

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.04.2022. godine, broj 11/V-2/3-, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje epidemioloških i kliničkih karakteristika urođenih anomalija lica i vrata u pedijatrijskoj populaciji“

kandidata dr Nemanje Rankovića, zaposlenog na Odeljenju plastične i rekonstruktivne hirurgije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“. Mentor je prof. dr Radoje Simić, a komentor je prof. dr Tatjana Pekmezović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Mila Stajević Popović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Aleksandar Vlahović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Radoica Jokić, profesor Medicinskog fakulteta 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 dr Nemanje Rankovića napisana je na ukupno 147 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati istraživanja, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela, pet grafikona i 26 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta su urođene anomalije i kada se mogu manifestovati. Opisani su učestalost, embriologija, klinička slika i način lečenja urođenih anomalija lica (rascepi usne i nepca, (epi)dermoidne ciste, nazalne dermoidne sinus ciste, preaurikularni sinusi, sinusi gornje i donje usne), prednje srednje linije vrata (medijalna cista, bronhogena cista, teratom,

rascep vrata) i anomalija izvan prednje srednje linije vrata (branhijalne i vaskularne anomalije).

Takođe, opisane su prednosti i nedostaci aspiracione biopsije („Fine needle aspiration biopsy – FNAB”), ističe se mali broj podataka u literaturi koji ukazuju na značaj aspiracione biopsije kao jedine preoperativne dijagnostičke metode kod dece i to uglavnom sa malim serijama i različitim rezultatima ispitivanja (od apsolutne preporuke do potpune nepouzdanosti primene ove metode).

Ciljevi rada su precizno definisani. Uključuju određivanje relativne učestalosti anomalija lica i vrata analizom dokumentacije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” i Ginekološko akušerske klinike „Narodni front” u Beogradu. Zatim, određivanje dijagnostičke vrednosti citološkog pregleda aspiriranog sadržaja, dobijenog putem aspiracione biopsije, u postavljanju tačne dijagnoze anomalija lica i vrata, kao i ispitivanje tačnosti postavljanja dijagnoze anomalija lica i vrata kliničkim pregledom, primenom vizualizacionih dijagnostičkih metoda, intraoperativnim i histopatološkim nalazom u poređenju sa konačnom dijagnozom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena na Odeljenju za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” u Beogradu u periodu od 10 godina, od 1.7.2009. godine do 30.6.2019. godine. U analizu je uključeno 1363 pacijenta sa urođenim anomalijama i 205 pacijenata sa stečenim oboljenjima, sveukupno 1568 pacijenata sa anomalijom lica i vrata. Podaci o pacijentima su uzeti iz njihovih istorija bolesti. U studiji su obrađene demografske karakteristike (pol, starost); uzrast kada je primećena anomalija (prenatalno dijagnostikovana, viđena na rođenju ili u kasnijem uzrastu); lokalizacija anomalije (lice, prednja i bočna strana vrata); konzistencija anomalije prilikom fizikalnog pregleda (meka, tvrda i umereno tvrda); laboratorijske analize koje su rađene kod dece (kompletna krvna slika i C reaktivni protein) kao i postojanje udruženih anomalija. Određivana je preciznost dijagnostičkih pregleda (ultrazvuk, magnetna rezonancija, kompjuterizovana tomografija, aspiraciona biopsija) prilikom postavljanja tačne preoperativne dijagnoze. Analizirani su nalazi aspiracione biopsije pre planirane operacije i upoređivani rezultati citološke analize sa histopatološkim nalazom ekscidiranog ili incidiranog tkiva. Poređene su prenatalna, uputna, klinička, preoperativna (radna), intraoperativna i histopatološka dijagnoza u odnosu na konačnu dijagnozu.

Ovu studiju je odobrila Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odluka broj - 1550/V -37). Radi mogućnosti obrade podataka pisani pristanak dobijen je od informisanog roditelja ili pacijenta ako su imali više od petnaest godina.

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 337 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije utvrđeno je podudaranje teksta od **2 %**. Ovaj stepen podudarnosti posledica je često citiranih rezultata iz poznatih publikacija, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, standardnih statističkih formulacija u obradi rezultata, opštih mesta i podataka kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije što je u skladu sa članom 9. Pravilnika („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Na osnovu tipa anomalije, 1568 pacijenata podeljeno je u dve osnovne grupe koje su uključivale decu sa kongenitalnim anomalijama (1363 pacijenta - 86,9 %) i decu sa stečenim oboljenjima (205 pacijenata - 13,1 %). Prenatalno su anomalije lica i vrata dijagnostikovane kod 58 fetusa.

Anomalije lica i vrata su najčešće bile lokalizovane na prednjoj srednjoj liniji vrata - 15,6 %, supraorbitalno (9,5 %) i u regiji donje polovine SCM mišića (9,3 %). Na licu je dijagnostikovano 1016 anomalija (64,8 %), većinu su činili orofacijalni rascepi (394). Anomalije lica su najčešće dijagnostikovane u periorbitalnoj regiji (16,1 %) i to supraorbitalno, (10,9 %) većinom (epi)dermoidna cista (79,3 %) i pilomatriksom (9 %). U nivou prednje strane vrata dijagnostikovane su 183 anomalije (11,7 %). i to najčešće medijalna (68,3 %) i (epi)dermoidna cista (25,5 %). Na bočnoj strani vrata lečeno je 369 anomalija (23,5 %) koje su se u 16,8 % slučajeva ispoljile u nivou gornje polovine SCM

mišića i to najčešće lateralna cista (38,7 %) i reaktivno ili granulomatozno izmenjen limfni čvor (27,4 %).

Preoperativni UZ pregled rađen je kod 82,1 % pacijenata. Sveukupno je UZ postavio tačnu dijagnozu u 58,7 % slučajeva, neodređenu u 27,4 %, dok je pogrešna dijagnoza postavljena u 13,8 % slučajeva. Udružene anomalije imao je 131 pacijent (8,4 %).

Aspiraciona biopsija primenjena je kod 82,1 % pacijenata sa urođenom cističnom anomalijom lica i vrata uključujući lateralne ciste vrata, limfatične, venske i mešovite vaskularne malformacije (ukupno 173 pacijenta). Senzitivnost aspiracione biopsije u dijagnostikovanju limfatičnih malformacija (LM) iznosila je 77,9 %, za lateralnu cistu 68,4 %, a u 35,9 % slučajeva nije bilo moguće postaviti tačnu dijagnozu samo na osnovu citologije.

Prilikom postavljanja uputne dijagnoze najveći procenat tačnosti (ne uključujući orofacijalne rascepe) bio je prilikom postavljanja dijagnoze hemangioma (69,1 %), potom sinusa porekla I ždrelnog luka (62,5 %), fistule porekla II ždrelnog luka (58,8 %), (epi)dermoidne ciste (55,2 %) i venske malformacije 54,5 %. Tačna klinička dijagnoza je u najvećem procentu postavljena pacijentima sa medijalnom cistom/fistulom/sinusom vrata (85,4 %), potom sa venskom malformacijom (84,8 %), hemangiomom (81,7 %), (epi)dermoidnom cistom (81,5 %) i LM (72,1 %). Dodatnom dijagnostikom je povećan procenat tačnosti preoperativne dijagnoze i to do 100 % za venske malformacije i hemangiome, 93,6 % za medijalne ciste/fistule/sinuse vrata, pilomatriksom (91,4 %), (epi)dermoidne ciste (91,1 %) i LM (89,4 %). Na osnovu intraoperativnog nalaza postignuta je tačnost dijagnostikovanja i to do 100 % za lateralnu cistu vrata, medijalnu cistu vrata i pilomatriksom, 98,1 % za LM, 97,4 % za (epi)dermoidnu cistu i 87,5 % za neurofibromatozu. Učinjena je revizija HP nalaza kod 6 prethodno postavljenih HP dijagnoza na osnovu dodatne dijagnostike od strane patologa.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prosečna gestacijska starost ploda, prilikom prenatalnog dijagnostikovanja cervikofacijalnih anomalija, iznosila je $23,9 \pm 4,3$ gestacione nedelje. U Eurofetus studiji (170800 fetusa), prosečna gestacijska starost ploda pri dijagnostikovanju anomalija iznosila je $25,8 \pm 7,5$ nedelja. Senzitivnost UZ u dijagnostikovanju rascepa usne sa ili bez rascepa nepca iznosila je 21,9 % (ne računajući izolovan rascep nepca), Autori iz Londona („Great Ormond Street Hospital”) navode prenatalnu UZ senzitivnost u dijagnostikovanju orofacijalnih rascepa od 57 % (Gillham JC. i saradnici 2009.), autori iz Mančestera UZ senzitivnost od 32,3 %

(Demircioglu M. i saradnici 2008.) a autori iz Bristolu UZ senzitivnost od 17,5 % (Shaikh D. i saradnici 2003.).

U nivou prednje strane vrata najčešće su dijagnostikovane medijalna (68,3 %) i (epi)dermoidna cista (25,5 %). Autori iz Čikaga (Tanphaichitr A. i saradnici 2012.) su u nivou prednje strane vrata u 61 % slučajeva dijagnostikovali medijalnu a u 30 % (epi)dermoidnu cistu; u studiji autori iz San Franciska 86 % dece imalo je medijalnu cistu, 4,5 % uvećan limfni čvor, dok su pojedinačno bile zastupljene ektopična štitasta žlezda, epidermoidna i dermoidna cista, kao i cista timusa sa po 2,3 % (Huoh KC. i saradnici 2012.); pacijenti autora Kepertis-a su u 55,9 % imali medijalnu a u 23,7 % (epi)dermoidnu cistu (Kepertis C. i saradnici 2015.).

Anomalije lica su najčešće dijagnostikovane u periorbitalnoj regiji (16,1 %) i to supraorbitalno (10,9 %), od kojih su većinu činile (epi)dermoidne ciste (79,3 %) i pilomatriksomi (9 %). Dermoidne ciste predstavljaju jednu od najčešće dijagnostikovanih anomalija lica i prema studijama drugih autora su velikom procentu lokalizovane u periorbitalnoj regiji gde predstavljaju oko 60 % - 70 % (epi)dermoidnih cista glave i vrata (Pryor SG. 2005.; Hills SE. i saradnici 2015.).

U aspiriranom sadržaju lateralnih cista dijagnostikovane su pločaste epitelne ćelije (100 %), neutrofilni granulociti (84,2 %), limfociti (63, 2 %), proteini (47,4 %) i eritrociti (26,3 %). U studiji autora Guldfred-a citološkim pregledom sadržaja lateralne ciste u 78 % slučajeva prisutne su epitelne ćelije, u 69 % polimorfonuklearne ćelije i makrofagi u 36 % slučajeva (Guldfred LA. i saradnici 2012.). Senzitivnost aspiracione biopsije iznosila je 68,4 %, za lateralne ciste dok je u studiji autora Begbie-a, sprovedenoj kod adulta, dokazana senzitivnost aspiracione biopsije od 75 % u dijagnostikovanju lateralne ciste (Begbie F. i saradnici 2015.), a u studiji autora Lee-a (deca i odrasli), aspiraciona biopsija je izvođena pod kontrolom kompjuterizovane tomografije i navodi se senzitivnost od 100 % (Lee DH. i saradnici 2018.).

U ambulantnim uslovima su na osnovu, anamneze, kliničkog pregleda i iskustva hirurga postavljene 42 različite dijagnoze. Najčešće su, ne računajući orofacijalne rascepe, postavljane dijagnoze: (epi)dermoidna cista (16,1 %), hemangiom (9,1 %) i uvećani limfni čvor (6,8 %). Kod 84,8 % dece je samo na osnovu anamneze i kliničkog nalaza postavljena tačna dijagnoza venske malformacije, hemangioma u 81,7 % slučajeva, (epi)dermoidne ciste u 81,5 % i LM u 72,1 % slučajeva. Kod pacijenata sa konačnom dijagnozom lateralne ciste vrata postavljana je tačna klinička dijagnoza u 64 % slučajeva. Prema rezultatima drugih

autora tačnost postavljene dijagnoze na osnovu anamneze i kliničkog pregleda anomalija vrata iznosila je: 100 % za medijalnu cistu i LM; 86,7 % za lateralnu cistu; 82,9 % za reaktivno uvećan limfni čvor i 66,7 % za pilomatriksom (Gov-Ari E. i saradnici 2015.).

Dodatnim dijagnostičkim metodama postavljeno je 45 različitih preoperativnih dijagnoza, a većinu su činile (epi)dermoidna cista (16,5 %) i hemangiom (11,2 %). Poređenjem preoperativne sa konačnom dijagnozom, dodatnom radiološkom dijagnostikom značajno je povećan procenat tačnosti preoperativne dijagnoze i to do 100 % za venske malformacije i hemangiome, dok je takođe nakon UZ značajno veći procenat tačnih dijagnoza anomalija perzistentnog duktusa tiroglosusa (93,6 %), pilomatriksoma (91,4 %), (epi)dermoidnih cista (91,1 %), LM (89,4 %) i lateralnih cista vrata (80 %). Drugi autori navode tačnost preoperativne dijagnoze od 95,5 % za medijalnu cistu; 92,3 % za LM; 71,4 % za lateralnu cistu; 50 % za pilomatriksom i 16,7 % za (epi)dermoidnu cistu (Gov-Ari E. i saradnici 2015.).

Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) UZ za medijalnu cistu iznosila je 91,2 % što je značajno bolje od vrednosti PPV dobijene u studijama bolnica u Saragosi (PPV 73 %), Filadelfiji (PPV 70,1%), Čikagu (PPV 66,1%), i Los Anđelesu (PPV 50%) (Tanphaichitr A. i saradnici 2012.; Gupta P. i saradnici 2001.; Sidell DR. i saradnici 2011.; Domínguez García C. i saradnici 2020.).

Tačnu uputnu dijagnozu lateralne ciste imalo je svega 20 % pacijenata. U ambulantnim uslovima je u 64 % slučajeva postavljena tačna preoperativna dijagnoza dok je nakon UZ pregleda taj procenat porastao na 80 %. U studiji autora iz Čikaga tačnost postavljene dijagnoze samo na osnovu kliničkog pregleda iznosila je 50 % - 60 %. Tačnost je porasla na 76 % primenom CT pregleda sa intravenskim kontrastom. Prema rezultatima studije autora iz Čikaga tačnost postavljanja dijagnoze lateralne ciste nakon primene CT-a iznosila je 95% (Schroeder JW. i saradnici 2007.).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Rankovic Nemanja, Todorovic Jovana, Simic Radoje. Clinical and ultrasound characteristics of pediatric lateral neck masses. PLoS One. 2021 May 12;16(5):e0251563. M22, IF: 3.240;

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje epidemioloških i kliničkih karakteristika urođenih anomalija lica i vrata u pedijatrijskoj populaciji“ dr Nemanje Rankovića predstavlja

originalni naučni doprinos u dijagnostikovanju i lečenju urođenih anomalija lica i vrata kod dece. Sveobuhvatna evaluacija procesa dijagnostikovanja urođenih anomalija lica i vrata u pedijatrijskoj populaciji, od prenatalnog pregleda do postavljanja konačne dijagnoze, omogućiće poboljšanje procesa postavljanja dijagnoze. Adekvatno postavljenom dijagnozom smanjiće se broj pacijenata sa komplikacijama koje su posledica kasno ili pogrešno postavljene dijagnoze pa samim tim i neadekvatnog lečenja oboljenja. Rezultati ovog istraživanja omogućiće standardizovan pristup u lečenju dece sa anomalijama lica i vrata. Ova disertacija predstavlja značajan pomak u definisanju dijagnostičkih algoritama kod dece sa kongenitalnim anomalijama lica i vrata u našoj sredini. Zajedno sa iskustvima lekara u drugim pedijatrijskim ustanovama ima i potencijalan preventivni značaj.

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, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nemanje Rankovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 13.5.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Mila Stajević Popović, predsednik

Doc. dr Aleksandar Vlahović

Prof. dr Radoica Jokić

Mentor:

Prof. dr Radoje Simić

Komentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović
