

ПРИМЉЕНО: 11.04.2017			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
01	4828		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 08.02.2017. године, одлуком бр. IV-03-133/23, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата **Весне Пауновић** под називом:

“Преоперативна предикција оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим карциномом јајника и јајовода”

у следећем саставу:

1. **доц. др Александра Димитријевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **проф. др Владимир Пажин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. **проф. др Нела Ђоновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена са медицинском екологијом, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Весне Пауновић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Весне Пауновић „**Преоперативна предикција оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим карциномом јајника и јајовода**”, урађена под менторством Проф. др Зорана Протрке, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, представља оригиналну научну студију која се бави анализом преоперативних граничних вредности туморских маркера Ca125 и HE4 за извођење оптималне циторедуктивне хируршке терапије код жена са одмаклим карциномом јајника и јајовода и осталим факторима који могу да утичу на успешност хируршког лечења.

Проблем у постављању ране дијагнозе представља недостатак специфичних симптома за ову болест. Посебно неповољан фактор у лечењу представља чињеница да се карцином јајника и/или јајовода открива веома касно, у моменту када је болест већ узнапредовала и када су мање шансе за успешније лечење ових пацијенткиња. Свега 30% пацијенткиња има дијагностиковану болест у првом стадијуму када су и могућности за излечење веће, а самим тим и повољнија прогноза болест. Неприметан и тих раст оваријалних тумора, неприступачност оваријума при физикалном прегледу резултира високим стадијумима болести у моменту постављања дијагнозе, најчешће III и IV стадијум.

Крајња дијагноза карцинома јајника и/или јајовода заснована је на патохистолошкој потврди малигнитета ткивних узорака добијених путем лапаратомије или лапараскопије. Класификација стадијума болести на основу проширености врши се према FIGO (Federation International Gynaecology and Obstetrics) класификацији тек након лапаратомије и хируршке експлорације абдоминалних органа мале карлице, уз патохистолошку верификацију као и резултат цитоанализе асцитне течности или перитонеалног лавата. Прогноза болести зависи директно од стадијума болест, при чему се користе различити терапијски модалитети. Петогодишње преживљавање пацијенткиња у првом стадијуму износи приближно 85% у случајевима када је болест ограничена искључиво на јајнике,

55% када је тумор проширен на малу карлицу, 14% када су захваћени други абдоминални органи и 4% код оних пацијенткиња код којих постоји дисеминована болест уз присуство удаљених метастаза.

Циторедуктивна хирургија је златни стандард у лечењу узнапредовалог карцинома јајника и има за циљ уклањање сваког макроскопски видљивог туморског огњишта, где је проценат петогодишњег преживљавања за ове пацијенткиње 80% (2). Због свега наведеног од изузетног клиничког значаја је постојање одређених алгоритама или процедура, које би гинекологу који се бави онколошком хирургијом омогућиле предикцију оптималне или субоптималне циторедуктивне терапије.

Скрининг биохемијским биомаркерима има за циљ постављање дијагнозе карцинома оваријума и/или јајовода у најранијем могућем стадијуму што представља најважнији могући моменат у преживљавању ове болести.

Ова студија је показала да су значајни предиктори (не) могућности извођења оптималне циторедукције старост, HE4, CA125, FIGO стадијум, количина асцита, хистолошки градус, лимфаденектомија и РН лимфних жлезда. Предиктори разлике између посматраних група испитаница са различитим оперативним лечењем епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода су се HE4, CA125, количина асцита и лимфаденектомија.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed”, „Medline”, „KOBSON”, „SCIndeks”, помоћу следећих кључних речи: *тумори јајника и јајовода, терапија малигних тумора јајника, циторедуктивна хируршка терапија, туморски биохемијски маркери, Ca125, HE4*, није пронађена студија која се бавила таквим испитивањем у нашој земљи.

Студија која је предмет ове дисертације је до сада прва која је обухватила популацију жена оперисаних у двогодишњем периоду од карцинома јајника (2015-2016. године), FIGO стадијума III или IV, у Клиникама за гинекологију и акушерство КЦ Крагујевац и Народни фронт.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата кандидата Весне Пауновић „**Преоперативна предикција оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим карциномом јајника и јајовода**” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Весна Пауновић, рођена 12.09.1965.године у Кладову. Запослена у гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт“ од 1986.године. Факултет за менаџмент у здравству завршила 2007. године. Године 2009. уписане докторске академске студије на Медицинском факултету универзитета Крагујевац у Крагујевцу, смер превентивна медицина, положен усмени докторски испит са оценом 10. Сарадник у настави у Високој здравственој школи струковних студија у Београду од 2013.год.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у радовима објављеним у часописима индексираном на SCI листи, чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

Paunović V, Konević S, Paunović T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low- and high-grade lesions of the cervix. JBUON 2016; 21: 659-65. **M23**

Paunović V, Protrka Z, Ardalić D, Paunović T. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting of optimal cytoreductive therapy in patients with advanced ovarian cancer. J BUON, 2017; 22(1): 29-33. **M23**

Vasiljević S, **Paunović V**, Konević S. The importance of quality control in the implementation of breast cancer screening program in the health center Zemun. J BUON. 2016; 21: 42-5.

Paunović V, Paunović T, Konević S, Vasiljević S. HPV tipovi 16/18 u korelaciji sa kolposkopijom, citologijom, histopatologijom i najčešćim faktorima rizika u nastanku L-SIL i H-SIL intraepitelnih lezija. *Materia Medica* 2013; 29(1): 797- 804. **M52**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Урађено истраживање, циљеви и примењена методологија су у потпуности у складу са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације.

Докторска дисертација је написана на 89 страна, садржи следећа поглавља: Увод, Хипотеза и Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 17 табела, и 15 графикана. У поглављу „Литература” цитирано је 134 библиографских јединица.

У **УВОДНОМ ДЕЛУ** су описане актуелне дефиниције, инциденција, особености, етиологија, превенција, скрининг, дијагностика, одређивање стадијума болести, терапија малигнух тумора јајника, преживљавање и прогноза болести.

У делу **ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** описани су главни циљеви и хипотеза истраживања. Главни циљеви истраживања су били: Утврдити постојање граничних преоперативних серумских концентрација туморских маркера СА125 и НЕ4, које би у највећем броју случајева представљале предикцију оптималне примарне циторедуктивне хирургије код одмаклих стадијума епителијалног карцинома јајника и примарног карцинома јајовода.

Постављене су следеће хипотезе:

1. Постоји статистички значајна разлика у преоперативним серумским коинцентрацијама СА125 и НЕ4, између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведена оптимална циторедуктивна хируршка терапија, у односу на пацијенткиње код којих је спроведена субоптимална циторедуктивна хируршка терапија.

2. Постоје граничне преоперативне серумске вредности СА125 и НЕ4, испод којих, код статистички значајног броја пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и

примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, је могуће спровести оптимални циторедуктивни оперативни захват.

3. Између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват и оних са спроведеним субоптималним циторедуктивним захватом, постоји статистички значајна разлика у волумену евакуисане слободне течности интраоперативно.

4. Између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват и оних са спроведеним субоптималним циторедуктивним захватом, постоји статистички значајна разлика у присуству позитивних лимфних чворова.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА су подударни са наведеним у пријави докторске тезе, презентовани су на одговарајући начин прецизно и систематично. Наведени су критеријуми за формирање група, начин узорковања, варијабле и критеријуми укључења и искључења.

Испитаници (жене) који чини узорак, обухвата скуп од 150 пацијенткиња, које су оперисане од карцинома јајника, FIGO стадијума III или IV, у Клиникама за гинекологију и акушерство КЦ Крагујевац и Народни фронт у Београду, у периоду 01.01.2015. до 01.10.2016.године. Код свих пацијенткиња су урађене преоперативне лабораторијске анализе, спроведене анкете оперативних тимова након изведеног оперативног захвата, прегледани постоперативни патохистолошки налази и налази онколошког конзилијума.

Искључујући фактори су били: хистопатолошки утврђен borderline карциноми, рекурентни оваријални тумори, метастатски оваријални тумори, пацијенткиње које су пре циторедуктивне хирургије третиране неoadјувантном хемотерапијом, као и пацијенткиње код којих се није слагао стадијум болести по FIGO класификацији између интраоперативног налаза и налаза онколошког конзилијума.

Испитивана група пацијенткиња је хируршки лечена где је урађен примарни оперативни захват након кога је патохистолошки утврђено да се ради о епителијалном карциному јајника или примарном карциному јајовода. Пацијенткиње су од стране трочланог хирушког тима стадиране према FIGO класификацији болести на стадијуме III или IV.

Пацијенткиње су сврставане у две кохорте: кохорта пацијенткиња са извршеним оптималним циторедуктивним оперативним захватом и кохорта са извршеним субоптималним циторедуктивним оперативним захватом.

Статистичка обрада резултата је вршена помоћу комерцијалног програмског пакета СПСС (верзија 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). ROC (Receiver Operating Characteristic) криву, која представља однос између сензитивности и специфичности и показује дискриминаторну способност теста, ћемо користити за израчунавање граничних преоперативних серумских вредности СА 125 и НЕ 4. MedCalc (MedCalc Software bvba, Belgium) је коришћен за поређење статистички значајних разлика између ROC крива СА 125 и НЕ 4. Квантитативне варијабле су описане као средње и минималне или максималне за абнормалне дистрибуције. Хи-квадрат тест, Wilcoxon-ов тест и логистичку регресивну анализу, коришћени су за анализу података. За испитивање статистичке је коришћен Fisher-ов тест, где се t вредности $P < 0.05$ сматрају као статистички значајне.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА су приказани помоћу 7 табела, и 15 графикана. Статистичка обрада и анализа одрађена је у статистичком пакету SPSS ver. 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Табеларно и графичко представљање урађено је у Excel програму.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, анализирани су добијени резултати и упоређени са литературним подацима из ове области. У оквиру дискусије добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, али и различитих података о учесталости, повезаности и утицају граничних преоперативних вредности туморских маркера Ca125 и НЕ4 у предвиђању оптималне циторедуктивне терапије код пацијенткиња у одмаклом стадијуму болести. Наведени су ставови из најзначајнијих научних радова из ове области. Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 134 библиографских јединица.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „**Преоперативна предикција оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим карциномом јајника и јајовода**“, кандидата Весне Пауновић по обиму и квалитету одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Значајни предиктори (не) могућности извођења оптималне циторедукције су старост, HE4, CA125, FIGO стадијум, количина асцита, хистолошки градус, лимфаденектомија и РН лимфних жлезда.
2. Предиктори разлике између посматраних група испитаница са различитим оперативним лечењем епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода су се HE4, CA125, количина асцита и лимфаденектомија.
3. Гранична преоперативна серумска концентрација туморског маркера CA125 за предикцију оптималног оперативног захвата код пацијенткиња са епителијалним карциномом јајника и примарним карциномом јајовода износи 550 U/mL и код статистички значајног броја пацијенткиња са вредностима CA125 испод ових је могуће извршити оптимални циторедуктивни оперативни захват.
4. Гранична преоперативна серумска концентрација туморског маркера HE4 за предикцију оптималног оперативног захвата код пацијенткиња са епителијалним карциномом јајника и примарним карциномом јајовода износи 600 pmol/L и код статистички значајног броја пацијенткиња са вредностима HE4 испод ових је могуће извршити оптимални циторедуктивни оперативни захват.
5. Преоперативно истовремено одређивање серумских концентрација оба туморска маркера повећава специфичност, односно процену могућности извођења само за субоптималну циторедукцију.
6. У великом проценту болесница старости испод 50 година постиже се оптимална циторедукција.
7. Болеснице са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват, имале су значајно мањи волумен интраоперативно евакуисане слободне течности од болесница са субоптималним циторедуктивним захватом.
8. Пацијенткиње са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, FIGO стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват имају знатно мањи број позитивних лимфних чворова од пацијенткиња код којих је спроведена субоптимална циторедукција.

9. Серумске концентрације HE4 и CA125, количина асцита и лимфаденектомија су предиктори разлике између болесница од епителијалног карцинома оваријума и примарног карцином јајовода са различитим оперативним лечењем.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог студијског истраживања показују да граничне вредности туморских маркера Ca125 од 550 и HE4 од 600 имају значајну употребну вредност у предикцији оптималне циторедуктивне хируршке терапије код пацијенткиња са одмаклим карциномом јајника и јајовода и њиховом преживљавању. Најбољи резултати постижу се коришћењем оба туморска маркера.

Због тога је неопходно да се што боље уради преоперативна дијагностика, односно да се, поред постојећих, изнађу и нови параметри на основу којих је могуће што ближе прогнозировать које су пацијенткиње кандидати за оптималну циторедукцију тумора.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Већи број резултата овог истраживања је успешно објављен у истакнутом часопису међународног значаја укључујући и усмена саопштења на научним и стручним скуповима:

Paunović V, Zoran Protrka, Daniela Ardalić, Tomislav Paunović. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting of optimal cytoreductive therapy in patients with advanced ovarian cancer. Journal Of BUON, 2017; 22(1):29-33. **M23**

ЗАКЉУЧАК

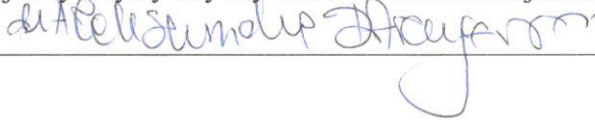
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације **„Преоперативна предикција оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим карциномом јајника и јајовода“**, кандидата Весне Пауновић на основу наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и

спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Весне Пауновић под менторством Проф. др Зорана Протрке, има оригинални научни и практични значај.

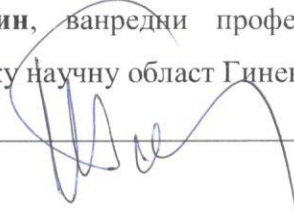
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „**Преоперативна предикција оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим карциномом јајника и јајовода**“, кандидата Весне Пауновић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. доц. др Александра Димитријевић, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;



2. проф. др Владимир Пажин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;



3. проф. др Нела Ђоновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена са медицинском екологијом, члан.



У Крагујевцу, 16.03.2017. године