

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017.godine, broj 5940/11imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:„TOK I ISHOD LE ENJA PACIJENTKINJA SA ODMAKLIM STADIJUMOM MALIGNOG TUMORA JAJNIKA U REPUBLICI SRPSKOJ”kandidata dr Miroslava Popovi a, zaposlenog na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKC Republike Srpske u Banjoj Luci, kao lekar specijalista ginekologije i akušerstva i subspecijalista onkolog. Mentor disertacije je Prof. dr Mladenko Vasiljevi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Živko Periši , profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu,
2. Prof.dr Tatjana Pekmezovi ,profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu,
3. Doc.dr Branka an arevi aji , docent Medicinskog fakulteta, Univerzita u Banjoj Luci .

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Miroslava Popovića napisana je na 138 strana i podeljena je na sledeće poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 25 grafikona, 41 tabela i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** su prikazani svi aspekti karcinoma jajnika kao kompleksnog patološkog entiteta. Iznesena su aktuelna saznanja o etiologiji, patofiziologiji, dijagnostici i terapijskim modalitetima u lečenju karcinoma jajnika. Prikazani su bitni detalji hirurške anatomije jajnika, sa osvrtom na anatomiju male karlice i abdomena, regija koje su od posebnog značaja za hirurško lečenje karcinoma jajnika. Ukazano je na sve etiološke faktore koji mogu da izazovu ovarijalni karcinom, kao i na patofiziološke procese u toku razvoja ovarijalnog karcinoma. Prikazani su principi dijagnostičkih procedura, od kliničkog pregleda, preko radioloških i endoskopskih procedura. Zatim je ukazano na razvoj terapijskog pristupa u lečenju karcinoma jajnika, a posebno su prikazani i opisani principi hirurškog lečenja i postoperativnog praćenja.

Ciljevi rada su precizno definisani i sastoje se u određivanju najefikasnijeg pristupa u lečenju uznapredovalog karcinoma jajnika. Osnovni cilj je ispitivanje faktora koji utiču na tok i ishod lečenja pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom malignog tumora jajnika. Da bi se realizovao osnovni ukupni cilj postavljene su podciljevi disertacije: 1) ispitivanje faktora koji bi mogli uticati na preživljavanje pacijentkinja sa malignim ovarijalnim tumorom; 2. evaluacija preživljavanja pacijentkinja sa uznapredovalim malignim tumorom jajnika u odnosu na sprovedene dijagnostičke i terapijske procedure.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno na pacijentima le enim na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog Kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci u periodu od 01. januara 2009. do 31. decembra 2015. godinena osnovu odobrenja Etičke komisije navedne ustanove kao i Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Beogradu. Studijom su obuhvaćene sve pacijentkinje kod kojih je preoperativno dijagnostikovana promena na adneksama, a postoperativno patohistološki potvrđen maligni tumor jajnika u periodu istraživanja. Studija je obuhvatala 163 pacijentkinje sa odmaklim stadijumom karcinoma jajnika. Navedeni su uključujući i isključujući kriterijumi, prikazane su dijagnostičke i terapijske procedure, kao i procedure za postoperativno praćenje. U delu operativne procedure detaljno su opisane sve navedene hirurške tehnike koje su bile primenjivane tokom istraživanja. Na kraju je za svaku pacijentkinju sa odmaklim stadijumima karcinoma jajnika ispitano njeno preživljavanje u mesecima i u odnosu na uobičajene tačke preseka u onkologiji tj. od po 1, 3 i 5 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 132 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

5. REZULTATI

Studija je obuhvatala 163 pacijentkinje sa odmaklim stadijumom karcinoma jajnika. Životno doba pacijentkinja bilo je od 29 do 86 godina života. U proseku je do smrtnog ishoda kod ispitivanih pacijentkinja dolazilo za oko 29 meseci nakon operativnog lečenja. Na kraju prve postoperativne godine bilo je više pacijentkinja koje su bile žive od onih koje su preminule. S druge strane, na kraju treće i pete godine znatno više pacijentkinja su preminule zbog posledica karcinoma jajnika. Godine života pacijentkinja su bile negativno povezane sa ukupnim preživljavanjem mereno u mesecima, kao i preživljavanjem od 3 godine. Histopatološka dijagnoza nije bila povezana sa preživljavanjem, dok je FIGO stadijum korelirao negativno sa preživljavanjem pacijentkinja, kako ukupno, tako i po godinama. Tip operacije je tako e

negativno korelirao sa ukupnim preživljavanjem mereno u mesecima, kao i preživljavanjem od 1 i 5 godina. Ukupno preživljavanje u mesecima je bilo pozitivno povezano sa mesecima do reoperacije. Primena hemioterapije je pozitivno korelirala sa ukupnim preživljavanjem mereno u mesecima, kao i sa jednogodišnjim preživljavanjem. FIGO stadijum je bio pozitivno povezan i sa tipom operacije i brojem primenjenih hemioterapijskih ciklusa. Histopatološka dijagnoza je pozitivno korelirala sa tipom operacije, a negativno sa postojanjem reoperacije, kao i primenom hemioterapije, što ukazuje na to da su maligniteti iz grupe adenokarcinoma najčešće imali adekvatnu citoredukciju i najčešće primali adjuvantnu terapiju. Mlađe pacijentkinje su imale bolje trogodišnje preživljavanje od starijih žena. Pacijentkinje manjeg BMI su imale bolje preživljavanje na 3 i 5 godina od gojaznijih pacijentkinja, dok nije bilo značajnih razlika u jednogodišnjem preživljavanju vezano za BMI pacijentkinja. Ako je preoperativno promer tumora bio manji, bilo je bolje petogodišnje preživljavanje. Postojale su značajne razlike u jednogodišnjem preživljavanju vezano za postojanje ascitesa i bilateralnu pojavu tumorskih adneksalnih masa. Pored toga, ako promene nisu bile bilateralne, bolje je bilo i petogodišnje preživljavanje pacijentkinja. Značajne razlike u preživljavanju uočene su za sve preoperativno određivane nivoe tumorskih markera, kao i kategorije RMI. Rezultati ove studije ukazuju na parametre koji mogu koristiti za predikciju jednogodišnjeg, trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja u vidu značajnog modela prikazanog sledećim jednačinama.

$$\text{PREŽIVLJAVANJE 5 GODINA} = 3,322 - 0.866 \times \text{RMI} ,$$

$$\text{PREŽIVLJAVANJE 3 GODINA} = 1,413 - 0.240 \times \text{RMI} ,$$

$$\text{PREŽIVLJAVANJE 1 GODINU} = 7,146 - 1,563 \times \text{RMI} - 0,024 \times \text{ROMA} - 0.003 \times \text{PREOPERATIVNI CA 125}$$

Registrovan je konstantan pad u preživljavanju pacijentkinja, koji se naročito povećava nakon druge postoperativne godine, a kada su analizirani pojedinačni meseci značajno lošije preživljavanje nastupa posle 30 meseci. Pacijentkinje starije od 65 godina života su imale kraće i ukupno preživljavanje, koje je u proseku bilo kraće od dve postoperativne godine. Pacijentkinje su imale najbolje preživljavanje ako je na histopatološkoj analizi dijagnostikovani mucinozni i serozni adenokarcinom, a zatim borderline tumor, dok preživljavanje kod Krukenberg tumora skoro uopšte nije prelazilo godinu dana. Preživljavanje pacijentkinja sa stadijumom 4 nije prelazilo 40 meseci u najboljem slučaju, dok je u proseku ispod godinu dana. Nema značajnih razlika u dužini postoperativnog preživljavanja pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom FIGO stadijuma 3b i 3c. Kada je analizirano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u mesecima u odnosu na adekvatnost citoredukcije se jasno potvrđuje da je preživljavanje pacijentkinja najbolje kada je moguće uraditi trenutno prihvatljivi adekvatni operativni tretman koji podrazumeva totalnu hysterectomiju sa obostranom adnektomijom, totalnu omentektomiju, selektivnu limfadenektomiju, apendektomiju i peritonealna biopsiju. Nije bilo značajnih razlika u preživljavanju potpuno neoperabilnih tumora gde je računano samo stadiranje i kada su računani prošireni hirurški zahvati na crevima i drugim abdominalnim organima. Kada je neadekvatna operativna citoredukcija preživljavanje pacijentkinja je kraće i za više od godinu dana prema dobroj citoredukciji.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas je objavljeno više studija u kojima je istraživana uticaj kliničkih i patoloških faktora na preživljavanje pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom.

Rezultati nekih multicentričnih studija potvrđuju da dob, histološki tip tumora i FIGO stadij mogu uticati na vreme preživljavanja pacijentkinja sa invazivnim epitelnim karcinomom jajnika. (Cress RDI sar., 2015, Chan JK I sar., 2003., Schlumbrecht MP I sar., 2011., Previs R I sar. 2014)

Takođe, starost pacijentkinja u vreme dijagnoze, BMI, kao i pušenje značajno koreliraju sa preživljavanjem pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom. (Fu Y I sar., 2013, Winter WE I sar., 2007)

Histološki tip tumora, pokazao se u brojnim studijama kao značajan prognostički faktor za preživljavanje ovih pacijentkinja. (Malkasian G D I sar., 1975)

Rezultati ove studije su u korespondenciji sa ranijom studijom. Tokom ovog istraživanja obrađeno je 163 pacijentkinje obolele od uznapredovalog karcinoma jajnika a najzastupljeniji je bio serozni adenokarcinom jajnika i u proseku do smrtnog ishoda dolazilo je za oko 29 meseci nakon operativnog lečenja. U ovom istraživanju dokazano je da životna doba moguće su kratitip preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom jajnika. Vrednosti BMI negativno su korelirale sa ukupnim preživljavanjem kao i preživljavanjem od 3 godine, a FIGO stadij takođe je negativno korelirao sa preživljavanjem pacijentkinja. Preživljavanje sa stadijumom IV nije prelazilo 40 meseci u najboljem slučaju, dok je u proseku ispod godinu dana. Rezultati ove studije su u skladu sa objavljenim rezultatima drugih autora. (Marchetti C., 2017)

Preoperativni nivo tumorskih markera Ca-125, HE 4, ROMA i REMI su značajan prognostički faktor u preživljavanju pacijentkinja sa III i IV FIGO stadijem. (Nassir M. I sar., 2016, Morales-Vásquez I sar., 2016)

Slične rezultate dobijene su i u ovoj studiji gdje su uočene značajne razlike u preživljavanju za sve preoperativno određivane nivoe tumorskih markera, kao i kategorije RMI i ROMA indeksa. Jedna velika randomizirana studija Nicka i saradnika iz 2015. godine pokazala je da R0 resekcija (bez makroskopski vidljive bolesti) ima najduže preživljavanje, 64 meseca nasuprot 29 meseci kod optimalne citoredukcije (rezidualni tumor manji od 1 cm). (Nick AM., I sar. 2015)

U ovom istraživanju, tip operacije je takođe negativno korelirao sa ukupnim preživljavanjem mereno u mesecima, kao i preživljavanjem od 1 i 5 godina. Kada je bilo moguće uraditi operativniju citoreduktivnu operaciju, bilo je bolje preživljavanje od 3 i 5 godina. Velika metaanaliza Bristow i saradnika iz 2002. godine pokazala je povezanost između citoredukcije i ukupnog preživljavanja pacijentkinja, a veličina

rezidualnog tumora identifikovana je kao samostalan prediktor ukupnog preživljavanja, gdje je petogodišnje preživljavanje pacijentkinja bez rezidualnog tumora je bilo 60% u odnosu na pacijentkinje sa rezidualnim tumorom 0,1-1 cm 35% i 1-2 cm manje od 20%. (Bristow RE., I sar. 2002) Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa ovim istraživanjem i potvrđuju da je preživljavanje pacijentkinja najbolje kada je moguće urađeno preoperativno. Također, prema ovim rezultatima nema značajnih razlika u preživljavanju potpunoneoperabilnih tumora gdje je rano samostalno liječenje i kada su prošireni hirurški zahvati na crevima i drugim abdominalnim organima. Kada je neadekvatna operativna citoredukcija preživljavanje pacijentkinja je kraće zavisno od godinu dana prethodne citoredukcije. Rezultati objavljeni u ovoj disertaciji u skladu su sa rezultatima drugih autora. (Romanidis K., I sar. 2014, Horowitz NS., I sar. 2015, Martín-Cameán M., I sar. 2016)

D) Objavljeni radovi koji čine dio doktorske disertacije

1. **Miroslav Popovic**^{1,2}, Milan Terzic^{3,4}, Jelena Dotlic^{3,4}, Arnela Ceric-Banicevic^{1,2}
“EVALUATION OF CLINICAL CHARACTERISTICS LINKED WITH THE SURVIVAL OF ADVANCED STAGE OVARIAN CARCINOMA PATIENTS“
Rad prihvaćen za objavljivanje u J-BUON, Vol. 22, No 4, 2017.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Tok i ishodi liječenja pacijentkinja sa odmaklim stadijumom malignog tumora jajnika**“ dr. Miroslava Popovića predstavlja originalni naučni doprinos dajući i aktuelne smernice u liječenju karcinoma jajnika. Rezultati ove studije predstavljaju osnovu za definisanje strategije namijenjene poboljšanju dosadašnjeg tretmana i definisanju optimalnih dijagnostičkih i terapijskih pristupa koji bi povećali preživljavanje pacijentkinja sa uznapredovalim malignim epitelnim tumorom jajnika, naročito u našoj sredini, tim pre što u Republici Srpskoj ovo istraživanje do sada nije bilo sprovedeno. Pored toga, preživljavanje pacijentkinja sa malignim ovarijalnim tumorom do sada nije sistematski istraživano u našoj sredini, pa bi predložena studija trebala da

pruži osnovne informacije vezane i za ovaj veoma važan podatak. Tako e, rezultati ovog rada mogli bi poslužiti u izradi algoritmova postupaka kod ovarijalnog kancera koji do sada nisu postojali u Republici Srpskoj.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Miroslava Popovi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.05.2017.

lanovi Komisije:

Prof. dr Živko Periši Prof. dr Mladenko Vasiljevi

Prof. dr Tatjana Pekmezovi

Mentor:

Doc.dr Branka an arevi aji
