

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовао комисију: 11.07.2023. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Нови Сад, Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф. др Сања Стојановић	редовни професор	Радиологија, 15.10.2009.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду	председник комисије	
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Доц. др Милош Пантелић	доцент	Гинекологија и акушерство, 31.03.2022.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду	члан комисије	
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Проф. др Ружа Стевић	редовни професор	Радиологија, 22.01.2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Београду	члан комисије	
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Бојана, Душан, Шћепановић		
2. Датум рођења, општина, држава: 14.10.1988. године, Нови Сад, Република Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: -Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, интегрисане академске студије медицине, доктор медицине -Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, специјалистичке студије, специјалиста радиологије		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014. година, докторске академске студије - клиничка истраживања		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
Дифузиона секвенца магнетне резонанције у дијагностици карцинома ендометријума		

#### **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикана и сл.

Докторска дисертација је написана прегледно, систематично, јасним и разумљивим стилем на 133 странице. Дисертација је написана на српском језику, латиничним писмом и садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у укупно 9 поглавља која обухватају: Увод, Циљеве и хипотезе, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке, Литературу, Списак скраћеница и Прилоге. Дисертација садржи 9 табела, 21 слику, 12 графикана и 2 прилога. У садржају литературе се налазе 333 референце наведене у складу је са важећим правилима за цитирање.

1. Увод – написан на 40 страница, укључујући 2 табеле и 9 слика.
2. Циљеви и хипотезе истраживања (једна страница) – приказани циљеви су јасно постављени на основу података приказаних у уводном поглављу, а из наведених циљева проистичу радне хипотезе.
3. Материјал и методе истраживања (18 страница) – у овом поглављу детаљно је приказан начин избора и конструкција узорка. Представљене су методе и протокол истраживања, као и методе статистичке обраде података. Поголавље укључује 12 слика и 1 табелу.
4. Резултати (25 страница) – резултати су приказани систематично уз текстуални опис, укључујући 6 табела и 12 графикана.
5. Дискусија (16 страница) – у овом поглављу написана је дискусија прикупљених резултата и извршено је поређење са резултатима других релевантних публикованих студија.
6. Закључци (2 странице) – закључци су изведени на основу добијених резултата у дисертацији.
7. Литература (23 странице) - референце (укупно 333 навода) су наведене у складу са Ванкуверским стилем цитирања.
8. Списак скраћеница (2 странице) - приказани су често коришћени појмови и њихове скаћенице у тексту дисертације.
9. Прилози (6 страница) - приложени су документи Информисани пристанак за учешће у истраживању и Сагласност за учествовање у истраживању, као и Анкета о факторима ризика.

У складу са важећим правилима за организацију рукописа докторске дисертације, на почетку рукописа је дата Кључна документацијска информација са резимеом на српском и енглеском језику, а на крају рукописа је приказан План третмана података.

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

**-Наслов** докторске дисертације „Дифузиона секвенца магнетне резонанције у дијагностици карцинома ендометријума“ је јасно и прецизно формулисан и у складу са изнетим садржајем истраживања.

*Комисија сматра да је наслов докторске дисертације јасно и прецизно формулисан, у складу са темом и садржајем докторске дисертације.*

**-Увод** је написан систематично, са детаљним и садржајним приказом досадашњих сазнања о изучаваној проблематици. Поглавље Увод се састоји од 11 потпоглавља у којима је најпре указано на предмет истраживања, односно карцином ендометријума, актуелне доступне епидемиолошке податке о инциденци и морталитету у свету и у нашој земљи. У следећим потпоглављима приказани су типови карцинома ендометријума и патохистолошка класификација према Светској здравственој организацији, прогностички фактори карцинома ендометријума, затим ФИГО класификација, фактори ризика и клинички симптоми. Посебан осврт у уводу је дат у потпоглављу о дијагностици карцинома ендометријума у коме су уопштено приказани дијагностички модалитети за карцином ендометријума. Кандидаткиња је затим посебно истакла значај прегледа на уређају магнетне резонанције и специфичности прегледа карлице код пацијенткиња са карцином ендометријума, потом је истакнута и детаљно образложена секвенца дифузије магнетне резонанције и коефицијент дифузије, а на основу чега је указано на потребу и значај спроведеног истраживања. На крају увода истакнути су терапијски поступци у лечењу карцинома ендометријума.

*Комисија сматра да је кандидаткиња у уводу јасно и систематично, уз употребу актуелних и релевантних литературних извора, указала на предмет и сврсисходност спровођења истраживања.*

**-Циљеви истраживања** су јасно дефинисани и омогућавају доношење конкретних закључака. Циљеви спроведеног истраживања су били следећи:

Циљ 1. Одредити опсеге вредности коефицијента дифузије (енг. apparent diffusion coefficient, ADC) малигнух и бенигнух промена ендометријума.

Циљ 2. Утврдити у ком опсегу се крећу вредности ADC за одређени хистолошки градус карцинома ендометријума (КЕ).

Циљ 3. Утврдити евентуалну повезаност налаза магнетне резонанце са патохистолошким дијагнозама.

**Хипотезе истраживања** су логично, јасно и прецизно формулисане и у складу су са постављеним циљевима истраживања:

Хипотеза 1. Вредности ADC малигнух промена су значајно ниже од вредности ADC бенигнух промена.

Хипотеза 2. Вредности ADC трећег градуса карцинома ендометријума су значајно ниже у односу на први градус.

Хипотеза 3. Постоји повезаност налаза магнетне резонанце са патохистолошким дијагнозама.

*Комисија сматра да су циљеви и хипотезе истраживања адекватно формулисани, као и да омогућавају доношење конкретних закључака.*

**-Материјал и методе истраживања** - У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе који су коришћени у раду. Детаљно је описан ток истраживања, а примењене методе рада су јасно формулисане. Методологија рада је у складу са принципима научноистраживачког рада у медицини и омогућава понављање истраживања. Коришћене методе су примерене врсти студије, прихваћене и коришћене у широј научној заједници. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Спровођење истраживања је одобрено одлуком Етичког одбора Клиничког центра Војводине, као и Комисије за

етичност клиничких испитивања Медицинског факултета у Новом Саду. Спроведено истраживање је конципирано као проспективна студија, којом је обухваћен узорак од 107 пацијенткиња које су се јавиле на гинеколошки преглед услед појаве неуредног вагиналог, односно утерусног крварења или на рутински контролни гинеколошки преглед. Критеријуми за укључивање испитаница у истраживање, односно искључивање из истраживања су јасно и прецизно дефинисани. За обраду добијених резултата коришћене су примерене статистичке методе. Од наведеног укупног броја пацијенткиња у статистичку анализу је укључено њих 80, док је 27 пацијенткиња на основу критеријума искључено из истраживања. Након узетих анамнестичких података и гинеколошког прегледа, урађен је трансвагинални ултразвучни преглед на коме је начињена евалуација ендометријума материце и измерена његова дебљина. Пацијенткиње код којих је измерена дебљине ендометријума била већа од одређене граничне вредности за животну доб и у зависности од хормонског статуса, упућене су затим на магнетно-резонантни имиџинг (МРИ) преглед карлице. На основу МРИ налаза испитанице су подељене у две групе. Прву групу су чиниле 32 пацијенткиње које су имале суспектно малигне лезије ендометријума, а другу групу је чинило 48 пацијенткиња са суспектно бенигним лезијама ендометријума на МРИ. Коначне дијагнозе су добијене патохистолошком анализом и упоређене су са МРИ налазима како би се испитала поузданост, односно сензитивност и специфичност МРИ прегледа у дијагностици, односно диференцијацији карцинома ендометријума од бенигнуих промена ендометријума.

***Комисија сматра да су примењене методе истраживања адекватно одабране, што омогућава добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима и хипотезама истраживања. Методе су описане јасно и детаљно, чиме је обезбеђена могућност понављања истраживања.***

**-Резултати** истраживања су прегледно и стручно приказани графички и табеларно и праћени су адекватним текстуалним тумачењима. Резултати јасно произилазе из примењених метода истраживања, уз коришћење одговарајућих статистичких метода.

***Комисија сматра да су резултати истраживања прегледно приказани, логичним редоследом и да су свеобухватни, јасно и студиозно интерпретирани.***

**-Дискусија** је јасно написана и појашњава добијене резултате спроведеног истраживања, уз поређење са досадашњим, актуелним и релевантним резултатима других истраживања. Кандидаткиња аргументовано анализира резултате истраживања упоређујући их са релевантним наводима из литературе. Дискусија добијених резултата је свеобухватна и указује на одлично познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу, односно резултате досадашњих истраживања.

***Комисија сматра да је дискусија добијених резултата јасно и аргументовано написана, заснована на добром познавању истраживане научне области и на досадашњим и актуелним научним сазнањима.***

**-Закључци** су изведени на основу добијених резултата и дискусије, јасно су формулисани, научно засновани и прегледно приказани.

***Комисија сматра да закључци јасно и логично произилазе из постављених циљева, примењених метода и резултата истраживања.***

**-Литература** садржи 333 референце које су наведене одговарајућим редоследом и цитиране у складу са Ванкуверским правилима. Избор референци је актуелан и у складу са предметом истраживања ове дисертације.

***Комисија сматра да је литература цитирана у складу са важећим правилима цитирања, актуелна и у складу темом и потребама ове дисертације.***

***Комисија позитивно оцењује 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:**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. **Scepanovic B**, Andjelic N, Mladenovic-Segedi Lj, Kozic D, Vuleta D, Molnar U, et al. Diagnostic value of the apparent diffusion coefficient in differentiating malignant from benign endometrial lesions. *Front Oncol.* 2023;13:1109495. (M22)
2. **Šcepanović B**, Anđelić N, Ninčić D, Prvulović Bunović N. Contributions of the newly revised 2018 international federation of gynecology and obstetrics staging of cervical cancer. *Med Pregl.* 2020;73(5-6):158-63. (M51)
3. Anđelić N, **Šcepanović B**, Salma S, Kozić D, Prvulović Bunović N. A case of recurring spinal ependymoma in 37-years old man after surgery and adjuvant therapy. *Arch Oncol.* 2021;27(1):5-8. (M53)

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

У складу са постављеним циљевима и хипотезама истраживања, а на основу добијених резултата, изведени су следећи закључци:

1. ADC вредности малигнух промена су статистички значајно ниже од ADC вредности бенигнух промена ендометријума материце. Према резултатима добијеним у нашем истраживању, дифузиона секвенца (енг. diffusion-weighted imaging, DWI) са измереним ADC вредностима представља корисно средство за потпунији увид у квантитативну МРИ анализу у диференцијацији малигнух од бенигнух лезија ендометријума што може допринети унапређењу клиничке праксе. Одређивање граничне, односно „cut-off“ ADC вредности, доприноси процентуално високој тачности у предикцији малигнух промена, односно карцинома ендометријума (КЕ) са високом сензитивношћу и добром специфичношћу.
2. Према нашим резултатима није постојала статистички значајна разлика у ADC вредностима између различитих хистолошких градуса КЕ, што није потврдило нашу хипотезу да су ADC вредности трећег хистолошког градуса статистички значајно ниже у односу на први градус. Требало би узети у обзир могућу лимитираност услед мањег броја пацијенткиња са КЕ у укупном узорку. Будућа истраживања на већем узорку пацијенткиња са КЕ би могла допринети резултатима у процени и предикцији хистолошког градуса тумора као важног прогностичког фактора.
3. У корелацији са патохистолошким налазима, МРИ као радиолошка неинвазивна дијагностичка метода је показала високу сензитивност (100%) и негативну предиктивну вредност (100%) у диференцијацији између бенигнух промена ендометријума и малигнух промена, односно КЕ, док су специфичност и позитивна предиктивна вредност биле мање и износиле су истим редом 84,2% и 71,8%.
4. У нашем истраживању поред малигнух промена, односно КЕ, са већом учесталостју су дијагностиковане бенигне промене ендометријума од којих су најзаступљеније биле полип и хиперплазија ендометријума без атипичје. Најчешћи хистолошки подтип КЕ је био ендометриоидни аденокарцином ендометријума.
5. Између дебљине ендометријума измерене на трансвагиналном ултразвучном прегледу у односу на МРИ преглед добијена је статистички значајна корелација.
6. Компарацијом ROC криве која представља сензитивност и специфичност ADC вредности у диференцијацији између бенигнух и малигнух промена и ROC криве која представља сензитивност и специфичност трансвагинално ултразвучно измерене дебљине ендометријума у диференцијацији између бенигнух и малигнух промена показано је да су ADC вредности статистички значајно бољи предиктор малигнитета у односу на дебљину ендометријума на трансвагиналном ултразвучном прегледу.
7. У нашем истраживању није постојала статистички значајна разлика између групе пацијенткиња са малигним променама, односно КЕ и групе пацијенткиња са бенигним променама ендометријума у односу на испитиване факторе ризика за које је могла бити начињена валидна статистика анализа (гојазност, артеријска хипертензија, дијабетес, нулипаритет, позитивна породична анамнеза за карцином, односно КЕ или колоректални карцином). Гојазност и артеријска хипертензија су били најзаступљенији фактори ризика у обе групе. Униваријатном анализом одређен је појединачно утицај сваког фактора ризика за појаву малигнитета, односно КЕ, од којих ни један није имао статистички значајан допринос. Мултиваријантна анализа није показала статистички значајан допринос за појаву малигнитета, односно КЕ, ни за један од испитиваних фактора ризика коме је придружена старосна доб пацијенткиња.

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Комисија је мишљења да су резултати истраживања у оквиру докторске дисертације јасно и прикладно приказани и интерпретирани. Тумачење резултата се заснива на савременим и доступним научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивно.

Тестирањем на плагијаризам помоћу програмског пакета iThenticate (<https://www.ithenticate.com>), утврђен је проценат преклапања од 8%. Увидом у извештај о тестирању на плагијаризам Комисија констатује да је кандидаткиња адекватно цитирала коришћену литературу.

**Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања на основу закључка да је истраживање спроведено у складу са стандардима истраживања у области медицине, на репрезентативном узорку, да је примењена одговарајућа статистичка обрада података, те да су добијени резултати истраживања адекватно интерпретирани, научно оправдани и применљиви.**

## **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

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:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Комисија сматра да је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе, укључујући сва потребна поглавља и оригиналне резултате истраживања и резултат је самосталних истраживачких напора кандидаткиње. Садржајност текста показује да кандидаткиња одлично познаје проблематику, односно предмет истраживања, методолошке поступке истраживања, као и да на оптималан начин користи расположиве литературне ресурсе. Резултати истраживања су образложени јасно и студиозно уз систематично приказану дискусију. На основу резултата истраживања прегледно су изведени и приказани закључци.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Комисија сматра да докторска дисертација на основу добијених резултата и закључака представља оригиналан и практичан допринос науци. Показано је да МРИ као радиолошка дијагностичка метода прегледа са својим иновативним техникама, дифузионом секвенцом и коефицијентом дифузије, омогућава високу сензитивност и добру специфичност у диференцијацији малигнитета, односно карцинома ендометријума од бенигну промена ендометријума. Добијени резултати могу омогућити имплементацију квантитативне евалуације помоћу параметра коефицијента дифузије и тиме унапредити свакодневну клиничку праксу, што може допринети и афирмацији МРИ у евалуацији ендометријалне патологије као неинвазивне дијагностичке методе и тиме пожељне у дијагностици. МРИ може допринети у дијагностици у гинекологији нарочито у случајевима када из одређених разлога није могуће начинити инвазивну дијагностичку процедуру или када је добијени узорак ткива недовољан за патохистолошку анализу. Према резултатима истраживања значајно је и одређивање граничне вредности коефицијента дифузије која доприноси процентуално високој тачности у предикцији малигнитета, односно карцинома ендометријума уз повећање како сензитивности, тако и специфичности.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Комисија није уочила недостатке докторске дисертације.

## **X ПРЕДЛОГ:**

На основу наведеног, комисија предлаже:

**а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;**

**б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);**

**в) да се докторска дисертација одбије.**

На основу позитивно вреднованих свих појединачних делова докторске дисертације, као и укупне позитивне оцене, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација др Бојане Шћепановић под називом „Дифузиона секвенца магнетне резонанције у дијагностици карцинома ендометријума“ прихвати и кандидату одобри спровођење поступка јавне одбране.

Место и датум: Нови Сад, 24.07.2023.

1. \_\_\_\_\_  
Проф. др Сања Стојановић, редовни  
професор, председник комисије

2. \_\_\_\_\_  
Проф. др Ружа Стевић, редовни  
професор, члан комисије

3. \_\_\_\_\_  
Доц. др Милош Пантелић, доцент,  
члан комисије

**НАПОМЕНА:** Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.