

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.03.2024. godine, broj 19/XXII-3/3-ZV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI ZNAČAJ PREDIKTIVNIH MODELA U
PREOPERATIVNOJ KLASIFIKACIJI ADNEKSALNIH PROMENA “**

kandidata dr Zorana Vilendečića, zaposlenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Aleksandar Stefanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Saša Kadija, redovni profesor Medicinskog fakulteta na Katedri ginekologije i akušerstva, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Snežana Vidaković, redovni profesor Medicinskog fakulteta na Katedri ginekologije i akušerstva, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Nenad Šulović, redovni profesor Medicinskog fakulteta na Katedri ginekologije i akušerstva, Univerzitet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Zorana Vilendečića napisana je na ukupno 80 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 22 tabele, pet grafikona i 11 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** su jasno definisani pojmovi i entiteti koji se razmatraju u nastavku istraživanja. Načinjena je podela adneksalnih promena prema patološkim karakteristikama, a pored epidemioloških podataka i kliničke simptomatologije pojedinih entiteta posebna pažnja je posvećena opštim i specifičnim ultrazvučnim karakteristikama svakog zasebnog entiteta. Definirano je mesto i značaj pojedinih elemenata koji se koriste u svakodnevnoj dijagnostici adneksalnih promena, odnosno načinjen je osvrt na kliničku simptomatologiju, ginekološki pregled, ultrazvuk i tumorske biomarkere.

Načinjen je detaljan osvrt na subjektivnu ultrazvučnu procenu adneksalnih promena i predložene prediktivne modele, uključujući Indeks rizika od maligniteta (eng. Risk of Malignancy Index, RMI), Algoritam za procenu rizika od maligniteta (eng. Risk Of Malignancy Algothytm, ROMA), kao i novijih modela Međunarodne grupe za analizu tumora jajnika (eng. International Ovarian Tumor Analysis Group, IOTA) odnosno modela jednostavnih pravila (eng. Simple Rules, SR model) i modela procene različitih neoplazija u adneksama (eng. Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa, ADNEX model).

U uvodnom tekstu je na jasan i koncizan način predstavljen dalji postupak kod dijagnostikovanih adneksalnih promena, kako u smislu konzervativnog tretmana, odnosno praćenja adneksalnih promena, tako i u smislu hirurškog tretmana, gde su izložene pojedinosti u vezi pristupa i obima operativnog zahvata.

Ciljevi rada su precizno definisani. Primarni cilj rada je bio analiza dijagnostičkih karakteristika ispitivanih prediktivnih modela. Takođe, cilj rada je bio utvrditi optimalne granične vrednosti prediktivnih modela u ispitivanoj populaciji i konačno proceniti eventualni doprinos tumorskih biomarkera u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj opservacionoj studiji preseka koja je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Jasno su definisani kriterijumi za uključivanje u istraživanje i kriterijumi za isključivanje iz istraživanja. Detaljno je objašnjen protokol pregleda ispitanica, tehnika ultrazvučnog pregleda i opis ultrazvučnog nalaza. Subjektivnom ultrazvučnom procenom adneksalne promene su dihotomno klasifikovane na benigne i maligne, pri čemu je zabeležen nivo sigurnosti istraživača u četiri kategorije. Detaljno je opisan način korišćenja ispitivanih prediktivnih modela, tri ultrazvuk zavisna i jednog ultrazvuk nezavisnog prediktivnog modela. Patološka dijagnoza dobijena hirurškom intervencijom smatrala se

referentnom dijagnozom, pri čemu je materijal analiziran u Službi za patologiju, patohistologiju i medicinsku citologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Dobijeni podaci su za svaku ispitanicu zasebno uneseni u prethodno formiran upitnik u elektronskoj bazi pogodnoj za dalje analize, pre postavljanja referentne dijagnoze. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a sve ispitanice su pre uključivanja u istraživanje dobile detaljne informacije o planiranim dijagnostičkim i terapijskim postupcima i dale su informisani pisani pristanak za uključenje u istraživanje.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja. Načinjen je uporedni pregled dobijenih rezultata doktorske disertacije sa podacima iz prethodno objavljenih radova drugih autora.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 144 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Vrednost Similarity indexa dobijena proverom originalnosti doktorske disertacije, odnosno utvrđen procenat podudarnosti, korišćenjem programa iThenticate za doktorsku disertaciju dr Zorana Vilendečića iznosila je 6%. Provera podudarnosti je urađena na dan 6. decembar 2023. godine. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, odnosno opštih mesta, podataka i uobičajenih izraza, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorantovih istraživanja koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9 Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Statističkim analizama su upoređene karakteristike subjektivne ultrazvučne procene adneksalnih promena i ispitivanih prediktivnih modela. Svi ispitivani prediktivni modeli su

pokazali zadovoljavajuće karakteristike u smislu senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke preciznosti testa.

Dijagnostičke karakteristike prediktivnog modela RMI su iznosile: senzitivnost 73,7%, specifičnost 85,8%, pozitivna prediktivna vrednost 69,1%, negativna prediktivna vrednost 88,5%, dijagnostička preciznost 82,3%.

Model jednostavnih pravila (SR) je bio primenjiv u 88,1% slučajeva, a dijagnostičke karakteristike kombinovanog modela jednostavnih pravila i subjektivne procene u nekonkluzivnim nalazima (SR+SA) su iznosile: senzitivnost 88,1%, specifičnost 94,2%, pozitivna prediktivna vrednost 86,7%, negativna prediktivna vrednost 94,9%, dijagnostička preciznost 92,4%. Najznačajniji prediktori maligniteta u modelu SR+SA u ispitivanom uzorku su bile varijable M1 (nepravilan solidan tumor) i M5 (izražena vaskularizacija - kolor skor 4), dok su najznačajniji prediktori benignosti adneksalne promene u modelu SR+SA su bile varijable B1 (unilokularnost) i B5 (odsutna vaskularizacija - kolor skor 1).

Dijagnostičke karakteristike ADNEX modela su bile sledeće: senzitivnost 92,4%, specifičnost 73,0%, pozitivna prediktivna vrednost 59,2%, negativna prediktivna vrednost 95,8% dijagnostička preciznost 78,8%.

Dijagnostičke karakteristike modela ROMA modela su iznosile: senzitivnost 72,2%, specifičnost 75,0%, pozitivna prediktivna vrednost 56,9%, negativna prediktivna vrednost 85,5%, dijagnostička preciznost 74,1%. Sužavanje ishoda od interesa na EOK je rezultiralo boljim karakteristikama ROMA modela uz senzitivnost od 87,1%, specifičnost od 75,0%, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost od 49,2% i 95,5%, dok je ukupna dijagnostička preciznost iznosila 77,6%.

Dijagnostičke karakteristike subjektivne procene (SA) su bile: senzitivnost 88,1%, specifičnost 92,8%, pozitivna prediktivna vrednost 83,9%, negativna prediktivna vrednost 94,9%, dok je dijagnostičku preciznost iznosila 91,4%.

Površine ispod ROC krive za ispitivane modelu su iznosile: model SA 0,937, ADNEX model 0,914, model SR+SA 0,912, RMI model 0,854 i ROMA model 0,816. Nije uočena razlika u površini ispod ROC kriva za SA, SR+SA i ADNEX model. ADNEX model i SR+SA model su imali značajno veće površine ispod ROC krivi u odnosu na modele RMI i ROMA.

Nije uočena značajna varijacija u performansama SA, SR+SA i ADNEX modela u odnosu na menopauzalni status pacijentkinja, dok je ROMA model bolje karakteristike imao u postmenopauzalnoj grupi pacijentkinja.

Optimalna granična vrednost za model RMI u ispitivanom uzorku je iznosila 192 i nije uočena razlika u performansama modela u odnosu na preporučenu graničnu vrednost od 200. Najveća dijagnostička preciznost ADNEX modela je ostvarena pri graničnoj vrednosti od 35% i iznosila je 87,1%. Uočene razlike u performansama ADNEX modela pri različitim cut-off vrednostima ukazuju na potrebu validacije ovog modela u različitim kliničkim okruženjima.

Kombinovani model SR+SA je imao bolje karakteristike u odnosu na kombinovane modele SR+CA125 i SR+ROMA. Model SA je imao bolje karakteristike u odnosu na kombinovane modele SA+CA125 i SA+ROMA. Nije uočen doprinos biomarkera u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena u odnosu na samostalnu primenu ultrazvučnih prediktivnih modela

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Senzitivnost i specifičnost subjektivne procene u klasifikaciji adneksalnih promena je u našem uzorku iznosila 88% i 93%, što je u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da subjektivna procena iskusnog kliničara predstavlja najpouzdaniji način preoperativne diferencijacije adneksalnih promena (2,51,109). Senzitivnost i specifičnost subjektivne procene, kada je izvode kliničari sa manje iskustva (106), se kreće oko 90% i 92%, što je uporedivo sa našim nalazima.

U ispitivanom uzorku model jednostavnih pravila je bio primenjiv u 88% slučajeva, pri čemu su senzitivnost i specifičnost bile jednake karakteristikama subjektivne procene. Ovi rezultati su uporedivi sa nalazima originalne studije u kojima je ovaj model ostvario senzitivnost i specifičnost od 93%, odnosno 90%. Originalnu i validacionu studiju (83,84) su izvodili eksperti, što predstavlja ograničenje u generalizaciji dobijenih rezultata, dok je broj studija u kojima su ispitivane performanse SR modela od strane manje iskusnih kliničara ograničen. Model je imao najbolji odnos verodostojnosti pozitivnog testa (LR+) u obe menopauzalne grupe. Ovi rezultati su slični rezultatima prethodno objavljenih studija (2,86), što potvrđuje

reproducibilnost i nepromjenjive performanse SR u različitim populacijama i različitim nivoima ekspertize ispitivača.

Senzitivnost ADNEX modela u našem uzorku je iznosila 92%, dok je specifičnost bila najniža u odnosu na ispitivane modele i iznosila je 73%. U validacionoj studiji iz 2017. godine, Meys i saradnici su dobili senzitivnost od 100% za premenopauzalnu i 98% za postmenopauzalnu populaciju, uparenu sa specifičnostima od 71% i 54% (3). U novijoj meta-analizi koja je obuhvatila 4 studije sa 3000 pacijentkinja i 1200 slučajeva ovarijalog kancera, ADNEX model je pri fiksnoj specifičnosti od 80% imao prosečnu senzitivnost od gotovo 95%, bez obzira na menopauzalni status (125). U originalnoj studiji (89), autori su koristili graničnu vrednost od 10% za stratifikaciju nalaza na benigne i maligne. U ispitivanom uzorku, navedena granična vrednost je rezultirala nezadovoljavajućom pozitivnom prediktivnom vrednošću od 59% i niskim odnosom verodostojnosti pozitivnog testa (LR+), dok je sa druge strane odnos verodostojnosti negativnog testa bio odličan i iznosio je 0,1.

Polinomna karakteristika ADNEX modela nije dovoljno istražena, ali je interesantna jer bi omogućila individualan pristup pacijentkinjama u smislu izbora pristupa i definisanja opsega hirurške intervencije. Najveću korist od ove potencijalne vrednosti ADNEX modela bi imale pacijentkinje sa border-line tumorima i pacijentkinje sa ranim stadijumima ovarijalnog kancera kod kojih bi se mogao razmotriti minimalno-invazivni pristup ili konzervativna hirurgija. U našem uzorku ADNEX model je imao najmanji broj lažno negativnih nalaza i pravilno je diferencirao 80% border-line tumora i ranih epitelijalnih karcinoma, koji inače predstavljaju dijagnostički zahtevne podgrupe maligniteta.

RMI model je u našem uzorku imao senzitivnost 74%, dok je specifičnost iznosila oko 86%, što je u skladu sa podacima iz literature u kojima se senzitivnost modela kreće od 71-82%, sa specifičnošću koja je u intervalu između 81 i 90% (3,125). RMI je imao manju površinu ispod ROC krive u odnosu na subjektivnu procenu i IOTA modele, ali je pokazao bolje karakteristike u odnosu na ROMA model.

U odnosu na subjektivnu procenu i navedene IOTA prediktivne modele, indeks rizika maligniteta (RMI) je imao lošije performanse. U ispitivanom uzorku svaki treći malignitet je bio u lažno negativnoj grupi.

Aplikacija ROMA skora u ispitivanom uzorku je dala lošije rezultate u odnosu na ostale ispitivane prediktivne modele. Senzitivnost i specifičnost su iznosile 72,2%, odnosno 75,0%.

Ispitivani prediktivni model je imao i najnižu dijagnostičku preciznost od 75%, pri čemu je analizom površina ispod ROC krivi uočeno da je model bolje karakteristike imao u postmenopauzalnoj populaciji. U validacionoj studiji Jacobsa i saradnika (76) senzitivnost i specifičnost su iznosile 85% i 97%, dok su u drugoj modifikaciji ovog prediktivnog modela, koja je korišćena u ovoj studiji, rezultati bili nešto lošiji sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću od 92% (77). U novijoj meta-analizi (94) o dijagnostičkog preciznosti ROMA indeksa analizirani su podaci iz 23 studije. Na zajedničkom uzorku od gotovo 6000 slučajeva, senzitivnost je iznosila 90%, specifičnost 91%, PPV 0,90 i NPV 0,93, dok je površina ispod ROC krive iznosila 0,96. Razlog u heterogenosti dobijenih rezultata se može objasniti nejasnim kriterijumima za ishod od interesa. Pojedine studije su uključile pacijentkinje sa border-line tumorima (130,131), u drugima su ove pacijentkinje isključene (132,133). U pojedinim studijama isključene su pacijentkinje sa neepitelijalnim ovarijalnim kancerom (91,130,132). S druge strane, dostupne su i studije u kojima je korišćen termin “ovarijalni maligniteti”, ali se kao ishod posmatrao samo EOK. Analizom studija se može uočiti da su najbolji rezultati u smislu senzitivnosti postignuti u studijama koje su isključile border-line tumore i neepitelijalne ovarijalne malignitete. U ovim studijama senzitivnost se kretala između 89 i 97% (130–132) dok je u studiji koja je uključila sve ovarijalne malignitete senzitivnost iznosila 75% (134). Slični rezultati su dobijeni i u našoj studiji: ukoliko je kao ishod posmatran EOK FIGO stadijuma II-IV senzitivnost je iznosila 96%, ukoliko su posmatrani svi EOK 87%, dok je u slučaju analize koja je kao pozitivan ishod posmatrala i EOK i BOT senzitivnost iznosila 75%. Specifičnost se nije menjala i iznosila je 75%.

ROMA model je imao najveći broj lažno negativnih nalaza, dok je najmanji broj lažno negativnih nalaza uočen kod ADNEX modela (ROMA 36, ADNEX model 9 slučajeva). S druge strane, ADNEX model je imao najveći broj lažno pozitivnih nalaza, dok je najmanji broj lažno pozitivnih nalaza uočen kod primene SR+SA modela (ADNEX model 75, SR+SA model 16 slučajeva). Svaki treći ili četvrti border-line tumor nije pravilno klasifikovan subjektivnom procenom ili modelom SR+SA, dok je za modele RMI i ROMA ovaj procenat iznosio preko 50%. Svaki treći rani EOK nije pravilno klasifikovan RMI modelom, dok je ROMA model nepravilno klasifikovao gotovo polovinu ranih EOK. Ovi podaci su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju na činjenicu da se većina lažno negativnih nalaza regrutuje upravo iz kategorija border-line tumora i neepitelijalnih ovarijalnih maligniteta (51,73,90,110,116,134).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Vilendecic Z, Radojevic M, Stefanovic K, Dotlic J, Likic Ladjevic I, Dugalic S, Stefanovic A. Accuracy of IOTA Simple Rules, IOTA ADNEX Model, RMI, and Subjective Assessment for Preoperative Adnexal Mass Evaluation: The Experience of a Tertiary Care Referral Hospital. *Gynecol Obstet Invest.* 2023;88(2):116-122. doi: 10.1159/000529355. M23 IF: 2.1

Vilendečić Z, Stefanović A. Uloga prediktivnih modela u klasifikaciji adneksalnih masa. *Medicinski pregled* 2024; 75(1). doi 10.5937/mp75-43210 M52

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Dijagnostičko terapijski značaj prediktivnih modela u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena“ dr Zorana Vilendečića analizira karakteristike prediktivnih modela u odnosu na uobičajenu subjektivnu ultrazvučnu procenu adneksalnih promena. U studiju su prospektivno uključene pacijentkinje kod kojih je planirana hirurška intervencija, a ultrazvučni pregledi su obavljani u skladu sa preporučenim normativima. Ispitivani modeli su procenjeni u istom uzorku, čime je omogućeno pouzdano upoređivanje karakteristika ispitivanih modela, što predstavlja originalni naučni doprinos ovog rada.

Šira primena prediktivnih modela bi mogla imati pozitivne efekte u institucionalnom smislu. Pored korišćenja jasno definisane terminologije, primena modela koji nisu inferiorni u odnosu na subjektivnu procenu bi mogla uticati na standardizaciju postupka u smislu daljih dijagnostičkih postupaka, kao što je magnetna rezonanca ili invazivnih dodatnih dijagnostičkih procedura – gastroskopije, kolonoskopije i dalje. Ovo bi pozitivno uticalo na racionalizaciju troškova povezanih sa dijagnozom adneksalne promene. S druge strane, pouzdani prediktivni modeli, u smislu posebno visoke negativne prediktivne vrednosti, bi se mogli iskoristiti kao trijažni test za odluku o obimu i pristupu operativnom zahvatu.

Doktorska disertacija kandidata 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 Zorana Vilendečića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.03.2024. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Saša Kadija

Prof. dr Snežana Vidaković

Prof. dr Nenad Šulović

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Stefanović
