Стручни критички осврт

Југослав А. Гашић, *Онколошки и функционални резултати лечења карцинома ларинкса*. Докторска дисертација. Косовска Митровица: Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, Медицински факултет, 2017, 15 предстрана без броја + 335 стр. (основни текст на штампаним странама 1–303; литература на стр. 304–324, прилози од стр. 325, изјаве на стр. 332–334) (ментор проф. др Рајко Јовић; комисија за оцену: В. Андрић, председник, Р. Трајковић, члан, Р. Јовић, ментор и члан). Отворени приступ: Национални репозиторијум дисертација (НаРДуС).

I Предмет, грађа и мерило

Дисертација узима за предмет питање које хирургију ларинкса прати откад је орган-презервација потиснула хируршко лечење с места првог избора: колико хируршко лечење планоцелуларног карцинома ларинкса вреди мерено двама мерилима истовремено — онколошким исходом (рецидив, трогодишње преживљавање) и функционалним исходом (глас и гутање), и то по различитим врстама ларингектомија. Рад тај процеп именује изричито и поштено на самом почетку: „не постоје студије које директно упоређује ефикасност и постоперативну функционалност“ (стр. 4). Ту је, дакле, замисао рада: попунити управо тај простор на грађи једне велике клиничке серије.

Рад се сам одређује као „проспективно-ретроспективна студија“ (стр. 89), спроведена на Клиници за болести ува, грла и носа Клиничког центра Војводине у Новом Саду. Њена два дела заправо су две засебне студије: (1) ретроспективна серија од 844 хируршки лечена болесника с хистолошки потврђеним планоцелуларним карциномом (од 989 оперисаних 2002–2012), с исходима рецидива, преживљавања без болести (DFS) и укупног преживљавања (OS) кроз 36 месеци праћења; и (2) проспективно функционално испитивање гласа и гутања код 85 од 214 оперисаних болесника (2015–2017), субјективном оценом, објективном акустичком анализом (Praat) и упитницима на српском (Voice Handicap Index, Dysphagia Handicap Index). Тежиште целог рада, изречено седмим циљем и последњим закључцима, јесте поређење хируршких исхода с нехируршким лечењем.

Пре свега осталог ваља изрећи мерило, изричито и без изузетка. Рукопис је пред комисијом био почетком октобра 2017. године (комисија за оцену образована је, а реферат поднет, 05.10.2017). Рад се стога овде мери искључиво према знању, литератури, класификацијама, смерницама струке и прописима који су постојали и

били доступни пре тог тренутка. Ништа што је настало касније није мерило: ни осмо издање TNM класификације у примени, ни доцније смернице, ни прописи донети после тог дана. То правило важи и за списак литературе овог осврта — свака његова јединица објављена је пре октобра 2017, изузев саме дисертације, реферата комисије и података о самом раду који се временом не мењају (уз назнаку). Наводи из дисертације преузети су дословно, ћирилицом како су у раду написани, с бројем штампане стране у загради; наводи из реферата такође дословно, из машински прочитаног скена. Целина текста читана је из машински прочитаног текстуалног слоја рада, по штампаној пагинацији, а спорна места на самим странама PDF-а. Појединачни болесници које рад описује не преносе се на начин по коме би се могли препознати.

Још једно ваља рећи на почетку, јер одређује како се чита сав методолошки слој рада. Нацрт је опсервациони, без сопствене нехируршки лечене упоредне групе — легитиман облик клиничког истраживања, који важеће смернице за извештавање о опсервационим и хируршким кохортним студијама признају без ограде (STROBE, von Elm и сар., 2007; STROCSS, Agha и сар., 2017). Такав нацрт поуздано описује исходе хируршки лечених болесника једне установе; оно што он по својој природи не може да учини јесте да докаже предност хируршког над нехируршким лечењем. Та разлика је језгро свих замерки које следе, а рад то, треба одмах рећи, на најважнијем месту и сам зна (стр. 299).

Наслов на другој (енглеској) насловној страни и на страници НаРДуС-а носи штампарску грешку — „larynegal“ уместо „laryngeal“; помиње се овде једном, као ситница коју уредничка рука отклања.

II Шта рад доноси

Осврт је дужан да почне оним што дисертација јесте, јер је то и највећи део онога што она вреди.

Прво и најважније, рад доноси велику, систематично уређену клиничку грађу. Ретроспективна серија од 844 болесника унакрсно је табелирана по свакој релевантној оси — пол, старост, штетне навике, локализација, T, N, G категорија и стадијум, врста ларингектомије и дисекције врата, постоперативно зрачење, патохистолошки налаз, место и време рецидива, исход — а осипање узорка приказано је отворено: разлози због којих 145 од 989 оперисаних није ушло у анализу дати су поименце (табела 3, стр. 89), што читаоцу омогућава да сам процени избор укључених. То је ниво прегледности који STROBE тражи као ток испитаника (von Elm и сар., 2007, тачка 13), а рад га у знатној мери испуњава.

Друго, објективна анализа гласа описана је тако да се може поновити: наведени су програм и верзија, микрофон и растојање, задатак, број понављања и мерени параметри — „Глас испитаника је сниман коришћењем динамичког микрофона на удаљености од 15cm“ (стр. 91), уз продужену фонацију вокала и три понављања. Уз то, функционална процена је вишедимензионална — субјективна оцена, објективни акустички параметри и валидирани упитници заједно — што надилази ослонац на једну збирну меру.

Треће, рад на више места изводи самосталне поданализе које надилазе пуко табелирање. Такав је приказ окултних микрометастаза у клинички негативном врату: „Укупан број микрометастаза је 23/266 што чини 8.65%“ (стр. 250), с образложењем техничког ограничења хистопатолошке обраде и смештањем уз одговарајућу литературу; такво је и раздвајање езофагеалног од трахеоезофагеалног гласа, које даје клинички користан налаз да су сви фонацијски параметри бољи код трахеоезофагеалног гласа.

Четврто, и можда најдрагоценије за оцену, рад на низу места извештава и оно што му не иде у прилог, уместо да улепша сопствене резултате. Пре поређења функционалних исхода по типу операције проверена је упоредивост група по старости (табела 148, стр. 190; анализа варијансе, p=0.378), чиме је очигледан пометач искључен пре закључивања. Укупно преживљавање изабрано је свесно као строжа мера: „укупно преживљавање које у односу на DSS увек има ниже вредности“ (стр. 258). Гранични болесници су намерно остављени у нижој T категорији иако би „Простим подизањем T категорије“ (стр. 223) резултати преживљавања и DFS били бољи — избор који иде на штету сопственог налаза. Проспективни узорак изричито је означен као непредставничан по полу, „тај однос није исти као у ретроспективном делу анализе јер је обухватио само испитанике са завршеним лечењем и рехабилитацијом“ (стр. 269). Смањени број мерљивих акустичких сигнала после тоталне ларингектомије отворено је забележен као „редуковани број због ограничења софтвера“ (стр. 196). А закључак 14 поштено бележи да глас после појединих операција остаје ван референтних вредности. Ова врста самокритичности није споредна: она је оно што уопште омогућава да се о раду расправља овако подробно.

Пето, уводни преглед је савремен у ономе што је за рад најважније — каталог хируршких техника ослоњен је на важећу класификацију отворених парцијалних хоризонталних ларингектомија Европског ларинголошког друштва из 2014, свега три године пре предаје, с јасним индикацијама, обимом ресеката и функционалним дефицитима, а рад показује и критичку свест о ограничењима TNM класификације (одељак о предњој комисури и субјективности процене покретљивости гласница, стр. 39). Најзад, седми циљ поштено и унапред одређује носеће поређење као

поређење „са литературно доступним подацима пацијената који су иницијално третирани нехируршким методама“ (стр. 87) — чиме се изостанак сопствене нехируршке групе не прикрива.

Потребно је, најзад, рећи и оно што надилази појединачне вредности: тамо где су се бројеви могли проверити из самога рада, они држе. Унутрашњи бројеви узорка, збирови табела, проценти и статистички тестови (χ^2 и t) репродукују се прерачуном до треће децимале, а подаци преузети из јавних извора (SEER) верно су пренети. Та поузданост бројчане основе оно је што даје вредност читавој грађи, и мора се именовати пре свих замерки које следе — јер средишње слабости рада нису у преношењу бројева него у нацрту и у тумачењу.

III Циљеви, хипотезе и нацрт истраживања

Циљеви (стр. 87) и радне хипотезе (стр. 88) постављени су паралелно и прегледно, седам наспрам седам, и то је вредност: читалац одмах види шта се тврди. Три прве хипотезе — о утицају обележја на преживљавање и рецидив и о краћем преживљавању болесника с рецидивом — мерљиве су и рад за њих даје p-вредности.

Даље, међутим, следи неколико напетости које дотичу следљивост рада. Хипотеза 4 обећава предиктивни модел: „Могуће је методом логистичке регресије поставити модел предикције преживљавања и појаве рецидива“ (стр. 88), а резултати (табеле 111 и 145) дају само интервал поверења и p-вредност, без коефицијената, односа ризика или шанси, без исказане једначине и без иједне провере тачности (дискриминације, калибрације, валидације). По мерилу које дефинише шта уопште јесте модел предикције и како се проверава (TRIPOD, Collins и сар., 2015), оно што хипотеза тврди резултати не дају — реч је о идентификацији предиктора, не о предиктивном моделу. Уз то је најављена логистичка регресија, а за преживљавање је стварно коришћена Коксова; логистичка се, обрнуто, користи у резултатима (табела 111) а у Методама се не помиње (в. одељак VI). Хипотезе 5 и 6 исказане су као вредносне тврдње без задате мере и прага („задовољавајућу комуникацију“; „нема значајнијег утицаја на квалитет гутања“), па се унапред не може рећи шта би их оборило. Најзад, рад се после стр. 88 на седам хипотеза нигде изричито не враћа оценом потврде или одбацивања; одговори се могу ишчитати из закључака 14–15 и из табела, али изричито навођење потврђених и одбачених хипотеза учинило би следљивост потпуном.

Ово су замерке на артикулацију и документовање, не на легитимност замисли. Само мерило нацрта треба, међутим, изрећи јасно, јер одређује домет свега: студија описује исходе хируршки лечених болесника једне установе. Као таква, она не носи закључак о предности хирургије над нехируршким лечењем — а тај закључак рад ипак изводи (в. одељак VIII).

IV Испитаници, извори података, праћење и етика истраживања

Извори ретроспективног дела су документација Клинике и картони Онколошког конзилијума (Протокол I, Прилог A); проспективни део ослоњен је на потписани пристанак и редовне контроле. Ток испитаника, како је речено, приказан је отворено (табела 3).

Средишња методолошка слабост овог дела тиче се праћења. Живи болесници који су престали да долазе на контроле нису цензурисани на последњем познатом датуму него су искључени из анализе: „они који су живи а нису се одазивали на контролне прегледе су испунили критеријум за искључење из студије и нису даље праћени“ (стр. 91) — а реч је о 73 од 145 изостављених. Тиме се из бројача уклањају управо изгубљени из праћења, што је облик информативног искључења. Последица је бројчано видљива: „Укупно 3-годишње преживљавање је 82.21%“ (стр. 177) готово је тачно једнако грубом уделу преживелих (1–150/844 = 82.22%), што значи да се Каплан–Мајерова процена понаша као груби удео и по правцу прецењује преживљавање, а мења и учесталост рецидива. Уз то, праћење је ограничено на 36 месеци, а медијана потенцијалног праћења није дата — иако је приказ дужине праћења минимум добре праксе (Altman и сар., 1995), а прост приказ најдужег забележеног праћења обмањује (Schemper и Smith, 1996). Изгубљене из праћења ваљало је цензурисати, а не искључити (Clark и сар., 2003), и то ограничење изричито навести уз све процене преживљавања и рецидива (STROBE, von Elm и сар., 2007, тачке 12(d) и 13). Провера животног статуса рађена је, при том, код установе коју рад именује нетачно и неустаљено — „Сарадњом са Покрајинским Заводом за умрла лица у Новом Саду“ (стр. 90) — а реферат исту службу наводи другачије, као покрајински завод за статистику; поступак спољне провере је исправан, али установу и основ увида треба тачно именовати.

Етички слој има документарне, не суштинске недостатке. Рад наводи да је Етички одбор Клиничког центра Војводине дао одобрење, али без броја и датума одлуке и без назнаке да ли обухвата оба дела (стр. 89); образац пристанка није приложен; Протоколи I и II садрже поља за име и презиме, а начин шифровања и чувања базе није описан. Ретроспективна употреба идентификоване медицинске документације сама по себи је допуштена — Хелсиншка декларација (2013) изричито предвиђа истраживање без поновног пристанка кад је он неизводљив, али само уз одлуку етичког одбора, а домаћи пропис научно истраживање наводи као признату сврху даље обраде већ прикупљених података, уз обезбеђење одговарајућих мера заштите (Закон о заштити података о личности, „Службени гласник РС“, бр. 97/2008, чл. 6). Отуда се овде не тврди етичка неисправност, него документарна непотпуност: недостају број и датум одлуке којом би се та допуштеност показала, а мере заштите идентитета (које чл. 6 тражи, које Закон о правима пацијената, „Службени гласник

РС“, бр. 45/2013, чл. 21, подразумева сврставајући податке из медицинске документације у нарочито осетљиве податке о личности, а Хелсиншка декларација 2013, §24, поставља као начело) нису описане, док обрасци носе име и презиме. То је оно што комплетнија верзија рада треба да отклони.

V Класификација, врсте операција и мерила исхода

Каталог операција, како је речено, савремен је и потпун. Два места, међутим, траже пажњу.

Прво, издање TNM класификације по коме је разврставана серија 2002–2012 у Методама није наведено, нити је речено да ли је извршена рекласификација на седмо издање на које се рад позива (AJCC, 7. изд., 2010, јединица 64). Издање се по правилу бира према датуму дијагнозе, а у једанаестогодишњем распону важила су редом старија издања; за ларинкс су разлике међу издањима мале, па је јединствено разврставање доследна основа, али издање и поступак стејџинга требало је навести. Уз то, T је категорисан постоперативно, а N је у ретроспективном делу претежно клиничка (палпаторна) процена с патохистолошком потврдом само код оперисаних вратова — спој који с клиничком класификацијом из увода није усаглашен и који је требало изричито описати. Транспарентно остављање граничних болесника у нижој T категорији (стр. 223) овде је вредност по поштењу, али и чинилац који упоредивост исхода по T додатно оптерећује.

Друго, и важније, мерила исхода. Ознака DFS употребљена је у два значења — као груби удео контроле болести (табела 126) и као Каплан–Мајерова процена (табела 140) — што је требало терминолошки разграничити да се груби удео не чита као актуарска процена. OS је рачунат без разликовања узрока смрти, што сам увод признаје као ограничење; у ретроспективној грађи без поузданог узрока смрти то јесте најобјективнија расположива мера, али је уз њу требало доследно држати рецидив и DFS као туморски специфичније показатеље. Најозбиљније: разлике у трогодишњем преживљавању по врсти операције — распон који закључак 12 даје од 97.66% за хордектомије спољним приступом до 59.55% за фаринголарингектомије (стр. 302) — приказане су на нерандомизованим оперативним групама чији састав одређују локализација и стадијум тумора. То је пометач по индикацији: тип операције одређују тежина и место болести, па се тај распон не сме тумачити као онколошка ефикасност саме технике. Приказ по операцијама легитиман је као опис клиничке праксе, али узрочне речи у закључцима 16–18 треба ослонити на стратификоване приказе по T, N и стадијуму, а не на овај распон.

VI Статистичка обрада, резултати и њихова унутрашња сагласност

Статистички апарат је за клиничку дисертацију примерен и прегледно наведен (χ^2 уз Фишеров тест, Mann-Whitney, t-тест за везане и невезане узорке, ANOVA, Каплан–Мајерова метода, Коксова регресија; праг $p<0.05$, стр. 93), а рад изричито предвиђа Фишеров тачан тест уз χ^2, што одаје свест о ограничењу χ^2 при малим очекиваним учесталостима. Неколико ствари, међутим, тражи исправку.

Документовање метода је непотпуно. Логистичка регресија којом се у резултатима моделују предиктори (табела 111) у Методама се не наводи, а тест за поређење кривих преживљавања није именован — оба спадају у минимум статистичког извештавања (SAMPL, Lang и Altman, 2013; REMARK, McShane и сар., 2005, тачка 10). Мноштво упоредних тестова кроз 174 табеле спроведено је уз праг $p<0.05$ без корекције за вишеструка поређења, што код граничних значајности повећава ризик лажно позитивних (о Бонферонијевој поправци при вишеструким тестовима: Bland и Altman, 1995). Ово ограничење ваљало је навести; оно је, међутим, ублажено тиме што је анализа експлоративно-дескриптивна, а носећи налази имају врло ниске p-вредности, па се овде не узима за тешкуману.

Коксов модел предиктора исхода (табела 145) методолошки је, међутим, спорно постављен. Он међу коваријанте увршатава појаву рецидива — догађај који настаје током праћења, а не полазну карактеристику, што уноси пристрасност бесмртног времена — и истовремено међузависне T, N и стадијум (стадијум је изведен из T и N), што уноси колинеарност; претпоставка сразмерних ризика, кључна за ваљаност модела, није проверена (Bradburn и сар., 2003; образложење REMARK, Altman и сар., 2012, где се та провера истиче као по правилу пропуштена). Зато модел треба схватити као идентификацију обележја повезаних с лошијим исходом, а не као каузалну процену независних доприноса. У корист рада иде то што носећи предиктори (локализација, N, стадијум) остају значајни и без спорних чинилаца, а број догађаја — 150 смрти на пет-шест предиктора — задовољава правило од око десет догађаја по променљивој (Peduzzi и сар., 1995), па снага модела по том основу није спорна. Рецидив, међутим, ваљало је третирати као временски зависну коваријанту.

Приказ регресије, уз то, садржи проверено немогуће и противречне вредности. Интервал поверења за стадијум исписан је обрнутим редоследом — доња граница већа од горње — и то идентично у табелама 111 и 145; интервал за екстракапсуларно ширење цео је испод нуле уз $p=0.7633$; а у табели 138 колона означена као „p“ носи вредности веће од 1 (1.154; 1.322; 1.132), што p-вредност не може бити (реч је о количнику ризика погрешно означеном). Уз то, регресионе табеле дају само интервал поверења и p, без коефицијента или односа ризика, па се смер и величина

ефекта из њих не виде (за приказ Коксовог модела односом ризика с интервалом: Bradburn и сар., 2003). Закључци о значајним предикторима ишчитавају се из p-вредности које прате униваријантне налазе и стоје, али табеле као приказане не могу послужити као ваљан приказ ефеката и вредности треба исправити. Каплан–Мајерове криве приказане су, најзад, у подразумеваном облику програма — без броја болесника под ризиком, без ознака цензурисања, са скраћеном усправном осом која оптички увеличава разлике и с латиничним натписима осе; број под ризиком и пуну осу требало је приказати (Pocock, Clayton и Altman, 2002; SAMPL, Lang и Altman, 2013).

Унутрашња бројчана сагласност добра је у носећем делу, али је приказ посут ситним преписивачким омашкама које доследна коректура треба да уклони: у реду „Укупно“ табеле 5 минимум и максимум старости унети су као распон пушачког стажа (8 и 60 уместо 37 и 88); удео жена у табели 8 исписан је као 10.0% уместо 10.7%; колона „Укупно“ табеле 39 не слаже се са збиром сопствених редова; број тоталних ларингектомија у једној табели гласи 276 наспрам 275 у осталима; проценти уз „Да“ и „Не“ у табели 95 међусобно су замењени; преоперативна трахеотомија означена је уделом 39.3% уместо тачних ≈13.7%; а број појединих операција и рецидива разликује се за по једног болесника међу табелама. Ниједна од тих омашки не мења закључке — тачне вредности по правилу стоје на другом месту у раду — али их је по броју довољно да сведоче о недовршеној завршној редактури. Део процена, најзад, почива на врло малим подгрупама (Tis n=5, субглотис n=6, N3 n=11, радикална дисекција N=5 с преживљавањем 100%), где су вредности нестабилне и граничне значајности треба тумачити опрезно; те групе одражавају стварну учесталост, а носећи закључци почивају на већим групама, али је ограничење ваљало навести на самим тим местима.

VII Функционални резултати: глас и гутање — инструменти и мерење

Проспективни део носи вредну, вишедимензионалну процену, али и неколико методолошких ограничења која дотичу тежину закључака 14–15.

Субјективна оцена гласа даје се скалом 1–5 коју попуњава у лечење и рехабилитацију укључен, незаслепљен процењивач, а поузданост оцене није испитана; при том се у уводу описује устаљена перцептивна скала (GIRBAS, стр. 21), која се у самој студији не користи. То је ограничење с ризиком пристрасности које је требало навести, тим пре што де-факто стандард струке за процену гласа предвиђа управо перцептивну оцену устаљеном скалом и видеостробоскопију, које овде изостају (основни протокол Европског ларинголошког друштва, Dejonckere и сар., 2001; GRBAS, Hirano, 1981). Закључак о гласу, међутим, не почива само на тој оцени него и на објективним акустичким мерама и валидираном VHI, што ублажава домет замерке.

Објективна анализа има два ограничења. Прво, мере пертурбације (Jitter, Shimmer) приказане су и за изразито апериодичне супституционе гласове (езофагеални, трахеоезофагеални), где нису поуздане, јер су те мере применљиве само на скоро-периодичне сигнале (Titze, 1995); аутор је зато мерио само код осам од шеснаест тотално ларингектомисаних болесника и то ограничење изричито навео (стр. 196), али вредности и поређења тих параметара треба тумачити с опрезом. Друго, коришћена је старија верзија програма (Praat 4.4.13), а вредности пертурбације из различитих програма нису међусобно упоредиве (Maryn и сар., 2009), што поређење с нормама и другим студијама ограничава. Основица пре/пост поређења је, уз то, преоперативни (већ патолошки) глас болесника с тумором, па део промене може одражавати уклањање туморске масе; код тоталне ларингектомије, где преоперативни ларингеални и постоперативни супституциони глас потичу из различитих извора звука, пре/пост разлику не треба тумачити као чист ефекат лечења. Основица јесте једина изводљива интраиндивидуална полазна тачка, а закључци о најбољем гласу по типу операције почивају на међугрупним пострехабилитационим поређењима — што ове замерке своди на потпунију методолошку ограду.

Најозбиљнија замерка овог дела тиче се упитника за гутање. Примењени Dysphagia Handicap Index одступа од валидованог инструмента: „Вредност DHI G скора је од 0 до 140“ (стр. 92), при чему се „свако од 20 питања“ (стр. 92) бодује од 1 до 7, а у дискусији стоји да је реч о упитнику „састављеног од 20 питања, где одговори на њих носе од 1 до 7 поена“ (стр. 289) — док изворни инструмент има 25 ставки бодованих 0/2/4 у распону 0–100, а Прилог Г садржи само 20 ставки (недостаје пет физичких), без навода извора превода (Silbergleit и сар., 2012; о обавезној провери мерних својстава преведеног упитника на циљној популацији: Beaton и сар., 2000; Wild и сар., 2005). Уз то је доњи праг унутрашње неусаглашен (најмањи могући збир по том бодовању јесте 20, не 0), а поддомен VHI достиже вредност 43, изнад теоријског максимума од 40. Прагови тежине хендикепа за VHI и DHI наведени су без извора и нису преузети из изворних инструмената. Последица је да се вредности DHI смеју читати само као интерна компарација међу групама, не као резултати упоредиви с литературом; сам закључак да гутање после шест месеци није значајно оштећено остаје, јер је исти образац доследно примењен на све болеснике и просечне вредности разликују групе очекивано (најниже код ендоскопских хордектомија, највише код OPHL тип IIa). Порекло превода, тачан састав и распон инструмента, међутим, морају се исправити и разјаснити.

Најзад, гутање је процењено самооценом и упитником, без иједног инструменталног прегледа (видеофлуороскопија, FEES), па се закључак 15 („Било који вид примењеног хируршког третмана не оставља значајан деглутициони хендикеп“, стр. 302) мора ограничити на самопроцењени хендикеп из угла болесника, уз ограду да тиха аспирација није инструментално искључена (Langmore и сар., 1988; Rosenbek и

сар., 1996). Инструментална процена није обавезна за клиничко праћење, па се овде не узима заману нацрта — али домет закључка треба сузити на оно што самопроцена мери. Кључна функционална поређења, ваља додати, почивају на малим и неједнаким подгрупама (трахеоезофагеални глас N=3; објективни параметри N=5 наспрам N=3), приказаним транспарентно с наведеним N — те закључке треба узети као оквирне.

VIII Од резултата до закључака: поређење с нехируршким лечењем и домет налаза

Овде је средиште рада, и његова најтежа замерка. Носећи закључци гласе да су „Онколошки резултати отовореног хируршког приступа … T2 и T3 категорије, … супериорнији у односу на орган презервирајуће методе“ (стр. 302), да су онколошки резултати тоталне ларингектомије код узнапредовалих карцинома „бољи од резултата постигнутих орган презервирајућим методама лечења“ (стр. 302), и да концепт нехируршке презервације „не може у овом тренутку имати примат у односу на било који вид хируршког лечења“ (стр. 303).

Мерено литературом доступном до 2017, реч „супериорнији“, односно „бољи“ у погледу преживљавања, прекорачује подлогу. За рани стадијум смернице хирургију и радиотерапију држе равноправним опцијама сличних онколошких исхода (NCCN Head and Neck Cancers, 2.2017), а поуздано поређење видова лечења тражи хомогене групе и јасно дефинисане крајње тачке, којих овде нема (консензус о нацрту студија очувања ларинкса, Lefebvre и Ang, 2009). Три ствари поткопавају категоричност баш из саме грађе рада. Прво, сопствене нехируршки лечене групе нема, а поређење је вођено с подацима из литературе, при чему поступак усклађивања (избор студија, стадијум, раздобље праћења, мера исхода) у Методама није описан; сопствени трогодишњи (претежно груби) исходи пореде се с петогодишњим актуарским вредностима из литературе, уз мешање мера — локална контрола, DFS, DSS и OS — што систематски погодује хируршкој серији. Друго, рад то и сам зна: „Немогућност компарације група испитаника, хетерогеност група и остали разлози … онемогућавају адекватну компарацију резултата ова два приступа“ (стр. 299). Треће, закључак 17 противречи извору који рад на истој страни наводи — Spector-овом налазу да „тотална ларингектомија третман избора T4 карцинома ларинкса“ (стр. 299), уз изричит став тог аутора да нема разлике у преживљавању међу видовима лечења.

Одбрањиво је, дакле, уже: локална контрола хируршког лечења раног и локално узнапредовалог карцинома најмање је једнака нехируршкој, а стварна предност хирургије — нарочито ендоскопске и код T4a и одабраних T3 — лежи у очувању ларинкса и функције и у доступном спасоносном захвату, како рад и сам умереније формулише на стр. 300. Управо тако, у складу с изричито упоредним седмим циљем,

ове закључке треба формулисати: као образложен став, а не као доказ супериорности једног модалитета, за шта би био потребан контролисан нацрт. То је измена коју рад највише тражи, и она не захтева ново истраживање — само усклађивање језика закључака с оним што сопствена грађа и сопствена ограда (стр. 299) допуштају.

IX Приказ литературе, класификације и хируршких техника у уводу и дискусији

Уводни преглед је обиман и, у носећем делу, савремен и тачан; спорно је распоређено по ситним омашкама које не дотичу истраживање.

У анатомско-историјском прегледу има чињеничних непрецизности: међу затезаче гласница уврштен је непостојећи „m. cricoarythenoideus anterior“ (стр. 9), док прави спољашњи затезач (m. cricothyroideus) рад признаје на стр. 11 и 17; број ларингеалних хрскавица наведен је као 16, а унутрашњих мишића као 25 (стр. 7, 9), знатно изнад броја који стандардни анатомски приказ наводи (девет хрскавица; Gray’s Anatomy, 40. изд., 2008), и интерно недоследно с потоњим набрајањем; вертикална димензија ларинкса („око 8 cm“) приближно је двоструко већа од стандардне (око 44 mm код мушкарца; Gray’s Anatomy, 40. изд., 2008); GIRBAS скала приказана је степенима 1–3, без степена 0 (стр. 21); таласна дужина плавог појаса код NBI наведена је као 440–460 nm уместо око 415 nm (стр. 40; Gono и сар., 2004); година прве трансплантације ларинкса погрешна је (стр. 85; први такав захват изведен је 1998, Strome и сар., 2001). Транскрипција страних имена несавршена је и неуједначена (Rouvière, Thomson, Leroux-Robert и др.). Све ово припада уводном прегледу, преузето је махом из секундарних извора и по тежини је лако; ниједна од тих ставки не дотиче методе ни резултате.

У дискусији, упоредни подаци из туђих серија на више места су пренети терминолошки непрецизно или везани за погрешну јединицу: вредности које извори воде као локорегионалну контролу или болест-специфично преживљавање рад местимично назива укупним преживљавањем или укупном контролом болести; поједине подгрупне вредности приказане су као укупне петогодишње (Sykes — T3; Hinerman — стадијум III), а неке су везане за погрешно наведену референцу (нпр. податак о CHEP преживљавању уз јединицу која се тиче другог захвата). Ове ставке су апаратске и илустративне и не дирају носеће закључке, које поткрепљују сопствене стопе — али их је ради проверивости требало ускладити с изворним мерама. Уводни и дискусиони део, најзад, знатно се ослањају на радове матичне установе и на неопубликовану докторску дисертацију ментора (јединица 18, најцитиранија у раду), што је тематски најближи домаћи извор, али тежак ослонац на једно тешко доступно дело смањује могућност независне провере појединих навода; ослонац је уравнотежен међународном литературом коју рад такође цитира.

X Табеле, графикони, слике и језик

Обим илустративне грађе — 18 слика, 174 табеле и 107 графикона — одговара наводу реферата, а Табела 1 и Графикон 1 коректно приписују преузете податке изворима. Приказ, међутим, носи низ формалних неуредности. Ознаке одељака у тексту одступају од Садржаја (нпр. „2.10.“, „2.11.“ уместо 2.1/2.2; TNM пододељци „1.1.1.1.“–„1.1.1.5.“); натпис „Табела 57“ јавља се двапут а „Табеле 58“ нема; табела 8 претходи табели 7. Велик број графикона понавља податке из истоимених табела без додатне обавести, што захтев да табеле и илустрације не понављају једно друго доводи у питање (ICMJE, дец. 2016). Осе појединих графикона исписане су латиницом без дијакритике, што одступа од ћириличног писма рада, а криве преживљавања вучене су скраћеном осом (в. одељак VI). Кроз цео рукопис расуте су словне омашке (у уводу, у резултатима, у Завршној речи и закључку), међу њима и замена „субглотисних“/„супраглотисних“ на стр. 107; оне не мењају смисао, али их је по броју довољно да сведоче о недовршеној лектури. Транслитерација страних имена није уједначена (нпр. MacKenzie/Mckanzie), што одступа од правописне норме за прилагођено писање страних имена (Правопис српскога језика, Матица српска, 2010); децимални раздвојник местимично се колеба између тачке и зареза. Ниједна од ових ставки не задире у садржај, али отежавају упућивање и уредно читање.

XI Научни апарат

Апарат је уредно у ванкуверском облику, што реферат тачно наводи: попис има 248 нумерисаних јединица без прекида нумерације, сва позивања падају у распон 1–248 без позива на непостојећу јединицу, а нумерација иде готово доследно по реду првог појављивања (у складу с ICMJE, дец. 2016). Прилог с VHI-упитником потпун је и сагласан с Методама. То ваља рећи пре замерки.

Замерке су формалне и тичу се потпуности и доследности. Четири рада уписана су двапут под различитим бројем (17/116, 20/98, 154/199, 180/203), а оба се броја позивају у тексту, па је стварних дела 244, не 248 како наводи идентификациона страница. Пет јединица (167, 172, 173, 186, 192) наведено је у попису, али се у тексту не позива, што одступа од ванкуверског начела да попис обухвати само цитирана дела. Шест интернет извора наведено је без датума приступа, а неки и без аутора или наслова, што за променљиве мрежне изворе није потпуна јединица (о датуму приступа и потпуности јединица: ICMJE, дец. 2016; Citing Medicine, NLM, 2. изд., 2007). Неколико јединица је крње или несагласно записано (нпр. немогућ распон страна „1497-1055“; погрешан часопис и година у једној јединици; крње године). Именоване студије и документи помињу се и без библиографске јединице (нпр. орган-презервациона студија означена као RTOG 9-11 уместо RTOG 91-11; допуна ELS класификације хордектомија из 2007), што те наводе оставља непроверивим. Најзад, изворни инструменти које рад користи — Voice Handicap Index (Jacobson и

сар., 1997) и Dysphagia Handicap Index (Silbergleit и сар., 2012) — у попису нису наведени, што је у вези с изостанком навода извора превода. Ниједна од ових ставки не задире у садржај рада, али их прецизан препис отклања, а попис инструмената допуњује.

XII Однос рада и реферата комисије

Реферат оцењује да су закључци „у складу са дефинисаним“ циљевима и постављеним хипотезама и да „потврђују исправност методолошког поступка“, а рад описује као „самосталан научно истраживачки рад, са значајним научним доприносом“. Део те оцене који се тиче концепта и обима грађе одговара стању у тексту: циљеви и закључци теку паралелно, апарат је прегледан, а грађа велика и систематично уређена.

Неколико појединости, међутим, не одговара стању у тексту, и ваља их изрећи. Реферат говори о „нултим хипотезама“, док су радне хипотезе на стр. 88 претежно алтернативне (позитивно исказане), а само је једна нулто формулисана; уз то се рад на седам хипотеза изричито не враћа оценом потврде или одбацивања. Тврдња да закључци „потврђују исправност методолошког поступка“ не следи из рада с обзиром на слабости изложене у одељцима IV–VIII (искључивање изгубљених из праћења, састав Коксовог модела, немогуће вредности у регресионим табелама, поређење с литературом без описаног поступка усклађивања). Реферат наводи 248 референци (стварних дела 244) и обим од 324 стране (литература се завршава на 324, а рад укупно има 335 штампаних страна с прилозима, идентификационом страницом и изјавама). Ни реферат ни Методе не помињу логистичку регресију коју рад стварно користи, а установу за проверу животног статуса реферат и рад именују различито. Реферат, најзад, не наводи објављене радове докторанда, а датум одбране није наведен ни у раду ни у реферату (рубрика је празна, а три изјаве аутора у депонованом PDF-у нису потписане ни датоване — што одговара верзији предатој пре одбране).

XIII Шта остаје

Кад се све сабере, добија се оцена коју вреди изрећи у једном комаду, без ублажавања и без претеривања.

Дисертација Југослава Гашића солидан је и радан клинички рад који домаћој оториноларингологији доноси велику, систематично уређену и претежно поуздано приказану серију хируршки лечених болесника с карциномом ларинкса, обрађену двама мерилима — онколошким и функционалним — и то на грађи једне установе кроз једанаест година оперативног рада. Њене праве вредности су обим и уредност ретроспективне грађе, отворено приказан ток испитаника, поновљив опис

објективне анализе гласа, вишедимензионална функционална процена широког замаха, неколико самосталних поданализа (окултне микрометастазе; раздвојени езофагеални и трахеоезофагеални глас) и — што није мало — доследна научна поштеност у извештавању неповољних и незначајних налаза и у признавању сопствених ограничења. Тамо где су се бројеви могли проверити из самога рада, они држе.

Слабости, по оцени овог осврта, нису у преношењу бројева него у нацрту и у тумачењу, и ниједна није неотклоњива. Прва и најтежа: носећи закључци о онколошкој супериорности хирургије над нехируршким лечењем (закључци 16–18) немају подлогу у сопственом материјалу, изведени су некомпарабилним поређењем с литературом, и противрече сопственој огради на стр. 299 и извору цитираном на истом месту — па их треба свести на образложен став у складу с упоредним седмим циљем. Друга: искључивање живих изгубљених из праћења уместо њиховог цензурисања чини да се процене преживљавања и рецидива понашају као груби удели и по правцу прецењују исход. Трећа: Коксов модел с рецидивом и колинеарним T, N и стадијумом, без провере претпоставке сразмерних ризика и с проверено немогућим вредностима у табелама, не може се читати као каузална процена предиктора. Четврта: разлике исхода по врсти операције одражавају пометач по индикацији, а не ефикасност технике. Пета: функционални закључци почивају на невалидираној незаслепљеној перцептивној оцени, на упитнику за гутање који одступа од изворног инструмента, и на самопроцени без инструменталне провере — па их треба сузити на оно што те мере стварно захватају. Уз њих стоји слој формалних ствари — недоследно документоване методе, ситне бројчане и лекторске омашке, двоструке и непотпуне библиографске јединице, недостајући датуми приступа — које не дирају садржину, али траже уредничку руку.

Изнад свега стоји једна правилност: тамо где рад описује сопствену грађу и признаје њена ограничења, брижљивији је него тамо где из ње изводи носеће закључке. Управо зато највећи део онога што треба поправити већ је негде у раду тачно речено — на стр. 299 о немогућности поређења, на стр. 223 о свесно конзервативном стејџингу, на стр. 258 о избору строже мере, на стр. 196 о ограничењу мере — само није спроведено докраја у закључцима.

За евентуално монографско издање или наставак истраживања најплодније би, по оцени овог осврта, биле следеће измене. Прво, закључке о односу хирургије и нехируршког лечења преформулисати као образложен став (локална контрола најмање једнака, предност хирургије у очувању функције и у спасоносном захвату, примат за T4a и одабране T3), уз изричито усклађивање мера исхода и раздобља праћења при сваком поређењу с литературом. Друго, поново извести анализе преживљавања с цензурисањем изгубљених из праћења и с исказаном медијаном потенцијалног праћења, а Коксов модел поставити без рецидива као полазне

коваријанте и без истовремених колинеарних T/N/стадијум, уз проверу претпоставке сразмерних ризика и приказ односа ризика с интервалима. Треће, исходе по врсти операције приказати стратификовано по T, N и стадијуму. Четврто, разјаснити и исправити инструменте функционалне процене (изворни или доследно означен прилагођени DHI с наведеним извором превода; устаљена перцептивна скала; означавање граница интервала и типова гласовног сигнала), а закључке о гутању ограничити на самопроцену. Пето, довршити научни апарат (спојити двоструке јединице, унети изворне упитнике, додати датуме приступа) и спровести коначну лектуру.

Уз ту врсту редакције — која у највећем делу не тражи нову грађу него доследно спровођење онога што је рад већ започео и на више места сам тачно рекао — ова дисертација остаје вредан клинички допринос, чија би серија и функционални налази имали шта да кажу и стручном читаоцу изван уже установе у којој су настали.

Литература

Предмет осврта

Гашић, Југослав А., *Онколошки и функционални резултати лечења карцинома ларинкса* [докторска дисертација]. Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, Медицински факултет, Косовска Митровица, 2017. (НаРДуС.)

Реферат Комисије о оцени урађене докторске дисертације Југослава А. Гашића, Медицински факултет у Приштини — Косовска Митровица, 05.10.2017.

Нацрт и извештавање опсервационих и хируршких студија

von Elm, E.; Altman, D. G.; Egger, M.; Pocock, S. J.; Gøtzsche, P. C.; Vandenbroucke, J. P., „The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies“, *PLoS Medicine*, 4(10), 2007, e296.

Agha, R. A.; Borrelli, M. R.; Vella-Baldacchino, M.; Thavayogan, R.; Orgill, D. P., „The STROCSS statement: Strengthening the Reporting of Cohort Studies in Surgery“, *International Journal of Surgery*, 46, 2017, 198–202.

Анализа преживљавања и регресиони модели

Clark, T. G.; Bradburn, M. J.; Love, S. B.; Altman, D. G., „Survival analysis part I: basic concepts and first analyses“, *British Journal of Cancer*, 89, 2003, 232–238.

Bradburn, M. J.; Clark, T. G.; Love, S. B.; Altman, D. G., „Survival analysis part II: multivariate data analysis — an introduction to concepts and methods“, *British Journal of Cancer*, 89, 2003, 431–436.

Bradburn, M. J.; Clark, T. G.; Love, S. B.; Altman, D. G., „Survival analysis part III: multivariate data analysis — choosing a model and assessing its adequacy and fit“, *British Journal of Cancer*, 89, 2003, 605–611.

Altman, D. G.; De Stavola, B. L.; Love, S. B.; Stepniewska, K. A., „Review of survival analyses published in cancer journals“, *British Journal of Cancer*, 72, 1995, 511–518.

Schemper, M.; Smith, T. L., „A note on quantifying follow-up in studies of failure time“, *Controlled Clinical Trials*, 17, 1996, 343–346.

Pocock, S. J.; Clayton, T. C.; Altman, D. G., „Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls“, *The Lancet*, 359, 2002, 1686–1689.

Peduzzi, P.; Concato, J.; Feinstein, A. R.; Holford, T. R., „Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates“, *Journal of Clinical Epidemiology*, 48, 1995, 1503–1510.

Bland, J. M.; Altman, D. G., „Multiple significance tests: the Bonferroni method“, *BMJ*, 310, 1995, 170.

McShane, L. M.; Altman, D. G.; Sauerbrei, W.; Taube, S. E.; Gion, M.; Clark, G. M., „REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK)“, *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 2005, 1180–1184.

Altman, D. G.; McShane, L. M.; Sauerbrei, W.; Taube, S. E., „Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration“, *PLoS Medicine*, 9(5), 2012, e1001216.

Collins, G. S.; Reitsma, J. B.; Altman, D. G.; Moons, K. G. M., „Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD)“, *Annals of Internal Medicine*, 162, 2015, 55–63.

Lang, T. A.; Altman, D. G., „Basic Statistical Reporting for Articles Published in Biomedical Journals: The SAMPL Guidelines“, у: *Science Editors' Handbook*, European Association of Science Editors, 2013.

Класификација, исходи и лечење карцинома ларинкса

Edge, S. B.; Byrd, D. R.; Compton, C. C. и др. (ур.), *AJCC Cancer Staging Manual*, 7. изд., Springer, New York, 2010.

Lydiatt, W. M.; Patel, S. G.; O'Sullivan, B. и др., „Head and Neck cancers — major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 2017, 122–137.

„NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017", *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15, 2017, 761–770.

Lefebvre, J. L.; Ang, K. K. (Larynx Preservation Consensus Panel), „Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations — a consensus panel summary", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73, 2009, 1293–1303.

Процена гласа и гутања и упитници

Dejonckere, P. H.; Bradley, P.; Clemente, P. и др., „A basic protocol for functional assessment of voice pathology…", *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 258, 2001, 77–82.

Hirano, M., *Clinical Examination of Voice*, Springer, Wien, 1981.

Titze, I. R., *Workshop on Acoustic Voice Analysis: Summary Statement*, National Center for Voice and Speech, Iowa City/Denver, 1995.

Maryn, Y.; Corthals, P.; De Bodt, M.; Van Cauwenberge, P.; Deliyski, D., „Perturbation measures of voice: a comparative study between Multi-Dimensional Voice Program and Praat", *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 61, 2009, 217–226.

Jacobson, B. H.; Johnson, A.; Grywalski, C. и др., „The Voice Handicap Index (VHI): development and validation", *American Journal of Speech-Language Pathology*, 6(3), 1997, 66–70.

Silbergleit, A. K.; Schultz, L.; Jacobson, B. H.; Beardsley, T.; Johnson, A. F., „The Dysphagia Handicap Index: development and validation", *Dysphagia*, 27, 2012, 46–52.

Beaton, D. E.; Bombardier, C.; Guillemin, F.; Ferraz, M. B., „Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures", *Spine*, 25, 2000, 3186–3191.

Wild, D.; Grove, A.; Martin, M. и др., „Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force", *Value in Health*, 8, 2005, 94–104.

Langmore, S. E.; Schatz, K.; Olsen, N., „Fiberoptic endoscopic examination of swallowing safety: a new procedure", *Dysphagia*, 2, 1988, 216–219.

Rosenbek, J. C.; Robbins, J. A.; Roecker, E. B.; Coyle, J. L.; Wood, J. L., „A penetration-aspiration scale", *Dysphagia*, 11, 1996, 93–98.

Анатомија и историја струке

Standring, S. (ур.), *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 40. изд., Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh, 2008.

Gono, K.; Obi, T.; Yamaguchi, M. и др., „Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging", *Journal of Biomedical Optics*, 9(3), 2004, 568–577.

Strome, M.; Stein, J.; Esclamado, R. и др., „Laryngeal transplantation and 40-month follow-up", *New England Journal of Medicine*, 344, 2001, 1676–1679.

Етика истраживања и заштита података

World Medical Association, *WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* (64. Генерална скупштина, Форталеза, октобар 2013), *JAMA*, 310(20), 2013, 2191–2194.

Закон о заштити података о личности, „Службени гласник РС", бр. 97/2008 (с изменама до 107/2012), чл. 6.

Закон о правима пацијената, „Службени гласник РС", бр. 45/2013, чл. 21.

Научни апарат и језик

International Committee of Medical Journal Editors, *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (издање из децембра 2016), icmje.org.

Patrias, K.; Wendling, D. (ур.), *Citing Medicine: The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers*, 2. изд., National Library of Medicine, Bethesda, 2007.

Пешикан, М.; Јерковић, Ј.; Пижурица, М., *Правопис српскога језика*, измењено и допуњено издање, Матица српска, Нови Сад, 2010.