

NAUČNOM VEŠTAČENJE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06. 2016. godine, broj 5940/5 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj sentinel limfnog čvora u hirurškom lečenju karcinoma endometrijuma”

kandidata Prim. mr sci. dr Lazara Nejkovića. Mentor je Prof. dr Vladimir Pažin. Komentor je Doc. dr Srđan Dikić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Snežana Rakić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dejan Oprić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc dr Darija Kisić Tepavčević, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Akademik Prof. Dr Jovan Hadžić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji
5. Prof. Dr Srđan Đurđević, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veštačenju u Medicinskog fakulteta sledeće:

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Prim. mr sci. dr Lazara Nejkovića napisana je na 168 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija,

zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 31 grafikon, 18 tabela i 13 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** je opisan značaj i globalno opterećenje karcinomom endometrijuma širom sveta. Opisane su epidemiološke karakteristike ovog malignog oboljenja sa sistematičnim pregledom njegove učestalosti i rasprostranjenosti, kao i prikazom modifikujućih i nemodifikujućih faktora rizika. Histopatološke karakteristike karcinoma endometrijuma su jasno i pregledno navedene. Poseban deo uvoda odnosi se na detaljan opis kliničkih karakteristika karcinoma endometrijuma, kao i na prikaz terapijskih mogućnosti u lečenju ovog malignog oboljenja. Sistematično i detaljno je opisan značaj limfadenektomija u lečenju karcinoma endometrijuma, sa posebnim osvrtom na koncept sentinel limfnog čvora u hirurškom lečenju ove bolesti.

Ciljevi rada su precizno i jasno definisani. Sastoje se u procenjivanju učestalosti metastaza u sentinel limfnim čvorovima (SLN) kod pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma ispitivanih H&E (hematoxylin and eosin) tehnikom, kao i dopunskim tehnikama ultrastadiranja – IHH (imunohistohemijski). Najznačajniji ciljevi studije odnosili su se na ispitivanje prediktivnog značaja prisustva metastaza u SLN u proceni statusa limfnog sistema male karlice, uz određivanje njegove senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti. Takođe, upoređivano je i prisustvo SLN metastaza sa postoperativnim histološkim nalazom i stepenom zrelosti endometrijalnog karcinoma. Jedan deo ciljeva odnosio se i na upoređivanje tačnosti kliničkog u odnosu na hirurški stadijum bolesti intermedijernog i visokog rizika, uz identifikaciju faktora na osnovu kojih se odlučuje za limfadenektomiju.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisano mesto, vreme, način određivanja veličine uzorka, kao i faktori za uključivanje i isključivanje iz istraživanja. Precizno i hronološki je opisan način izvođenja primenjene hirurške tehnike. Operativni tretman u ispitivanoj grupi pacijentkinja podrazumevao je klasičnu histerektomiju sa adnektomijom uz Sentinel node limfadenektomiju i uporednu kompletnu pelvičnu limfadenektomiju. Opisan je i način ubrizgavanja kontrasta u cilju vizuelizacije sentinel limfnih čvorova. Poseban deo

poglavlja Matreijal i metode odnosio se na opis histopatološke analize operativnog materijala. U okviru dela koji se odnosi na primenjenu statistiku analizu opisani su statistički testovi koji su korišćeni u istraživanju.

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 250 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U studiju je uključeno 30 pacijentkinja sa dijagnozom karcinoma endometrijuma koji su u definisanom vremenskog periodu ispunili kriterijumi za uključivanje u studiju. Prosečan uzrast ispitanica bila je $63,1 \pm 8,4$ godine. Prosečna vrednost indeksa telesne mase bila je $28,9 \pm 4,6$ kg/m². Minimalna vrednost BMI bila je 21,9, a maksimalna 41,5. Većina ispitanica (73,3%) imala je preoperativni gradus G2NG2. U posmatranom uzorku prosečna maksimalna invazija karcinoma endometrijuma bila je $11,5 \pm 8,9$ mm, dok je srednja maksimalna veličina tumorske promene na endometrijumu bila $38,8 \pm 14,4$ mm. Kod najvećeg broja pacijentkinja karcinom endometrijuma bio je pozicioniran na svim zidovima materice. Kod većine (36,7%) pacijentkinja postoperativno je registrovan stadijum IB, dok je njih 55,2% imala postoperativni gradus G2NG2. U ispitivanom uzorku žena sa karcinomom endometrijuma kod 30% je operativnom preparatu detektovano prisustvo limfo-vaskularne invazije. Kod najvećeg broja žena histološki tip malignog tumora tela materice bio je adenokarcinom. Ukupna stopa detekcije SLN u ispitivanom uzorku iznosila je 93,3%. Ukupna prevalencija ispitanica kod kojih su se bilateralno vizuelizovali SLN bila je 83,3%, dok je detekcija ovih limfnih čvorova bila jednostranako od njih 10,%. Kod dve pacijentkinje (6,7%) nisu se detektovali SLN. Ukupan broj detektovanih SLN u posmatranom uzorku žena bio je 164. Medijana broja detektovanih limfnih čvorova po pacijentkinji bila je 6. Maksimalan broj SLN po pacijentkinji iznosio je 15. Deskriptivna analiza uklonjenih non-SLN pokazala je da je u celokupnom broju ispitanica ukupan broj uklonjenih non-SLN bio 360. Medijana broja

uklonjenih non-SLN po pacijentkinji iznosila je 10. Minimalan broj uklonjenih non-SLN po pacijentkinji bio je 2, a maksimalan broj iznosio je 26. Prognosti ka vrednost sentinel limfnih vorova u proceni statusa limfnog sistema mle karlice pokazal je slede e pokazatelje validnosti: senzitivnost=100%, specifi nost=88%, PPV=62,5%, NPV=100%. Prisustvo metastaza u limfaticima male karlice statisti ki je zna ajno koreliralo sa mla im uzrastom ispitanica, ve om dubinom invazije, prisustvom limfo-vaskularne invazije, ve im postoperativnim histološkim i nuklearnim gradusom, kao i sa prisustvom metastaza u limfnim vorovima stražarima. Tako e, rezultati multivarijantnog modela logisti ke regresione analize su pokazali da su statisti ki zna ajni nezavisni prediktori prisustva metastaza u limfnim vorovima male karlice bili slede i: vrednost indeksa telesno mase, prisusutvo limfo-vaskularne invazije i prisusutvo metastaza u limfnim vorovima stražarima.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati ukazuju da je više ukupna stopa identifikacije SLN bila je 93,3%, dok je prevalencija ispitanica sa bilateralnom detekcijom limfnih vorova stražara iznosila 83,3%. Rezultati drugih istraživanja koja su analizirala stopu detekcije SLN u ovoj specifi noj grupi pacijentkinja sa ginekološkim malignitetom pokazala su širok raspon kretanja ovih stopa, koja su se nalazila u opsegu od 45% do ak 96% (Delpech Y i sar, 2008; Ballester M i sar, 2011). Poslednjih godina ve ina ovih istraživanja je pokazala da su vrednosti stope detekcije SLN ve e od 80% (Papadia A i sar, 2016; Plante M i sar, 2016), što je u skladu a nalazima dobijenim u prikazanoj disertaciji. U istraživanju Hasanzadeh i sar. je identifikovana idealna i poželjna stopa detekcije od 100%, koja ovaj hirurški pristup nedvosmisleno svrstava u najoptimalniju terapijsku opciju. Tako e, dva novija istraživanja koja su prou avala ovu oblast su pokazala ukupnu stopu identifikacije limfnih vorova stražara od 96%, a bilateralnu stopu detekcije od 88% (Papadia A i sar, 2016; Plante M i sar, 2016). Sa druge strane, neki drugi autori su pokazali da ove stope mogu imati i nešto niže vrednosti od o ekivanih i poželjnih. Naime, u studiji Desai i sar, je pokazana zadovoljavaju a ukupna stopa detekcije SLN od 86%, ali je obostrana identifikacija limfnih vorova stražara bila registrovana kod samo 56% pacijentkinja. Tako e, analiza ovih pokazatelja u SENTI-ENDO studiji je tako e pokazala dobru ukupnu stopu detekcije SLN od

89%, sa nižom bilateralnom stopom identifikacije od 69%. U ispitivanom uzorku pacijentkinja sa anim karcinomom endometrijuma stopa lažno negativnih je iznosila 0%, a negativnu prediktivnu vrednost i senzitivnost ss bile 100%. Identi ni rezultati dobijeni su i u drugim istraživanjima koja su se bavila ovom problematikom poslednjih godina (Delpech Y i sar, 2008; Kadkhodayan S i sar, 2014), isti u i veliki prediktivni zna aj sentinel mapiranja u identifikaciji pacijentkinja kod kojih nije potrebna kompletna limfadenektomija male karlice. Primena senzitivnih patohistoloških pristupa (kao sto je imunohistohemija) u eksploraciji statusa SLN je osnova procene efektivnosti ovog hirurškog pristupa. U prikazanoj diesraciji kod više od polovine pacijentkinja kod kojih su identifikovane tumorske elije u SLN, klasi nim histološkim pristupom to nije uo eno. Dobijeni rezultati su u skladu sa nalazima prethodnih istraživanja koja su pokazala da se stopa okultnih metastaza u SLN može da kre e i do 15%.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. "DIAGNOSTIC ACCURACY OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN WOMEN WITH EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CANCER"

L. Nejkovic, DK. Tepavcevic, V. Pazin, D. Opric, D. Filimonovic, R. Anicic, R. Sparic, S. Mihajlovic. Eur J of Gyn Oncol, in press – ref nbr 3821/36.

E) Zaklju ak

Doktorska disertacija „**Zna aj sentinel limfnog vora u hirurškom le enju karcinoma endometrijuma**” Primr sci.med dr Lazara Nejkovi a predstavlja originalni nau ni doprinos u rasvetljavanju uloge limfnog vora stražara tokom hirurškog le enja ovog malignog tumora, . Studija je pokazala da je tehnika mapiranja limfnih vorova stražara kod pacijentkinja sa ranim karcinomom endometrijuma predstavlja pouzdan i validan postupak koji sa visokom verovatno om odražava status limfnog sistema male karlice u ovoj specifi noj grupi žena. Ovakva vrsta istraživanja pruža saznanja na osnovu kojih se rizik za postojanje regionalnih metastaza može individualno proceniti kod svake žene i pojedina no odrediti potreba za radikalnom limfadenektomijom i kasnijom postoperativnom terapijom.

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 i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Prim. mr. sci. med. dr. Lazara Nejkovića i **odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.**

U Beogradu, 04.07.2016.

Članovi Komisije:

1. Prof. dr Snežana Rakić

2. Prof. dr Dejan Oprić

3. Doc. dr Darija Kisić Tepavčević

4. Akademik Prof. dr Jovan Hadžić

5. Prof. dr Srđan Stanić

Mentor:

1. Prof. dr Vladimir Pažin

Komentor

2. Doc. dr Srđan Dikić
