

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

У Новом Саду, 16.12.2015. године

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију:</p> <p>17.11.2015. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Председник: Милица Живаљевић, Доц.др сци. мед., доцент, ужа научна област Онкологија, изабрана у звање 09.07.2015. године, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Катедра за онкологију, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду</p> <p>Члан: Јелка Рајовић, Доц.др сци. мед., доцент, ужа научна област Здравствена нега, изабрана у звање 10.10.2014. године, Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Катедра за здравствену негу, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду</p> <p>Члан: Бранимир Гудурић, Проф. др сци. мед., професор емеритус од 2006. године, ужа научна област Хирургија са анестезиологијом-онколошка хирургија, изабран у звање редовног професора 24.03.1989. године, Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>Горан, Ђорђе, Маленковић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p>23.08.1980. Београд, Београд, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија - мастер и стечени стручни назив: -</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:</p> <p>2009, Докторске студије клиничке медицине</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -</p>

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Значај хибридног дијагностичког имиџинга у преоперативној евалуацији карцинома грлића материце

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација кандидата Асист. др Горана Маленковића је прегледно написана на 135 страна.

Садржи све неопходне делове научног рада.

Докторска дисертација садржи 12 слика, 1 схема, 71 табела, 19 графикона, прилога 3 и 222 изузетно актуелне библиографске јединице у 9 поглавља:

- 1. Увод** у којем је дефинисана мотивација за истраживањем, састављен од поднаслова
 - 1.1. Карцином грлића материце
 - 1.1.1. Епидемиологија карцинома грлића материце
 - 1.1.2. Фактори ризика за настанак карцинома грлића материце
 - 1.1.3. Ток болести, симптоми болести и начин ширења карцинома грлића материце
 - 1.1.4. Патохистолошка класификација и степен диферентованости карцинома грлића материце
 - 1.1.5. Постављање дијагнозе и одређивање степена проширености болести
 - 1.1.6. Прогностички фактори код карцинома грлића материце
 - 1.2. Хибридни дијагностички имиџинг-ПЕТ-ЦТ
- 2. Циљеви и хипотезе истраживања** су јасно дефинисани и научно оправдани
- 3. Материјал и методе рада** су подељени у целине у којима су детаљно описани критеријуми за избор испитаница, те методе рада приказане кроз пет фаза истраживања. Дат је опис одређивања степена проширености карцинома грлића материце помоћу клиничког прегледа, помоћу прегледа позитронском емисионом томографијом (ПЕТ/ЦТ), помоћу интраоперативног прегледа те помоћу патохистолошког прегледа (ПХ). Детаљно и јасно је описан протокол истраживања.
- 4. Методе статистичке обраде података**
- 5. Резултати** су подељени у пет целина у оквиру којих су приказани параметри добијени клиничким прегледом, параметри добијени ПЕТ-ЦТ прегледом, параметри добијени интраоперативним прегледом, параметри добијени патохистолошком обрадом оперативног материјала те компаративна анализа параметара прегледа.
- 6. Дискусија.** Сви резултати истраживања су дискутовани уз упоређивање са резултатима из литературе.
- 7. Закључци** обједињују најважнија научна сазнања произашла из испитивања и тумачења резултата ове докторске дисертације.
- 8. Прилози** обједињују тест лист за параметре клиничког, налаза ПЕТ-ЦТ, оперативног и патохистолошког налаза код карцинома грлића материце, информациони лист за пацијента, информациони пристанак пацијента
- 9. Литература** даје преглед коришћених литературних навода

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов рада је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.

Увод је написан систематично и даје јасан приказ проблематике везане за карцином грлића материце. У почетном делу увода дат је приказ епидемиолошке ситуације везане за карцином грлића материце као и приказ фактора ризика за развој карцинома грлића материце. У наставку увода приказан је ток болести, симптоми болести и начин ширења карцинома грлића материце. Изложена је патохистолошка класификација и степен диферентованости карцинома грлића материце. Детаљно је описан начин постављања дијагнозе и одређивање степена проширености болести и то појединачно помоћу клиничког прегледа, помоћу компјутеризоване томографије (ЦТ), помоћу магнетно резонантног имиџинга (МРИ), помоћу прегледа жлезда чувара (сентинелних лимфатика), помоћу ендолуминалног ултразвука, помоћу интраоперативног прегледа, помоћу патохистолошког прегледа (ПХ). Приказани су прогностички фактори код карцинома грлића материце, а посебан сегмент увода посвећен је хибридном дијагностичком имиџингу - ПЕТ/ЦТ. Комисија сматра да је у уводу јасно описана и оправдана тема испитивања, да је увод написан разумљиво и систематски, као и да пружа целокупни приказ актуелне проблематике истраживања.

Циљеви истраживања су јасно дефинисани. **Радне хипотезе** су логичне, прецизно дефинисане и имају научно оправдање. Комисија сматра да су циљеви истраживања и радне хипотезе у овој дисертацији коректно и реално постављени.

Материјал и методе рада. Поглавље садржи детаљан опис када, где и како је спроведено истраживање. Децидно је наведен број обухваћених испитаница, број испитаница које нису задовољавале све критеријуме за формирање узорка и оне које нису могле бити статистички обрађене, те број испитаница за које су подаци анализирани и статистички обрађени. Јасно су дефинисани критеријуми за пацијенткиње које су укључене у истраживање, те поступак њиховог информисања о самом истраживању и укључивања у исто. Методе рада су детаљно приказане кроз пет фаза истраживања.

Комисија сматра да су изабране методе адекватне, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних и квалитетних научних резултата.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Постављени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају предходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. Статистички су обрађени и приказани параметри добијени клиничким прегледом, параметри добијени ПЕТ-ЦТ прегледом, параметри добијени интраоперативним прегледом, параметри добијени патохистолошким обрадом оперативног материјала. Посебно су компаративно анализирани параметри горе наведених прегледа.

Комисија сматра да су резултати истраживања по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и потпуно разумљиви. Резултати су оригинално и реално приказани, јасни за интерпретацију и свеобухватни

Примењене **методе статистичке обраде података** су сврсисходне, прецизне и адекватне

Дискусија критички анализира добијене резултате уз уверљиво упоређивање са резултатима из литературе. Дискусија је свеобухватно и јасно написана, подељена је у поглавља која прате поглавља резултата, те се јасно и једноставно могу упоређивати. Кандидат систематично дискутује сваку целину из поглавља, уз јасна тумачења сопствених резултата и извођења правилних закључака. Кандидат је показао завидно познавање литературе у оквиру проблематике којом се бави ова дисертација, уз критички одабране и уверљиве литературне податке. У дискусији нису утврђене нелогичности. Комисија сматра да је дискусија исцрпна, прецизна и свеобухватна, уз критички осврт у односу на актуелну литературу, те значајно доприноси вредности ове дисертације.

Закључци наводе најважнија научна сазнања произашла из ове докторске дисертације и потврђује полазне хипотезе.

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

- Mandić A., Ušaj-Knežević S., Ivković Kapicl T., Ninčić D., **Malenković G.** Cyclooxygenase-2 expression in cervical cancer. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(11): 997–1005(M23)
- Bogavac M., Stojić S., **Malenković G.**, Medić-Stojanoska M. : Pheochromocytoma in pregnancy, a diagnosis not to miss, *HealthMED*, 2011, Vol. 5, No 6, pp. 1670-1673, ISSN 1840-2991 (M23)
- Dugandžija T, **Malenković G.**, Miladinov-Mikov M., Bjelobrck Kolarov I., Velaga M., Ivković-Kapicl T : Epidemiological characteristics of malignant ovarian tumors in Vojvodina, *Journal of BUON (Balcan Union of Oncology) Atina- Grece*, 2011, No 16, pp. 722-726 (M23)
- Dugandžija T, Miladinov-Mikov M, Rajcevic S, Kacavenda D, **Malenković G.**, Ristic M. Information Sources for Serbian Women on Cervical Carcinoma Risk Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 13, 2012. Pp 2931-2934* (M23)
- Milosevic S, Bogavac M, **Malenkovic G.**, Fabri M, Ruzic M, Dugandzija T. Visceral leishmaniasis as a cause of postpartum pyrexia - case report. *Central European Journal of Medicine*. In press. (M23)
- **Malenković G.**, Dugandžija T, Mandić A., Velaga M., Tešić O., Popović M. : Prikaz linearnog trenda obolevanja od ovarijalnog karcinoma u periodu od 2001 do 2008 godine na Institutu za Onkologiju Vojvodine, *Medicinski pregled (Med Pregl)*, 2010, ISSN 0025-8105 (M51)
- **Malenković G.**, Tešić O., Mandić A., Žikić D., Dugandžija T, Velaga M. : Informisanost ženske populacije uzrasta od 21 do 24 godine o značaju humanog papiloma virusa kao faktora rizika prekanceroznih i kanceroznih lezija grlića materice, *Medicina danas*, 2009, Vol. 8, No 7-9, pp. 255-260, ISSN 1451-124X (M52)
- Tešić O., Mandić A., Ninčić D., **Malenković G.**, Ivanov D., Gvozdenović Lj. : Analiza radikalnih operacija pacijentkinja obolelih od karcinoma grlića materice na Institutu za Onkologiju Vojvodine, *Medicina danas*, 2009, Vol. 8, No 10-12, pp. 307-313, ISSN 1451-124X (M52)
- Tomić S., **Malenković G.**, Popović- Petrović S. : Menadžment u zdravstvenoj nezi, *Medicina danas*, 2009, Vol. 8, No 7-9, pp. 289-292, ISSN 1451-124X (M52)
- Tešić O., Ivanov D., Gvozdenović Lj., **Malenković G.**, Mandić A. : Ileocekalna bolnost- dijagnosticko terapijske dileme kod pacijentkinja reproduktivnog perioda, *Medicina danas*, 2009, Vol. 8, No 10-12, pp. 299-306, ISSN 1451-124X (M52)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Закључке засноване на резултатима свог истраживања Асист. др Горан Маленковић је јасно и разложно саопштио у 10 тачака.

1. Показујући значајан потенцијал у детекцији примарног карцинома грлића материце, као и у детекцији метастаза у локорегионалним лимфним чворовима, интегрисани хибридни ПЕТ/ЦТ имиџинг, симултаном аквизицијом метаболичко/функционалних биомаркера и морфоанатомских показатеља, налази своје место у дијагностичкој обради болесница са карциномом грлића материце.
2. ПЕТ/ЦТ је показао високу специфичност у утврђивању непостојања примарног тумора и високу комплементарност са патохистолошким налазом, имплицирајући потенцијалну значајност примене ове методе у искључивању примарног тумора грлића материце, што је неопходно додатно верификовати на кохортном узорку у будућим студијама.
3. ПЕТ/ЦТ не демонстрира значајну предност у односу на досадашње препоруке за преоперативну дијагностичку евалуацију испитаница са раним стадијумом карцинома грлића материце, поготово у детекцији постојања примарног тумора димензија мањих од 7-10мм и у детекцији присуства микрометастаза у локорегионалним лимфним чворовима, због још увек ограничене просторне резолуције ове хибридне методе.
4. ПЕТ/ЦТ има бољу укупну дијагностичку вредност у детекцији метастатске инфилтрације лимфних чворова у односу на интраоперативну детекцију постојања лимфонодалних метастаза, засноване на основу процене величине лимфног чвора.
5. ПЕТ/ЦТ не показује значајну предност у процени инфилтрације параметрија у односу на досадашње препоруке за преоперативну дијагностичку евалуацију испитаница са карциномом грлића материце.
6. Иако је већ доказано да се тачност процене промера примарног тумора грлића материце утврђеног клиничким прегледом не разликује значајно у односу на додатне дијагностичке процедуре, наши резултати показују комплементарност налаза ПЕТ/ЦТ-а са клиничком проценом промера примарног тумора и интраоперативним налазом.
7. ПЕТ/ЦТ демонстрира статистички значајнију тачност у процени степена проширености основне болести, на основу добијених резултата статистички значајно мањег броја испитаница са прецењеним стадијумом болести, у односу на клиничко и интраоперативно утврђивање степена проширености основне болести, и поред изостанка статистички значајне разлике у односу на број испитаница са потцењеним стадијумом болести.
8. Стандардизована вредност преузимања радиофармака (СУВ) зависна је од хистолошког типа карцинома грлића материце, демонстрирајући највише вредности у планоцелуларном карциному а потом у лоше диферентованом тип Г3 карциному грлића материце, позитивно корелирајући са промером тумора, али уз слабу корелацију у односу на лимфоваскуларну инвазију, што је у сагласју са раније спроведеним истраживањима.
9. ПЕТ/ЦТ отвара могућност процене граничних СУВ вредности за предикцију постојања метастаза у лимфним чворовима и следствено издвајање болесница у групу са повишеним ризиком, омогућавајући модификацију модалитета лечења и индивидуализованији терапијски приступ у болесница са карциномом грлића материце.
10. Литературно доказана комплементарна улога ПЕТ/ЦТ-а и магнетно резонантног имиџинга (МРИ) у примарном одређивању стадијума карцинома грлића материце у контексту укупних резултата нашег истраживања, имплицира даљу потребу увођења софтверске фузије ове два дијагностичка модалитета, чијом се комбинацијом може очекивати постизање даље оптималније и тачније дијагностичке вредности у процени туморске агресивности и прогнозе исхода болести, до евентуалног коначног оправдања увођења хибридне ПЕТ/МРИ технологије у дневну клиничку праксу.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Резултати су графички и табеларно јасно и прегледно приказани.
Тумачење резултата је студиозно и детаљно уз поређења са резултатима других истраживања из ове области.
Интерпретација резултата је стручна и у складу са подацима најновије литературе.
Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из добијених резултата рада, што указује да кандидат добро познаје тематику дисертације.
Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Докторска дисертација кандидата Асист. др Горана Маленковића је у потпуности написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе:

Докторска дисертација кандидата Асист. др Горана Маленковића садржи све битне елементе, укључујући и све предиспозиције на темељу којих би се истраживање могло поновити..

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци:

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Асист. др Горана Маленковића на основу предочених резултата преставља вредан оригинални истраживачки допринос у дијагностичкој преоперативној обради болесница које болују од карцинома грлића материце.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања:

Комисија је чврсто утемељена у ставу да докторска дисертација кандидата Асист. др Горана Маленковића не садржи недостатке који су могли утицати на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене докторске дисертације и раније изречених изузетно позитивних оцена у битним садржајним и методолошким аспектима начињеног истраживања, комисија за оцену докторске дисертације предлаже да се докторска дисертација кандидата Асист. др Горана Маленковића под насловом „Значај хибридног дијагностичког имиџинга у преоперативној евалуацији карцинома грлића материце“ прихвати, а кандидату Асист. др Горану Маленковићу одобри одбрана.

Комисија за оцену докторске дисертације:

Доц. др сци. мед. Милица Живаљевић, доцент, председник комисије

Доц. др сци. мед. Јелка Рајовић, доцент, члан комисије

Проф. др сци. мед. Бранимир Гудурић, редовни професор-емеритус, члан комисије