

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-SO, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom“

kandidata dr Strahinje Odalovića, zaposlenog u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof.dr Vera Artiko, komentor prof.dr Milorad Petrović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Nebojša Petrović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Milena Rajić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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 Strahinje Odalovića napisana je na ukupno 97 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 12 tabela, dve šeme i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak tabela, slika i šema, kao i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su najpre prikazani epidemiološki podaci o kolorektalnom karcinomu, kao i osnovna genetska razmatranja i podaci o negenetskim faktorima rizika za nastanak ovog tipa karcinoma. U nastavku su detaljno opisani dijagnostički modaliteti koji se primenjuju u pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, gde je posebna pažnja posvećena vizualizacionim metodama. Prikazani su najnoviji sistemi klasifikacije kolorektalnih tumora. U daljem toku teksta pažnja je posvećena pozitronskoj emisionalnoj tomografiji sa kompjuterizovanom

tomografijom (PET/CT), gde su prikazane osnovne fizičke karakteristike ove metode, kao i fizičke i biohemijske karakteristike radiofarmaka ^{18}F -fluorodeoksiglukoze (FDG) koji je primenjivan u ovom istraživanju. Naglašene su prednosti, kao i ograničenja ove hibridne dijagnostičke metode u onkologiji, sa posebnim osvrtom na primenu u dijagnostici kolorektalnih karcinoma. Prikazano je detaljno poređenje ove metode sa konvencionalnim imidžing metodama kakve su multi-detektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) i magnetna rezonanca (MR). U ovom delu teksta prikazane su prednosti i nedostaci FDG PET/CT u detekciji kako primarnog tumora debelog creva, tako i sekundarnih depozita, kao i loko-regionalnih i udaljenih recidiva bolesti nakon primenjene terapije. Na adekvatan način je opisana uloga FDG PET/CT u inicijalnoj evaluaciji, detekciji i proceni stadijuma kolorektalnih karcinoma, ali je pre svega ukazano na potencijalan značaj ove metode u postoperativnoj evaluaciji bolesti, detekciji rekurentne bolesti i ponovnom određivanju stadijuma bolesti. Prikazani su rezultati dosadašnjih ispitivanja prognostičke i prediktivne uloge FDG PET/CT kod ovih bolesnika, kao i procene značaja metode u metaboličkoj proceni terapijskog odgovora.

Ciljevi rada su precizno definisani. Obuhvataju utvrđivanje dijagnostičke vrednosti FDG PET/CT u detekciji recidiva i određivanju stepena raširenosti rekurentne bolesti kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom nakon resekcije, zatim poređenje nalaza FDG PET/CT i konvencionalnih vizualizacionih metoda (MDCT, MR), utvrđivanje povezanosti nalaza FDG PET/CT sa vrednostima tumorskih markera (CEA i CA 19-9), i na kraju utvrđivanje prediktivne vrednosti FDG PET/CT nalaza u proceni ishoda bolesti i promeni lečenja bolesnika sa kolorektalnim karcinomom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kohortnoj studiji u koju su konsektivno bili uključeni pacijenti koji su nakon operacije primarnog kolorektalnog karcinoma bili podvrgnuti FDG PET/CT ispitivanju u Nacionalnom PET centru Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Opisani su kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Detaljno su opisane procedure tokom izvođenja studije, podaci koji su prikupljeni od pacijenata u vreme FDG PET/CT ispitivanja, kao i tokom praćenja. U daljem toku teksta je detaljno opisana akvizicija FDG PET/CT snimaka, kao i načini kvalitativne i semi-kvantitativne interpretacije nalaza, kao i njihove kategorizacije. Opisani su svi modaliteti daljeg praćenja pacijenata, kao i načini poređenja rezultata FDG PET/CT i drugih konvencionalnih imidžing metoda i biohemijskih parametara sa rezultatima kliničkog

praćenja. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Na kraju ovog poglavlja su opisane statističke metode korišćene u obradi podataka.

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 217 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U prvom delu istraživanja koje je obuhvatilo 75 pacijenata ispitivana je dijagnostička vrednost FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma. FDG PET/CT je u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma u ovom delu studije pokazao senzitivnost od 96,6% i specifičnost od 82,4%. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV) PET/CT ispitivanja su iznosile 94,9% i 87,5%, dok je dijagnostička tačnost iznosila 93,3%. Pokazana je veoma visoka specifičnost FDG PET/CT u detekciji lokalnog recidiva od 96,6%. FDG PET/CT rezultati su doveli do promene tretmana kod 30/75 (40%) pacijenata uključenih u ovu fazu studije.

U sledećoj fazi studije koja je obuhvatila 73 pacijenta poređene su dijagnostičke mogućnosti FDG PET/CT i MDCT u detekciji metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri. Analiza je pokazala statistički značajnu razliku u senzitivnosti (83,3% prema 60%; McNemar-ov test, $p=0,045$) i dijagnostičkoj tačnosti ove dve metode (90,4% prema 76,7%; McNemar-ov test, $p=0,016$), u korist FDG PET/CT.

U nastavku ispitivanja je upoređivana sposobnost FDG PET/CT i MR detekcije recidiva karcinoma kolorektuma. Ova faza studije je obuhvatila 35 pacijenata, i FDG PET/CT je pokazao senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i dijagnostičku tačnost od 92,6%, 75%, 92,6%, 75% i 88,6%. U istoj grupi pacijenata MR je pokazao senzitivnost, specifičnost, PPV, NPV i dijagnostičku tačnost od 65,4%, 66,7%, 85%, 40% i 65,7%. Poređenjem senzitivnosti ove dve metode u detekciji pojedinačnih lezija dobijeni rezultati su ukazali na prednost PET/CT u odnosu na MR (83,1% prema 68,2%).

Što se tiče poređenja FDG PET/CT nalaza i vrednosti tumorskih markera, utvrđeno je da su povišene vrednosti CEA i CA 19-9 bile prisutne u oko polovine ispitanika sa patološkim

nalazom PET/CT ispitivanja. Tačnost CEA i CA 19-9 u detekciji recidiva je iznosila 48,6% i 54,3. Senzitivnost CEA i CA 19-9 je iznosila 44,4% i 48,1%, što je značajno manje u poređenju sa FDG PET/CT (92,6%).

Progresija bolesti je uočena kod 39/75 pacijenata uključenih u studiju. Ispitivan je uticaj različitih kliničkih i demografskih faktora na pojavu progresije. Pokazano je da nalaz FDG PET/CT ispitivanja koji je pokazao prisustvo udaljenih metastaza nosi značajno veći rizik za pojavu progresije bolesti u poređenju sa normalnim FDG PET/CT nalazom (Univarijantna Cox-ova regresiona analiza: $p=0,012$; Multivarijantna Cox-ova regresiona analiza: $p=0,023$). Analiza preživljavanja je pokazala značajno duže preživljavanje bez progresije bolesti kod pacijenata sa negativnim FDG PET/CT nalazom u poređenju sa pacijentima sa patološkim PET/CT nalazom ($p=0,007$). Značajno duže preživljavanje je uočeno i kod pacijenata kod kojih je FDG PET/CT rezultat uticao na promenu plana lečenja ($p=0,037$).

Prognostički značaj FDG PET/CT nalaza i vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 ispitivan je na uzorku od 35 pacijenata u završnoj fazi studije. Progresija bolesti je primećena kod 16/35 pacijenata tokom perioda praćenja. U multivarijantnoj Cox-ovoj regresionoj analizi uočeno je da statistički značajno manji rizik za progresiju bolesti postoji kod pacijenata kod kojih je prvobitna odluka o terapiji promenjena na osnovu FDG PET/CT rezultata ($p=0,017$). Pored toga, ova analiza je pokazala veći rizik za progresiju bolesti kod pacijenata sa povećanim vrednostima CA 19-9 u serumu ($p=0,007$), kao i kod pacijenata muškog pola ($p=0,016$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ovo je prva studija u Srbiji koja se iscrpno bavila ispitivanjem značaja FDG PET/CT u postoperativnom praćenju pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Rezultati studije su pre svega pokazali visoku senzitivnost i dijagnostičku tačnost FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, što je u skladu sa rezultatima drugih autora (Kruse i sar., 2013, Fiocchi i sar., 2010). Ukupna specifičnost FDG PET/CT u prvoj fazi ovog istraživanja je bila nešto veća od 80%. Dobijeni rezultati se slažu sa objavljenim rezultatima meta-analize Nemačkog instituta za kvalitet i efikasnost u zdravstvenoj zaštiti o primeni FDG PET/CT u detekciji rekurentnog kolorektalnog karcinoma (2012). Rezultati su pokazali visoku senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost FDG PET/CT u detekciji metastatskih recidiva kolorektalnog karcinoma u jetri, sa značajno većom senzitivnošću i tačnošću u poređenju sa MDCT-om. Brojni autori su potvrdili prednost FDG PET/CT u ovoj oblasti

(Maas i sar., 2011; Caglar i sar., 2015) što je u skladu sa rezultatima ovog istraživanja gde je potvrđena statistički značajno veća senzitivnost i tačnost FDG PET/CT u detekciji metastaza u jetri u poređenju sa kontrastnim MDCT-om. Sa druge strane, pojedini autori nisu pokazali takvu nadmoć hibridnog imidžinga u odnosu na konvencionalne radiološke dijagnostičke metode u detekciji metastaza kolorektalnog karcinoma u jetri, kao što je jedna sistematska revijalna analiza, koja je pokazala nižu senzitivnost FDG PET/CT u poređenju sa kontrastnim MDCT-om i MR imidžingom, uz ipak veću specifičnost (Maffione i sar., 2015). Rezultati studije su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u specifičnosti između poređenih dijagnostičkih metoda, iako je FDG PET/CT pokazao nešto veću specifičnost. I ovo je u skladu sa rezultatima objavljenim i u drugim studijama (Zhang i sar., 2014).

U sledećoj fazi istraživanja poređene su dijagnostičke mogućnosti FDG PET/CT i MR u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma. Rezultati istraživanja su pokazali veću dijagnostičku tačnost i senzitivnost FDG PET/CT u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, u poređenju sa MR, što je donekle suprotno u odnosu na rezultate objavljene od strane drugih autora, koji su ukazivali na veću specifičnost FDG PET/CT u vizualizaciji i identifikaciji recidiva kolorektalnog karcinoma u poređenju sa MR (Gade i sar., 2015). U ispitivanju pojedinačnih tumorskih lezija, poređenjem FDG PET/CT i MR, rezultati su takođe pokazali veću senzitivnost FDG PET/CT. Treba istaći da se ovi rezultati ne slažu u potpunosti sa rezultatima drugih studija, iako pojedini autori ukazuju na veću senzitivnost kombinovane primene PET skena i kontrastnog CT-a (Maffione i sar., 2015; Jimenez Londono i sar., 2014).

U narednom delu istraživanja ispitivan je uticaj rezultata FDG PET/CT ispitivanja na promenu terapijskog plana. Rezultati su pokazali da je nalaz FDG PET/CT imao uticaj na promenu terapije kod oko 40% pacijenata, što se u potpunosti slaže sa podacima objavljenim od strane drugih autora (Maffione i sar., 2015; Kochhar i sar., 2010; Lu i sar., 2012). Ispitivanje prognostičke uloge FDG PET/CT u ovoj studiji je pokazalo da FDG PET/CT nalaz udaljenih recidiva korelira sa kraćim preživljavanjem pacijenata bez pojave progresije bolesti, što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Krug i sar., 2013; de Geus-Oei i sar., 2006); Scott i sar., 2008). U nastavku istraživanja, pokazan je značajan prognostički uticaj promene terapije na osnovu nalaza FDG PET/CT snimanja na pojavu progresije bolesti. Treba naglasiti da nema studija koje su se do sada na ovakav način bavile prognostičkim značajem postoperativnih FDG PET/CT studija kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. Serumske koncentracije CEA su bile povišene u oko 50% pacijenata sa pozitivnim PET/CT nalazom, što je u potpunosti u skladu sa objavljenim rezultatima drugih autora (Huang i sar., 2015).

Pokazana je niska senzitivnost CA 19-9 u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Okamura i sar., 2017). Uprkos tome, pokazano je da povećane vrednosti CA 19-9 nose veći rizik za pojavu progresije bolesti. Slične rezultate su u svojoj studiji objavili i Abe i saradnici (Abe i sar., 2016). Postoperativne vrednosti serumskih koncentracija CEA i CA 19-9 mogu koristiti kao indikatori kada je optimalno vreme učiniti FDG PET/CT ispitivanje, što je i potvrđeno u retrospektivnoj analizi Wasserberg-a i saradnika (Wasserberg i sar., 2015).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Artiko V, **Odalovic S**, Sobic-Saranovic D, Petrovic M, Stojiljkovic M, Petrovic N, Kozarevic N, Grozdic-Milojevic I, Obradovic V. Can (18)F-FDG PET/CT scan change treatment planning and be prognostic in recurrent colorectal carcinoma? A prospective and follow-up study. *Hell J Nucl Med* 2015;18(1):35-41.
2. **Odalovic S**, Artiko V, Sobic-Saranovic D, Stojiljkovic M, Petrovic M, Petrovic N, Kozarevic N, Grozdic-Milojevic I, Obradovic V. The diagnostic performance and added value of (18)F-FDG PET/CT in the detection of liver metastases in recurrent colorectal carcinoma patients. *Hell J Nucl Med*. 2015;18 Suppl 1:81-7.
3. **Odalovic S**, Stojiljkovic M, Sobic-Saranovic D, Pandurevic S, Brajkovic L, Milosevic I, Grozdic-Milojevic I, Artiko V. Prospective study on diagnostic and prognostic significance of postoperative FDG PET/CT in recurrent colorectal carcinoma patients: comparison with MRI and tumor markers. *Neoplasma* 2017;64(6):954-961. doi: 10.4149/neo_2017_613.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom“ dr Strahinje Odalovića, je prvi rad u našoj zemlji koji se detaljno i iscrpno bavi primenom FDG PET/CT u postoperativnoj evaluaciji i detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, i kao takav predstavlja originalni naučni doprinos u oblasti ispitivanja primene različitih dijagnostičkih modaliteta u pacijenata sa kolorektalnim karcinomom radi odabira optimalne terapije i produžavanja vremena preživljavanja. Dokazivanjem visoke dijagnostičke vrednosti ove metode u detekciji recidiva kolorektalnog karcinoma, iskazane kroz rezultate ovog istraživanja, potvrđeno je nezaobilazno mesto FDG PET/CT u postoperativnom praćenju ovih pacijenata. Ova studija potencira snažan prognostički značaj postoperativnog FDG PET/CT kod obolelih od kolorektalnog karcinoma, kao i veliku ulogu u odabiru daljeg terapijskog modaliteta radi produžavanja vremena preživljavanja. Istraživanje je pokazalo da FDG PET/CT ima značajnu ulogu u individualizaciji i optimizaciji tretmana kod ovih bolesnika, što doprinosi prolongiranom preživljavanju, boljem odgovoru na terapiju i sveukupnom povećanju kvaliteta života obolelih, i stoga ovaj rad, pored naučnog, ima i veliki klinički doprinos.

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 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 Strahinje Odalovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26.04.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović

Doc.dr Nebojša Petrović

Prof.dr Milena Rajić

Mentor:

Prof.dr Vera Artiko

Komentor:

Prof.dr Milorad Petrović
