretenovic M**, Lisicic N, Bulat P, Radisavcevic D, Bumbasirevic U, Cegar B, Milojevic IG, Grujicic SS, Milojevic B. Prognostic value of preoperative De Ritis ratio on oncological outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Surg Oncol*. 2024;129(3):641-648.
5. **Sretenovic M**, Bojanic N, Grozdic Milojevic I, Bumbasirevic U, Radisavcevic D, Bulat P, Sipetic Grujicic S, Milojevic B. Diagnostic and prognostic impact of preoperative thrombocytosis in muscle invasive bladder cancer: Any role in clinical practice? *J Clin Ultrasound*. 2023;51(9):1607-1614.
6. Milojevic B, Bumbasirevic U, Santric V, Kajmakovic B, Dragicevic D, Radisavcevic D, **Sretenovic M**, Grujicic SS. Prognostic significance of tumor multifocality on outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: A cohort study. *Curr Probl Cancer*. 2021;45(6):100747.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (ужа научна област: Урологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет рада ће бити испитивање повезаности демографских, клиничких, патолошких и преоперативних биохемијских параметара (Де Ритис индекс, анемија и тромбоцитоза) са укупним преживљавањем (*OS*), канцер-специфичним преживљавањем (*CSS*), преживљавањем без знакова рецидива (*RFS*) и појавом рецидива болести код пацијената са уротелним карциномом мокраћне бешике лечених радикалном цистектомијом.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Испитати удруженост демографских, клиничких и патолошких параметара са укупним преживљавањем (*OS*), канцер-специфичним преживљавањем (*CSS*), преживљавањем без знакова рецидива (*RFS*) и појавом рецидива болести код пацијената са уротелним карциномом мокраћне бешике након радикалне цистектомије током периода праћења од 3 и 5 година.

2. Испитати удруженост преоперативних биохемијских маркера (Де Ритис индекс, тромбоцитоза, анемија) са укупним преживљавањем (*OS*), канцер-специфичним преживљавањем (*CSS*), преживљавањем без знакова рецидива (*RFS*) и појавом рецидива код пацијената са уротелним карциномом мокраћне бешике након радикалне цистектомије током периода праћења од 3 и 5 година.

3. Испитати учесталост појаве рецидива болести код пацијената са уротелним карциномом мокраћне бешике након радикалне цистектомије.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Демографски, клинички, патолошки и преоперативни биохемијски параметри (Де Ритис индекс, анемија и тромбоцитоза) су удружени са укупним преживљавањем (*OS*), канцер-специфичним преживљавањем (*CSS*), преживљавањем без знакова рецидива (*RFS*) и појавом рецидива болести код пацијената са уротелним карциномом мокраћне бешике лечених радикалном цистектомијом

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање је дизајнирано као ретроспективна кохортна студија која ће обухватити пацијенте који су оперисани радикалном цистектомијом због уротелног карцинома мокраћне бешике. Студијску популацију ће чинити пацијенти који су оперисани због уротелног карцинома мокраћне бешике у Клиници за урологију Универзитетског клиничког центра Србије у периоду 2015-2018. године. Студија ће бити спроведена уз одобрење Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије према одлуци бр. 576/2 од 26.10.2023. године. У студијску кохорту ће бити укључени пацијенти са хистолошки потврђеним уротелним карциномом мокраћне бешике којима је учињена радикална цистектомија у периоду од јануара 2015. до децембра 2018. године (око 350 пацијената). Демографске, клиничке и патолошке карактеристике ће бити прикупљане из историја болести. Сви пацијенти обухваћени студијом ће бити старији од 18 година. Из студије ће бити искључени пацијенти који имају друге малигнине, пацијенти са непотпуном медицинском документацијом, историјом карличне радиотерапије, присутним инфламаторним синдромом у тренутку процене, примљеном неoadјувантном хемиотерапијом, учињеном палијативном цистектомијом због потврђене метастатске болести и макроскопске хематурије, хроничним обољењем јетре, терапијом хепатотоксичним лековима и лековима који стимулишу хематопоезу, као и пацијенти оперисани због неуротелних карцинома и историјом карцинома горњег уротела. Класификација градуса и стадијума тумора биће спроведена према ТНМ класификацији и *WHO* систему из 2009. године. Тумори ће бити класификовани у 3 степена малигнитета (G1, G2, G3) према *WHO* систему и у четири стадијума развића (T1-T4) према ТНМ класификацији. Све вредности биохемијских параметара су узорковане унутар 7 дана пре операције. Вредности АСТ и АЛТ одређиване су из преоперативних узорака крви узетих најкасније седам дана пре операције, при чему су коришћене горње референтне вредности АСТ > 37 У/Л и АЛТ > 41 У/Л. На основу односа АСТ/АЛТ (Де Ритис индекс), пацијенти ће бити подељени у групе са вредношћу индекса < 1,3 и ≥ 1,3. Када је у питању анемија, пацијенти ће бити стратификовани према класификацији *WHO* која је коригована у односу на пол и старост, где је анемија дефинисана као вредност хемоглобина < 137 г/Л код мушкараца млађих од 60 година и < 132 г/Л код мушкараца старијих од 60 година. Код жена, без обзира на старост, анемија ће бити дефинисана као ниво хемоглобина < 122 г/Л. Пацијенти ће бити стратификовани према вредностима тромбоцита, где је тромбоцитоза дефинисана као вредност тромбоцита > 400 × 10⁹/Л. Рецидивом болести сматраће се појава локалног рецидива, рецидива у регионалним лимфним жлездама и удаљене метастазе. Сви пацијенти ће бити праћени од тренутка операције (време 0) до појаве рецидива болести и до смртог исхода. Сви пацијенти биће разврстани у 3 групе у односу на присуство/одсуство преоперативне анемије, преоперативне тромбоцитозе и повишеног Де Ритис индекса. Биће испитивана повезаност група у односу на следеће карактеристике студијске популације: старост, пол, АСА скор, историју пушења, хидронефрозу, хипоалбуминемију, стадијум тумора, захваћеност лимфних жлезда, градус тумора и лимфоваскуларну инвазију. Статистичка анализа биће спроведена коришћењем софтверског пакета *IBM SPSS Statistics* (верзија 26.0). Дескриптивна статистика биће коришћена за приказ основних карактеристика студијске популације. Континуиране варијабле биће приказане као средња вредност ± стандардна девијација или медијана са интерквartilним распоном, у зависности од расподеле података, док ће категоријалне варијабле бити приказане као апсолутне и релативне фреквенције. Нормалност расподеле континуираних варијабли биће проверавана применом *Kolmogorov-Smirnov*-ог и *Shapiro-Wilk*-овог теста, као и графичком анализом (хистограми и Q-Q графици). За поређење континуираних варијабли између група користиће се Студентов т-тест или *Mann-Whitney U* тест, док ће се за поређење категоријалних варијабли користити χ^2 тест или *Fisher*-ов егзактни тест, у зависности од очекиваних фреквенција. Према подацима из литературе учесталост рецидива болести након радикалне цистектомије код пацијената са карциномом мокраћне бешике износила је око 25,3%, на основу сумираних резултата публикованих студија. Студијски узорак је израчунат узимајући да је $\alpha = 0.05$, а прецизност 0.05. Применом *G power* програма за процену пропорције за величину узорка утврђено је да је за процену учесталости рецидива потребно најмање 291 пацијент. Вероватноћа кумулативног преживљавања биће рачуната *Kaplan-Meier*-овим методом. *Log-Rank* анализа ће бити коришћена приликом одређивања утицаја различитих варијабли на преживљавање. Униваријантна и мултиваријантна анализа ("*Cox proportional hazards regression models*") ће бити коришћена како би се одредио утицај демографских, клиничких и патолошких фактора на укупно преживљавање, појаву рецидива и канцер-специфичног преживљавања након радикалне цистектомије. За све наведене тестове биће дефинисан ниво значајности од 95% ($p < 0.05$).

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

Очекује се да преоперативни биохемијски маркери (Де Ритис индекс, преоперативна тромбоцитоза и анемија) буду значајно повезани са укупним преживљавањем (OS), канцер-специфичним преживљавањем (CSS) и преживљавањем без знакова рецидива (RFS). Идентификоваће се независни предиктори исхода лечења и рецидива болести након радикалне цистектомије. Дефинисаће се петогодишње преживљавање (OS, CSS, RFS) код пацијената са уротелним карциномом код којих је учињена радикална цистектомија.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Ово је прва студија у Србији која ће се бавити испитивањем утицаја Де Ритис индекса, преоперативне тромбоцитозе и анемије на преживљавање и појаву рецидива болести, што ће бити основ за сва даља истраживања у овој области. Идентификацијом Де Ритис индекса, преоперативне тромбоцитозе и анемије као значајних независних предиктора лошијег преживљавања код пацијената са уротелним карциномом мокраћне бешике након радикалне цистектомије обезбедио би се бољи план за постоперативно праћење пацијената и бољи постоперативни исход. Пацијенти са неповољним прогностичким предикторима били би укључени у интензивније протоколе праћења и раније разматрање адјувантне терапије, чиме би се повећала шанса за благовремено откривање рецидива и побољшање исхода лечења.

Резултати ове студије могли би допринети прецизнијој стратификацији ризика код пацијената омогућавајући индивидуализован приступ лечењу заснован на објективним и лако доступним лабораторијским параметрима. Анализирани параметри представљају рутински део преоперативне дијагностике и њихова примена у клиничкој пракси била би једноставна, економски исплатива и лако применљива у различитим здравственим установама. Унапредила би се клиничка процена прогнозе, оптимизовало доношење терапијских одлука и потенцијално смањили трошкови лечења кроз правовремену идентификацију пацијената са повећаним ризиком од неповољног исхода. Дугорочно посматрано, резултати би могли представљати основ за израду националних препорука и смерница за праћење и лечење пацијената са овом врстом малигнитета.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Comp  rat E, Kamat AM, Kiemeney L, Lawrentschuk N, Lerner SP, Meeks JJ, Moch H, Necchi A, Panebianco V, Sridhar SS, Znaor A, Catto JWF, Cumberbatch MG. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol.* 2023 ;84(2):176-190.
2. Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N, Ali A, editors. *Urologic Cancers* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022.
3. Tempo J, Felemban S, Qin KR, Perera M, Ischia J, Bolton D, Murphy DG, Kelly B, Watson DI, O'Callaghan M. Radical cystectomy mortality in older patients: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2025;136(1):19-31.
4. Volz Y, Grimm T, Ormanns S, Eismann L, Pfitzinger PL, Jokisch JF, Schulz G, Casuscelli J, Schlenker B, Karl A, Stief CG, Kretschmer A. Radical cystectomy for locally advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder: Health-related quality of life, oncological outcomes and predictors for survival. *Urol Oncol.* 2021;39(5):299.e15-299.e21.
5. Dybowski B, Ossoli  ski K, Ossoli  ska A, Peller M, Bres-Niewada E, Radziszewski P. Impact of stage and comorbidities on five-year survival after radical cystectomy in Poland: single centre experience. *Cent European J Urol.* 2015;68(3):278-83.
6. Chen C, Hu L, Li X, Hou J. Preoperative Anemia as a Simple Prognostic Factor in Patients with Urinary Bladder Cancer. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 3528-3535.
7. Ferran-Carpintero A, Domínguez-García A, Muñoz-Rodríguez J, Barquero-López M, Prera-Vilaseca   , Bonfill-Abella T, Gallardo-Díaz E, Hannaoui-Hadi N, García-Rojo D, Prats-López J. Impact of anemia on the survival of patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2020;44(7):489-496. English, Spanish.
8. Jo JK, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, Oh JJ. The impact of preoperative anemia on oncologic outcome in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol.* 2016 ;48(4):489-94.
9. Gierth M, Mayr R, Aziz A, Krieger S, Wullich B, Pycha A, Lodde M, Salvadori U, Br  ndl J, Fritsche HM, Hofst  dter F, Pawlik MT, Otto W, May M, Burger M, Denzinger S. Preoperative anemia is associated with adverse outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 ;141(10):1819-26.
10. Todenh  fer T, Renninger M, Schwentner C, Stenzl A, Gakis G. A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors. *BJU Int.* 2012 ;110(11 Pt B): E533-40.
11. Chakra MA, Azoulai D, Moussa M, Ismail K, Peyromaure M, Delongchamps NB, Saighi D, Bailly H, Duquesne I. The prognostic role of pre-cystectomy thrombocytosis in invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 2022 ;54(12):3153-3161.
12. Moschini M, Suardi N, Pellucchi F, Rocchini L, La Croce G, Capitanio U, Briganti A, Damiano R, Montorsi F, Colombo R. Impact of preoperative thrombocytosis on pathological outcomes and survival in patients treated with radical cystectomy for bladder carcinoma. *Anticancer Res.* 2014 ;34(6):3225-30.
13. Yuk HD, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. De Ritis Ratio (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase) as a Significant Prognostic Factor in Patients Undergoing Radical Cystectomy with Bladder Urothelial Carcinoma: A Propensity Score-Matched Study. *Dis Markers.* 2019; 2019: 6702964.
14. Ghahari M, Salari A, Ghafoori Yazdi M, Nowroozi A, Fotovat A, Momeni SA, Nowroozi MR, Amini E. Association Between Preoperative De Ritis (AST/ALT) Ratio and Oncological Outcomes Following Radical Cystectomy in Patients with Urothelial Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(2): e89-e93.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације „Повезаност демографских, клиничко-патолошких и биохемијских параметара са преживљавањем и појавом рецидива код пацијената са уротелним карциномом мокраћне бешике након радикалне цистектомије“ кандидата др Милана Сретеновића значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на идентификацију Де Ритис индекса, преоперативне тромбоцитозе и анемије као потенцијалних независних предиктора преживљавања и појаве рецидива болести.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Милана Сретеновића, али и ментора 1, Доц. Др Богомира Милојевића и ментора 2 Проф. др Сандре Шипетић Грујичић, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјла, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Милану Сретеновићу одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 09.04.2026. године

1. Проф. др Небојша Бојанић

2. Проф. др Оташ Дурутовић

3. Проф. др Весна Шуљагић