

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„KLINI KO PATOLOŠKA STUDIJA RANIH STADIJUMA KARCINOMA
GRLI A MATERICE“

kandidata dr Borisa Vraneša, zaposlenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Klini ki centar Srbije, u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vesna Kesi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Rajka Argirovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandar Stefanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slavica Kneževi -Ušaj, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Borisa Vraneša napisana je na ukupno 107 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 41 tabela,6 grafikona i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je prikazana incidenca i epidemiologija, kao i patogeneza HPV infekcije kao uzročnika karcinoma grlišta. U okviru prevencije objašnjene su metode primarne prevencije (HPV vakcina) i sekundarne prevencije (citološki pregled po Papanicolaou i kolposkopska detekcija). Dijagnostika karcinoma grlišta materice detaljno je objašnjena kroz utvrđivanje stadijuma prema FIGO klasifikaciji, a dat je i prikaz pomoćnih neinvazivnih dijagnostičkih metoda kao što su limfangiografija, kompjuterska tomografija (CT), ultrazvuk, magnetna rezonanca (MRI), pozitron elektronska tomografija (PET), i fine needle aspiration cytology (FNA). U uvodu je takođe dat prikaz različitih oblika širenja karcinoma grlišta materice i pristupa u lečenje.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja uestalosti metastatskih promena u limfnim nodusima parametrija, određivanja međusobne relacije metastatskih promena u parametriju sa metastazama u pelvičnim limfnim nodusima, kao i utvrđivanja povezanosti tumorske zapremine i limfovaskularne invazije sa metastazama u parametriju i pelvisnim nodusima i utvrđivanja histoloških prognostičkih faktora kod tumora malog prenika (< 20 mm) gde je utvrđeno zahvaćanje parametrija.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kohortnoj studiji koja je uključivala sve pacijentkinje, hirurški lečene radikalnom histerektomijom sa pelvičnom limfonodektomijom, u stadijumima bolesti FIGO Ia-IIa u periodu 1995-2001. Analizom originalnih patoloških izveštaja izvršena je klasifikacija pacijentkinja prema patološkom tipu maligniteta, stepenu diferencijacije tumora, prisustvu metastaza u limfnim nodusima parametrija i pelvičnim limfnim nodusima prenika tumora i tumorskoj zapremini. Pacijentkinje su podeljene u grupu onih gde ukupne najveće dimenzije tumora ne prelaze 20 mm, i one sa većim prenikom tumora i posledično većom tumorskom zapreminom. Analizirana je povezanost histološkog tipa tumora, diferencijacije, dubine invazije, prenika tumora, tumor volumena sa metastatskim širenjem u limfne noduse parametrija i karlice. U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

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 257 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Dobijeni rezultati su pokazali da je veća zapremina tumora direktno povezana sa povećanom učestalošću u pelvi nimalnih metastaza i širenja u parametrijum u svim FIGO stadijumima tumorske bolesti. Dubina tumorske invazije u srednju i duboku trećinu cervikalne strome direktno je povezana sa povećanom učestalošću u pelvi nimalnih metastaza i širenja u parametrijum u svim stadijumima tumorske bolesti uključujući i tumore malog dijametara. Zahvatanje limfovaskularnih prostora direktno je povezano sa povećanom učestalošću u pelvi nimalnih metastaza i širenja u parametrijum u svim FIGO stadijumima tumorske bolesti. Najvažniji prognostički faktori za metastatsko širenje u parametrijum i pelvi nimalne limfne noduse su dubina tumorske invazije i zahvaćenost LV prostora. Mikroinvazivni karcinom u FIGO stadijumu IA1 ne pokazuje metastatsko širenje u parametrijum i pelvi nimalne limfne noduse dok stadijum IA2 pokazuje metastatsko širenje u pelvi nimalne limfne noduse u malom broju slučajeva, ali ne i u parametrijum. Tumori u FIGO stadijumu IB1 sa tumorskim dijametrom koji ne prelazi 20 mm pokazali su metastatsko širenje u pelvi nimalne limfne noduse na nivou učestalosti registrovane u FIGO stadijumu IA2. Zahvaćenost parametrijuma u FIGO stadijumu IB1 sa tumorskim dijametrom koji ne prelazi 20 mm u odsustvu pelvi nimalnih metastaza je veoma niska i značajno je povezana sa povećanom dubinom invazije tumora u stromu grlišta materice kao i sa prisustvom invazije LV prostora. Tumori u FIGO stadijumu IB1 sa dijametrom većim od 20 mm pokazuju značajno veću metastatsko širenje u pelvi nimalne limfne noduse i zahvatanje parametrijuma kod pacijentkinja sa negativnim pelvi nimalnim limfnim nodusima u poređenju sa tumorima dijametra manjeg od 20 mm. Niska stopa zahvaćenosti parametrijuma kod FIGO stadijum IB1 tumora dijametra manjeg od 20 mm i u slučajevima površinske invazije strome bez LVSI omogućava prezervaciju parametrijuma prilikom hirurške procedure i time smanjenju stope perioperativnog morbiditeta. U slučaju pacijentkinja kod kojih se planira očuvanje fertiliteta konizacija/amputacija grlišta, uz primenu pelvi nimalne limfonodektomije može biti adekvatna zamena za radikalnu trahelektomiju, uz značajno niži perioperativni morbiditet. Pacijentkinje moraju biti upoznate sa mogućim rizikom od 0.5% za postojanje metastatskog širenja u parametrijum u ovakvim slučajevima. Ukazuje se potreba za razdvajanjem klasifikacije tumora u FIGO stadijumu IB1 na one koji su dijametra manjeg od 20 mm i većih, jer tumori manjeg dijametra pokazuju ponašanje slično grupi mikroinvazivnih tumora u FIGO stadijumu IA2.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Karcinom grli a spada u grupu preventabilnih bolesti od koje u svetu godišnje umre blizu 300,000 žena. Ve ina pacijentkinja sa smrtnim ishodom je iz nerazvijenih zemalja i zemalja u razvoju zbog neadekvatno organizovanog skrininga. Povezanost karcinoma grli a sa HP virusima, kao i razvoj vakcine za visoko rizi ne podtipove je uz Papanicolaou citološki pregled novi preventivni front koji treba da uti e na smanjenje stope oboljevanja i smrtnosti od ove bolesti. U zemljama sa visokom stopom oboljevanja le enje karcinoma grli a predstavlja veliki izazov gde hirurško le enje ima veliki zna aj. Modaliteti hirurškog kao i kombinovanog hiruškog-citostaskog-radioterapijskog le enja se sa napredovanjem tehnologije i razumevanja same bolesti zna ajno menjaju poslednjih godina.

Morbiditet vezan za izvo enje radikalne histerektomije u analizi Samlala 1996., isti e zna ajne faktore kao što su duboka venska tromboza (DVT), febrilna stanja, limfociste i ileus, atoniju mokra ne beške, limfedeme i seksualnu disfunkciju. Hacker 2013. su u nešto skorijoj studiji prijavili sli na procenat komplikacija.

Ova studija analizira modifikacije hirurškog le enja u smislu smanjene radikalnosti uz zadržavanje visokog stepena sigurnosti na tumorima manjeg dijametra.

Podaci dostupni u literaturi su u saglasnosti sa rezultatima ove studije (Mestwerdt 1947, Creasman 1985, Van Nagel 1983, Simon 1986, Ostor 1993, Elliot 2000, Roman 1997, Takeshima 1999, Lee 2007, Costa 2009, Yahata 2010, Baalbergen 2011). Pojedini autori navode ak i zahva enost pelvi nih limfnih nodusa, recidive pa i smrtne ishode u le enju pacijentkinja sa stadijumom IA1 karcinoma grli a (Ostor 1993). Ono što se uo ava je da su studije koje navode nodalne metastaze i recidive, po tipu pregleda literature, i samim tim obra uju i pojedina ne prikaze slu ajeva. U individualnim revizijama patohistologije sa pedantnim pregledom u seriji pacijentkinja ovakvi navodi se ne potvr uju (Costa 2009, Baalbergen 2011). U aktuelnoj studiji nije utvr eno metastatsko širenje tumora kao ni recidivi i smrtni ishodi u stadijumu IA1.

U FIGO stadijumu IA2 le eno je 19 pacijentkinja. Kod 5.3% pacijentkinja utvr eno je metastatsko širenje u pelvi ne limfne noduse, dok zahvatanje parametrijuma tumorskom boleš u nije utvr eno. Jedna šestina (15.8%) pacijentkinja bile su u vreme le enja mla e od 40 godina. Sve tri pacijentkinje mogle su biti le ene i manje radikalnim pristupom, uz prezervaciju fertilitnosti. Podaci u literaturi ukazuju na minimalan rizik od pelvi nih nodalnih

metastaza (Devaja 2012, Roman 1997, Al Kalbani 2012, Smrkojl 2012, Dargent 1994). U literaturi nema podataka o zahvatanju parametrijuma kod tumora u FIGO stadijumu IA2 što je u saglasnosti sa rezultatima ove studije.

Posebno se izdvaja grupa malih tumora u FIGO IB1 stadijumu čiji dijametar ne prelazi 20 mm kod kojih širenje tumora, posebno u parametrijum u odsustvu pelvi nih nodalnih metastaza pokazuje nešto drugačije ponašanje.

Analizom morbiditeta vezanog za radikalnu histerektomiju pojedini autori su razmatrali opravdanost uklanjanja parametrijuma (parametrektomija) kod tumora manjeg dijametra (Covens 2002, Kinney 1995, Hoffman 2004, Magrina 1999, Yang 1999, Stageman 2007).

Sve je veći broj saopštenja koja ukazuju na nepotrebnu hirurušku agresivnost i radikalnost lečenja, posebno u grupi pacijentkinja sa tumorima čiji dijametar ne prelazi 20 mm (Kesic 2006, Kinney 1995, Horn 2014, Wright 2007). Skoro 85% pacijentkinja u FIGO stadijumu IB1 ima negativne pelvične noduse (Benedetti Panici 1996). Kod tumora dijametra manjeg od 20 mm ova učestalost je značajno manja (Horn 2014).

Ova studija je utvrdila prisustvo metastatskih pelvičnih limfnih nodusa kod 5.4% pacijentkinja sa tumorima grlišta u FIGO stadijumu I koji su manjeg dijametra (<20 mm). Kod 5/12 pacijentkinja utvrđena je zahvaćenost parametrijuma tumorskim ćelijama. Kod tri pacijentkinje utvrđena je zahvaćenost parametrijuma u odsustvu pelvičnih metastaza, kod dve od navedene 3 pacijentkinje parametrijum je bio zahvaćen u odsustvu LVSI.

Rizik za recidiv u ovoj kohorti pacijentkinja sa generalno niskim rizikom bio je 0.9 % sa prosečnom dužinom praćenja od 19 meseci. U oba slučaja radilo se o pacijentkinjama sa primarno pozitivnim pelvičnim limfnim nodusima, a recidivi su utvrđeni kao udaljene metastaze. Nisu utvrđeni recidivi kod pacijentkinja sa prisutnim parametrijalnim širenjem i negativnim pelvičnim limfnim nodusima, ali su sve pacijentkinje iz ove grupe adjuvantno lečene zračnom terapijom, a širenje u parametrijum ne bi bilo utvrđeno da pacijentkinje inicijalno nisu lečene radikalnom histerektomijom.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Vranes B, Milenkovic S, Radojevic M, Soldatovic I, Kesic V. Risk of Parametrial Spread in Small Stage I Cervical Carcinoma: Pathology Review of 223 Cases With a Tumor Diameter of 20 mm or Less. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Feb;26(2):416-21. doi: 10.1097/IGC.0000000000000604.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „KLINI KO PATOLOŠKA STUDIJA RANIH STADIJUMA KARCINOMA GRLI A MATERICE“ dr Borisa Vraneša, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uestalosti metastatskih promena u limfnim nodusima parametrijuma kod pacijentkinja leenih zbog karcinoma grli a materice kod mikroinvazivnih tumora, tumora pre nika do 20 mm, i tumora pre nika ve eg od 20 mm., kao i odreivanju me usobne relacije metastatskih promena u parametrijumu sa metastazama u pelvi nim limfnim nodusima.

Zna ajno je i utvrivanje povezanosti tumorske zapremine i limfovaskularne invazije sa metastazama u parametrijumu i pelvi nim nodusima, i utvrivanje histoloških prognostičkih faktora kod tumora malog pre nika (< 20 mm) gde je utvr eno zahvatanje parametrijuma.

Ova doktorska disertacija je ura ena 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 sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Borisa Vraneša i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 24.06.2016.

lanovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Rajka Argirovi Prof. dr Vesna Kesi

Prof. dr Aleksandar Stefanovi

Prof. dr Slavica Kneževi -Ušaj
