

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Značaj ultrasonografije u detekciji neoangiogeneze adneksalnih masa”

kandidata Kl As mr sci dr Rastka Maglića, zaposlenog u GAK Narodni Front, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, kao lekara specijaliste ginekologije i akušerstva. Mentor rada je Prof. dr Branka Nikolić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Snežana Rakić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Vladimir Pažin, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Doc. Dr Đorđe Ilić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Kl. As. mr. sci. dr. Rastka Maglića napisana je na 87 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 grafikona, 29 tabela i 30 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **Uvodu** su pregledno izložena postojeća znanja o adneksalnim masama dijagnostičkim mogućnostima i postojećim prediktivnim indeksima radi diferencijacije benignih i malignih promena. U pojedinačnim podpoglavljima navedena je podela adneksalnih masa, etiopatogeneza, klinička simptomatologija, moguće dijagnostičke procedure. Jasno su definisani dijagnostički kriterijumi koji doprinose diferencijaciji adneksalnih masa. Poseban osvrt je dat na prediktivne testove, njihovu ulogu i mogućnosti preoperativne diferencijacije benignih i malignih adneksalnih masa u cilju adekvatnog hirurškog tretmana. Formiranjem jasnih i preciznih prediktivnih testova može se postaviti rana dijagnoza koja omogućava raniji tretman, bolju prognozu i stopu preživljavanja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u određivanju senzitivnosti i specifičnosti transvaginalne ultrasonografske detekcije neoangiogeneze u dijagnostici adneksalnih masa, kao i značaju uključivanja vrednosti serumskih tumor markera u povećanju prediktivne vrednosti ultrazvučnog nalaza u diferencijalnoj dijagnozi adneksalnih masa. Formiranje algoritma za dijagnostiku adneksalnih tumora na osnovu IOTA LR2 na osnovu transvaginalnog mapiranja neoangiogeneze putem 3D color dopler ultrazvuka, ultrasonografskog 2D i 3D izgleda adneksalne tumorske mase i vrednosti serumskih tumor markera.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje studija preseka u koju su uključene pacijentkinje kod kojih je klinički i ultrasonografski dijagnostikovo postojanje adneksalnih masa a koje su ispunjavale kriterijume za uključivanje u studiju. Studija je sprovedena u vremenskom intervalu od 01.08.2014. godine do 01.05.2016. godine u ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta,

Univerziteta u Beogradu. Istraživanje je odobreno od strane etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i etičkog odbora Klinike GAK Narodni front. Sve pacijentkinje su potvrdile svoju saglasnost za dobrovoljno učestvovanje u istraživanju. Detaljno je opisana metodologija prikupljanja podataka, kao i statističke metode obrade tih podataka. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa važećim etičkim principima.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 176 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prosečna starost žena sa malignim tumorom u našoj studiji (42.50 ± 13.60) je bila veća od prosečne starosti žena sa benignim tumorom (37.67 ± 10.88) Rezultati našeg ispitivanja ukazuju da je karcinom ovarijuma dijagnostikovao kod većeg broja ispitanica mlađih od 50 godine (42.50 ± 13.60). Statistički značajno veći broj pacijentkinja sa adneksalnim tumorskim masama nije uzimao hormonsku supstitucionu terapiju.

Tumorske mase su bile dominantno unilateralne, lokalizovane na levoj strani. Pravilna kapsula je bila statistički značajno češća kod benignih u odnosu na maligne tumore. Posledica veće učestalosti benignih tumora nakon histopatološke analize objašnjava ne postojanja statistički značajne učestalosti ultrasonografski detektovanih ekscrescenci tumora, prisustva solidne komponente u tumoru, multilokularnosti tumora, ascita.

Dopler indexi koje smo analizirali (protok na periferiji tumora adneksa, Hot-Spot-a, naglašena vaskularna šara) nisu pokazali statistički značajnu učestalost. S obzirom da su prisutni i kod nekih benignih tumora mogu uticati na preoperativnu dijagnozu.

Nakon postoperativne histopatološke analize adneksalnih masa u našoj studiji , 77% tumora su bili benigne prirode. Među ultrasonografskim osobinama adneksalnih masa statistički

značajno češće kod malignih tumora je prisutna: nepravilna kapsula, solidna građa tumefakta, prisustvo solidne komponente tumora i multilokularnost cističnih tumefakcija. Neke od drugih IOTA značajnih parametara u studiji nisu pokazali statističku značajnost, što bi se moglo objasniti malim brojem pacijenata i pretežno benignom patologijom u ispitivanoj grupi.

Prevalenca u studijskoj grupi je 0,211. IOTA (simple rules) parametri pokazuju visoku specifičnost u našoj studiji. Senzitivnost je niža od objavljane u drugim radovima, što je takođe posledica malog broja pacijenata u ispitivanoj grupi. Ističe se negativna prediktivna vrednost IOTA testa.

Prevalenca senzitivnosti i specifičnost ultrasonografske vaskularizacije u odnosu na Zlatni standard (histopatološki nalaz) u studijskoj grupi je 0,233. Uključenje ovog parametra u test značajno povećava senzitivnost i vrednost negativne predikcije. Prisustvo vaskularizacije u solidnom delu ima dobru specifičnost, kao i negativnu prediktivnu vrednost, ali zbog malog broja malignih adneksalnih masa senzitivnost i pozitivna prediktivna su niže od očekivanih. Prevalenca u studijskoj grupi je 0,233. Rezultat ovog testa je veoma značajan i predstavlja osnovu potvrde hipoteze za dopunu algoritma sa parametrima vaskularizacije. Slabost IOTA testa je u broju nedeterminisanih pacijenata. Upotrebom ovog parametra se podiže specifičnost i negativna prediktivna vrednost testa kod upravo ove grupe pacijenta u njihovom opredeljenju između benignih i malignih. Ovim testom se značajno smanjuje grupa neopredeljivih pacijenata.

U našoj studiji, HP najčešći benigni tumor jajnika je ovarijalni endometriom (41%), što je najverovatnije posledica veće obuhvaćenosti studijom pacijentkinja reproduktivne dobi. Najveći broj pacijentkinja ima borderline tumor u 51 %, ostali maligni tumori jajnika su ređi ravnomerno raspoređeni sa učestalošću do 12%.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati su u skladu sa aktuelnim rezultatima većine autora koji su ispitivali značaj ultrasonografije detekcije u neoangiogenezi kod adneksalnih tumorskih masa.

Prema rezultatima studije Bristow, R. E., Powell, M. A i autora manje od 15 % karcinoma se dijagnostikuje pre 45 godine. U studiji Cannistra prosečno vreme pojavljivanja karcinoma jajnika je kod pacijentkinja starosti 60 godina. Rezultati našeg ispitivanja ukazuju da je karcinom ovarijuma dijagnostikovao kod većeg broja ispitanica mlađih od 50 godine (42.50 ± 13.60).

U našoj studiji ciste su bile pretežno unilateralne (86%) sa češćom lokalizacijom na levoj strani (70%). Slični rezultate objavili su i drugi autori, na primer u studiji Hassan-a 18,9% cisti su bile bilateralne, sa češćom lokalizacijom na desnoj strani (63,1%).

Zlatni standard u preoperativnoj dijagnostici karcinoma jajnika čini kombinacija morfoloških i vaskularnih nalaza dobijenih pri ultrazvučnom pregledu. Nedostatak ove metode je veliki broj lažno pozitivnih i negativnih rezultata kao i stepen iskustva i subjektivnost ultrasonografičara koji vrši pregled (Terzic i sar., 2013), (Yazbek i sar., 2008).

Naši rezultati, kao i rezultati drugih autora ukazuju da pacijentkinje sa malignim promenama imaju prisutne komponente ultrazvučnog skora - statistički značajno češće - u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih su detektovane benigne promene. Neki od drugih IOTA značajnih parametara u studiji nisu pokazali statističku značajnost, što bi se moglo objasniti malim brojem pacijenata i pretežno benignom patologijom u ispitivanoj grupi.

Hartman CA i saradnici su prijavili senzitivnost i specifičnost od 91% i 87% respektivno. Garg S i saradnici su objavili rezultate visoke senzitivnosti i specifičnosti ove studije 91,66 % i 84,84%. U studiji Timmermana i saradnika na 1938 ispitanih žena sezivnost je bila 95% a specifičnost 91%.²³ Nižu senzitivnost (87%) u svojoj studiji je objavio Sayasneh uz visoku specifičnost 98%.

Prevalenca u našoj studijskoj grupi je 0,211 i IOTA (simple rules) parametri pokazuju visoku specifičnost 93,3%. Senzitivnost je niža (62,5%) od rezultata objavljenih u drugim radovima, što je verovatno posledica malog broja pacijenata u ispitivanoj grupi. U rezultatima se ističe negativna prediktivna (0,903) vrednost IOTA testa.

U studiji Kaijsera i saradnika svi tumori koji su klasifikovani u nedeterminisane prema IOTA jednostavnim pravilima, su nakon operativnog lečenja i HP nalaza klasifikovani u malignu grupu. Nivo senzitivnosti i specifičnosti ove studije je bio sličan ranije objavljenim studijama. Hartman je u svojoj studiji našao da su germinativni tumori, serozni i mucinozni borderline tumori najteži za klasifikaciju. U studiji Balcita analizirano je 17 nediferentovanih slučajeva, kod kojih analizom postoperativnih histopatoloških nalaza utvrđeno da se u 2 slučaja radi o malignim tumorima. Oba tumora su bila veličine 70-80 mm sa tankom i nepravilnom kapsulom. Upečatljiva razlika između borderline i malignog tumora nije postojala.

S obzirom na velik broj adneksalnih tumora koji su u našoj studiji primenom IOTA simple rules ostali nedeterminisani, pokušali smo da praćenjem i definisanjem vaskularizacije smanjimo taj broj i učinimo bolju diferencijaciju tumora.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Authors: Rastko Maglic, Sladjana Mihajlovic, Bojana Ivic, Predrag Jokanovic, Aleksandar Dobrosavljevic, Dragana Maglic, Slavica Krusic; Vojnosanitetski pregled (2018); Online First March, 2018. "MALIGNANT POSTPARTAL GTN: A RARE APPEARANCE OF EQUAL ULTRASONOGRAPHY AND OPERATIVE FINDING IN UTERINE PSTT AND CHORIOCARCINOMA"
DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170222050M> , ID 16628

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **“Značaj ultrasonografije u detekciji neoangiogeneze adnexalnih masa”** Kl As mr sci dr Rastka Maglića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mogućnosti formiranja algoritma za diferencijaciju adneksalnih tumorskih masa, na osnovu transvaginalne ultrazvučne slike bazirano na IOTA pravilima (LR2 i jednostavnim pravilima) i dopunjeno 3D multislice analizom slike, analizom neoangiogeneze (Ri), uz upotrebu tumor markera kao indikatora za dijagnozu (CA125 i HE4), što bi predstavljalo značajan doprinos u terapiji adneksalnih masa. Primena ovako definisanog postupka kod pacijentkinja svih životnih doba, bi omogućila skraćenje dijagnostičkog postupka i izbora adekvatnog načina lečenja ovih pacijentkinja, čime bi se sačuvalo reproduktivno zdravlje, kvalitet života, a kod pacijenata sa malignim tumorima omogućilo bolju prognozu i veću stopu preživljavanja. Primena ovakvog algoritma je jeftinija i pristupačnija i nema ograničenja u odnosu na godine i opšte stanje pacijentkinje.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, a imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Kl As mr sci dr Rastka Maglića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.06.2018. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Snežana Rakić

Prof. dr Vladimir Pažin

Doc dr Đorđe Ilić

Mentor:

Prof. dr Branka Nikolić
