

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 07.05.2015.

godine za ocen u doktorske disertacije pod nazivom

“Procena korisnosti transvaginalnog ultrazvuka u predvi anju histopatološkog nalaza endometrijumak od žena u perimenopauzi” kandidata Dr Sla ane Mihajlovi , odre enajekomisijausastavu:

1. Prof. dr Snežana Raki – Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
2. Doc.dr Aleksandar Juriši - Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
3. Prof. dr Slaviša Staniši – Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica.

Mentor za izradu doktorske disertacije je Prof. dr Mladenko Vasiljevi - Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

## REFERAT

### A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Procena korisnosti transvaginalnog ultrazvuka u predvi anju histopatološkog nalaza endometrijumak od žena u perimenopauzi“ sadrži 7 poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Metod i materijal, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija je napisana na 120 strana, a dokumentovana je sa 40 tabela i 32 grafikona. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 111 navoda iz inostrane i doma e literature.

**UVOD** se sastoji iz tri dela. U prvom delu uvoda kandidat opisuje perimenopauzu, simptome i znake klimakterijuma. U drugom delu opisani su gra a i vaskularizacija materice, tehnike ultrazvu nog pregleda materice sa posebnim osvrtom na transvaginalni ultrazvuk, obojeni Dopler i transvaginalni trodimenzionalni ultrazvuk. Opisane su i patološke promene na endometrijumukao što su endometrijalni polip, submukozni miom i hiperplazija endometrijumak i krvavljenja u perimenopauzi. U tre em delu opisane su maligne promene na endometrijumu kao što je karcinom endometriuma, njegova etiologija klini ka i histopatološka klasifikacija, dijagnostika, stadiranje i prognoza i na ini le enja.

**CILJEVI RADA** su jasno definisani i obuhvataju pre svega utvrđivanje koje su najčešće patološke promene na endometrijumu kod žena u perimenopauzi. Proceniti tačnost transvaginalnog ultrazvuka u proceni histopatološkog nalaza endometrijuma kod žena u perimenopauzi na osnovu komparacije sa histopatološkim nalazom materijala dobijenog frakcioniranom eksplorativnom kiretažom. Formirati skor na osnovu parametara koji se određuju prilikom ultrazvuknog pregleda i ispitati njegovu korisnost u praksi.

**MATERIJAL I METODE.** U ovom poglavlju jasno su opisane sve metode koje su korišćene u izradi ove disertacije.

Ispitivanje je predstavljalo prospektivnu studiju koja je bila izvedena na Ginekološko-akušerskoj klinici "Narodni Front" u Beogradu, u periodu od godinu dana. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 100 pacijentkinja u perimenopauzi kod kojih je nađena neka od promena na endometrijumu putem redovnog ultrazvuknog pregleda ili su pacijentkinje bile upućene na kliniku zbog neurednog krvavljenja iz uterusa. Sve pacijentkinje su bile podeljene po grupama prema ultrazvuknom nalazu: - hiperplazija endometrijuma bez prisutnog krvavljenja, - hiperplazija endometrijuma sa prisutnim krvavljenjem, - endometrijalni polip bez prisutnog krvavljenja iz uterusa, - endometrijalni polip sa prisutnim krvavljenjem iz uterusa, - sumnja na karcinom endometrijuma, - krvavljenje iz uterusa bez ultrazvukno dijagnostikovane hiperplazije endometrijuma ili polipa endometrijuma. Svaki ultrazvukni nalaz je bio opisan određenim parametrima koji su činili skor prema kome je procenjivano stanje endometrijuma. Parametri ultrazvuknog pregleda koji su posmatrani bili su: debljina i homogenost endometrijuma, volumen endometrijuma procenjen pomoću 3D ultrazvuka, granica endometrijuma sa miometrijumom i prokrvljenost endometrijuma. U ukupnom ultrazvuknom skoru ako je broj bodova do 6 smatrano je da je promena benigna, a ako je skor preko 6 bodova da se radi o suspektnoj promeni na endometrijumu. Kod svih pacijentkinja sa ovim promenama na endometrijumu urađena je frakcionirana eksplorativna kiretaža i materijal histopatološki pregledan. Pre izvođenja intervencije u cilju isključivanja postojanja malignih promena na grlištu materice urađeni su citološki i kolposkopski pregled. Rezultati ultrazvuknog pregleda su upoređeni sa rezultatima histopatološkog nalaza frakcionirane eksplorativne kiretaže. Dobijeni podaci su statistički obrađeni korišćenjem t-testa,  $X^2$  testa i analizom varijansi. Na osnovu dobijenih rezultata procenjeno je da li ultrazvukni skor može biti pouzdan na kliniku za procenu o potrebi izvođenja eksplorativne kiretaže. Dobijeni rezultati su upoređeni sa rezultatima domaćih i stranih autora i na osnovu toga doneseni su određeni zaključci.

**REZULTATI** suprikazani u vidu 72 priloga tj. 40 tabela i 32 grafikona, uz proračun teksta koji sadrži u potpunosti odgovarajući prilog.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao sve dobijene rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji imaju isti naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su u potpunosti u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 111 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija koje su citirane vankuverskim stolom.

## **B. Opis postignutih rezultata**

Rezultati ovog doktorskog disertacijskog rada podijeljeni su u pet celina. U prvom delu istraživanja su obrađeni podaci iz anamneze ispitivanih pacijentkinja kao što su životna doba, ranije trudnoće, porođaji i pobađaji, menarha, karakteristike menstrualnog ciklusa i postojanje komorbiditeta kod ispitivanih pacijentkinja. U drugom delu istraživanja obrađeni su klinički slučajevi endometrijske hiperplazije i endometrijske adenomioze, polipoidne endometrijske hiperplazije, krvavljene endometrijske adenomioze i endometrijske adenokarcinome. Zatim su obrađeni ultrazvučni parametri endometrijske hiperplazije i endometrijske adenomioze kao i postojanje i linearnost krvavljene endometrijske hiperplazije u odnosu na debljinu endometrijske hiperplazije. Određeni su i ehogeni karakteristike endometrijske hiperplazije i granice endometrijske hiperplazije prema miometriju u pacijentkinja s prisutnim krvavljem i endometrijske adenomioze u onih bez prisutnog krvavljenja i endometrijske adenomioze. Primenom bojenog Doplera određeno je prisustvo bojenih signala u endometriju, kao i indeks rezistencije u krvnom protoku u endometriju. Trodimenzionalni ultrazvuk određuje volumen endometrijske hiperplazije i endometrijske adenomioze. Ukupan ultrazvučni skor iznosio je 13 bodova. Određena je i distribucija ultrazvučnog skora u odnosu na pojedine patološke promene endometrijske hiperplazije i endometrijske adenomioze. U trećem delu istraživanja analizirani su pojedini patohistološki nalazi dobijeni eksplorativnom kiretažom i mešovito su upoređeni rezultati ultrazvučnog pregleda i dobijenog skora pojedinih histopatoloških promena endometrijske hiperplazije i endometrijske adenomioze. U četvrtom delu istraživanja određena je korelacija faktor rizika i drugih karakteristika histopatoloških nalaza, zatim korelacija histopatoloških nalaza i kliničkih dijagnoza, korelacija histopatoloških nalaza i ultrazvučnih karakteristika endometrijske hiperplazije i endometrijske adenomioze. U petom delu ispitivanja obrađeni su karakteristike svake primenjene dijagnostičke metode u postavljajući dijagnoze svake od pojedinih patoloških promena endometrijske hiperplazije i endometrijske adenomioze.

Što se tiče životne dobi pacijentkinja u ispitivanoj grupi statistički najčešće su bile zastupljene pacijentkinje životne dobi preko 52 godine. U odnosu na ranije trudnoće najčešće su bile zastupljene pacijentkinje koje su ranije imale porođaje ili spontane pobađaje. Pojava menarhe u pacijentkinja ispitivane grupe najčešće je bila u 12. godini života. Najveći broj pacijentkinja, 69% imao je neredovne menstrualne cikluse što je statistički značajna razlika u odnosu na pacijentkinje sa urednim menstrualnim ciklusima. Oko 81% pacijentkinja imao je neko od stanja komorbiditeta, ali su najčešće bili zastupljeni pušenje, gojaznost, hipertenzija i najređe diabetes

mellitus. Naj eša indikacija za izvodenje frakcionirane eksplorativne kiretaže bila je hiperplazija endometrijuma, u 43% slučajeva a zatim endometrijalni polip u 37%, krvavljenje iz uterusa u 28% i sumnja na karcinom endometrijuma u 7% slučajeva. Kod 65% pacijentkinja sumnjalo se na benigne promene na endometrijumu. Od 7% pacijentkinja kod kojih su promene na endometrijumu ukazivale na karcinom endometrijuma, kod 4% je bilo prisutno krvavljenje iz uterusa. Oko 40% pacijentkinja imalo je ultrazvučno izmerenu debljinu endometrijuma preko 8mm, 23% pacijentkinja imalo je debljinu endometrijuma manju od 5mm, a 37% pacijentkinja imalo je debljinu endometrijuma od 5-8mm. Hiperehogen endometrijum imalo je 54% pacijentkinja, a hipoehogen 19% pacijentkinja, dok su normalne ehogene karakteristike endometrijuma zabeležene u 27% pacijentkinja. U grupi pacijentkinja sa normalnom ehogeno u endometrijuma krvavljenje je bilo zastupljeno kod 59,3% pacijentkinja a kod onih sa hiperehogenim endometrijumom u 55,6% pacijentkinja. Granica endometrijuma i miometrijuma bila je kontinuirana kod 86% pacijentkinja dok je u 14% slučajeva ta granica bila diskontinuirana. Homogen izgled endometrijuma ultrazvukom je viđen kod 59% pacijentkinja, a nehomogen izgled endometrijuma imalo je 41% pacijentkinja. Ove razlike nisu statistički značajne. Krvavljenje iz uterusa je bilo prisutno u 47,5% pacijentkinja sa homogenim endometrijumom. Prisustvo obojenih Dopler signala u endometrijumu nije registrovano u 79% pacijentkinja. Krvavljenje iz uterusa bilo je prisutno u 53,2% pacijentkinja kod kojih nisu registrovani obojeni signali u endometrijumu. Indeks rezistencije u endometrijumu bio je veći od 0,4 kod 78% pacijentkinja, a manji od 0,4 u 22% pacijentkinja, što statistički značajne razlike. Kod 61% pacijentkinja volumen endometrijuma je bio veći od 13ml. U odnosu na ultrazvučni skor, 18% pacijentkinja je imalo ultrazvučni skor 6, a 15% pacijentkinja je imalo skor 7, dok je 14% pacijentkinja imalo ultrazvučni skor 8. Ultrazvučni skor između 10 i 13 imalo je 22% pacijentkinja. Najveći broj pacijentkinja je imao polip endometrijuma 35%, zatim atrofiju endometrijuma je imalo 23% pacijentkinja, a karcinom endometrijuma 21% pacijentkinja. Hiperplazija endometrijuma je dijagnostikovana u 14% pacijentkinja, miom u 4%, dok u 18% pacijentkinja nisu nađene patološke promene na endometrijumu. Ako se posmatraju kliničke dijagnoze i patohistološki nalazi onda postoji visoka korelacijska povezanost kliničkih dijagnoza i patohistoloških nalaza. Patohistološki nalaz malignih promena na endometrijumu pokazuje visoku statistički značajnu korelacijsku povezanost sa 6-7 posmatranih ultrazvučnih karakteristika a koje su elementi za formiranje ultrazvučnog skora.

### **C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature**

Na osnovu rezultata doktorske disertacije i prethodno objavljenih rezultata istraživača izuzajključno kod pacijentkinja sa patološkim promenama endometrijuma ultrasonografskim pregledom se obično konstatuje zadebljanje endometrijuma. Drugi istraživači i konstatuju da je mogućnost pronalaska patoloških promena endometrijuma u postmenopauzi mala ukoliko je njena sonografska debljina ispod određene granice. Razni autori preporučuju granice vrednosti između 3 i 10mm. Ne postoje sonografski sigurno pouzdani kriterijumi za razlikovanje benignih i malignih

promena endometrijuma. Od benignih promena na endometrijumu naj če se vi aju polip i hiperplazija endometrijuma, kod kojih se ultrazvu no vi a zadebljali endometrijum homogenog izgleda. Kod atipne hiperplazije i endometrijalnog karcinoma vi a se zadebljali endometrijum nehomogenog izgleda. Da bi se verifikovale ultrazvukom vi ene promene u endometrijumu radi se frakcionirana eksplorativna kiretaža i histopatološki pregled uzetog materijala. Patohistološki nalaz karcinoma endometrijuma pokazuje visoko statisti ki zna ajnu korelacijsku povezanost sa formitranim ultrazvu nim skorom. Hiperplazija endometrijuma pokazuje zna ajnu korelacijsku povezanost sa homogenoš u i debljinom endometrijuma, a posebno, hiperplazija sa atipijom i sa prisustvom obojenih siganala u endometrijumu. Endometrijalni polip pokazuje zna ajnu statisti ku povezanost sa volumenom i ultrazvu no vi enim ehogenim karakteristikama endometrijuma. Atrofija endometrijuma i histopatološki nalaz bez patoloških promena pokazuju inverznu korelacijsku povezanost sa ve inom ultrazvu nih karakteristika. Kod patoloških promena na endometrijumu ultrazvu ni skor se kretao od minimalnih 4 do maksimalnih 13 sa srednjom vrednosti od 7,7. Najve i broj pacijentkinja je imao polip endometrijuma, zatim su sledili pacijenti kod kojih je patohistološki na ena atrofija endometrijuma, a zatim karcinom endometrijuma, hiperplazija endometrijuma, karcinom endometrijuma i submukozni miom. Statisti kom obradom podataka na ena je visoko statisti ki zna ajna razlika distribucije prema ultrazvu nom skorom karakteristika endometrijuma.

#### **D. Objavljenirezultatikoji inedeoteze**

Objavljeniradovi:

1. Proro i M, Vasiljevi M, Tasi L, Brankovi S.: Successful pregnancy after uterovaginal anastomosis in patients with congenital atresia of cervix uteri. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2012;39:544-6.
2. Proro i M, Vasiljevi M, Tasi L, Džati O, Brankovi S.: The management of fusion of the labia minora pudendi in adult woman using a radiosurgical knife. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2013; 40:170-3.
3. Dimitrijevi D, Vasiljevi M, Anić R, Brankovi S. Comparison of hysterosonography and hysteroscopy for diagnosis perimenopausal bleeding. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2013; 40: 246-9.
4. Dimitrijevi D, Vasiljevi M, Anić R, Brankovi S, Ristić A, Dević A. Frequency of recurrence of endometriosis of the ovary in operated patients depending on the applied laparoscopic technique and postoperative suppressive therapy. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2014; CEOG/REF. In press.
5. Mihajlovic S, VasiljevicM, Jurisic A, Kisić Tepavcevic D, Dimitrijevic D, NejkovicL. Predictive value of transvaginal ultrasound score for detection of endometrial malignancy. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2015; CEOG/REF. In press

### **E. ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije)**

Rezultati ovog doktorske teze pokazuju da je transvaginalni ultrazvuk u kombinaciji sa obojenim dopplerom i 3D ultrazvukom dobra metoda za otkrivanje patoloških promena na endometriju kod žena u perimenopauzi, ali da ne postoje sigurni ultrazvučni znaci na osnovu kojih se može sa sigurnošću tvrditi da je neka promena na endometriju sigurno benigna odnosno maligna. Rezultati ove teze predstavljaju značajan doprinos nauci i struci. Oni će biti od pomoći i lekarima da kod jednog broja pacijentkinja sa patološkim promenama na endometriju, primenom ultrazvuka skoraj izbegnu frakcioniranu eksplorativnu kiretažu, a drugima će ukazati kod kojih je pacijentkinja sa ultrazvučno otkrivenim patološkim promenama na endometriju potrebno uraditi frakcioniranu eksplorativnu kiretažu u cilju patohistološke verifikacije.

### **PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija pod nazivom

“Procena korisnosti transvaginalnog ultrazvuka u predviđanju histopatološkog nalaza endometrijumak od žena u perimenopauzi”, kandidata dr Slađane Mihajlović, posvoma sadržaju uiformi, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, kao i precizno iznetim rezultatima rada, razložno diskutivno i dobro formulisanim zaključcima i spornjavasve kriterijuma u nagrađivanju.

Komisija sa zadovoljstvom predlaže da se u Medicinskoj fakulteta u Beogradu prihvati doktorska disertacija pod nazivom

“Procena korisnosti transvaginalnog ultrazvuka u predviđanju histopatološkog nalaza endometrijumak od žena u perimenopauzi”, kandidata dr Slađane Mihajlović i odobri javnu odbranu.

#### **Mentor:**

Prof. dr Mladenko Vasiljević

#### **Članovi Komisije:**

1. Prof. dr Snežana Rakić

2. Doc. Dr Aleksandar Jurišić

3. Prof. dr Slaviša Stanišić

Beograd, 04. 06. 2015.