

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 01.12.2016. godine, broj 5940/8, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uloga multidetektorske kompjuterizovane tomografije u dijagnozi i razlikovanju pankreatobilijarnog od intestinalnog tipa adenokarcinoma periampularne regije“

kandidata dr Aleksandra Ivanovi a, zaposlenog na Medicinskom fakultetu u Beogradu, Klini ki Centra Srbije, Centar za radiologiju i MR. Mentor je Prof.dr Ružica Maksimovi , komentor Akademik prof.dr Predrag Peško.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Zorica Miloševi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Aleksandra uri -Stefanovi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. V.N.S. dr Marjan Micev, klinika za digestivnu hirurgiju, KCS

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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Aleksandra Ivanovi a napisana je na ukupno 106 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 tabela, 3 grafikona i 21 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 definisano šta je to ampula i periampularna regije, koji tipovi karcinoma se mogu razviti unutar nje, kakav je klini ki tok kod pacijenata i prognoza. Navedena je detaljna morfološka klasifikacija karcinoma periampularne regije. Na adekvatan na in je u potpunosti opisana razlika izme u dva histopatološka podtipa ampularnih karcinoma uklju uju i:

dijagnostiku, metode radiološke dijagnostike, indikacije, hirurško lečenje, histološka diferencijacija kao i očekivani postoperativni ishod.

Tako je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za karcinome periampularne regije. Pored konvencionalnih ne-radioloških metoda pregleda u dijagnostici ampule i periampularne regije, detaljno su obrađeni svi radiološki metodi pregleda, sa posebnim osvrtom na multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju i njene modalitete.

**Ciljevi rada** su precizno definisani.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji koja je sprovedena u Centru za radiologiju i MR, Odeljenju dijagnosti kog imidžinga MSCT 64, Klini kog Centra Srbije. Obrazloženi su kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Detaljno je opisana inovativna metoda MDCT pregleda ampularne regije kao i specifični protokol u sklopu nje. Kriterijumi za analizu MDCT radiološke slike dva podtipa karcinoma su posebno obrađeni i upoređivani sa histopatološkim nalazima. Kalkulisani su senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV), negativna prediktivna vrednost (NPV) i preciznost ampularnog MDCT u diferencijaciji subtipova ampularnih adenokarcinoma. Korelacija između nalaza sa grupom ampularnih karcinoma je urađena sa Hi kvadrat i Fišerovim testom verovatnoće. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju.

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 85 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Pankreatobilijarni tip tumora je pokazao značajno više infiltrativnu morfologiju, fiksiran duodenopankreasni žljeb, rast tumora ne-eksponiran u duodenum, retraktilnu papilu, zahvatanje pankreatoduodenalne arterije, naglo odsecanje (amputacija) CBD i/ili MPD i

dilatiran CBD sa pridruženom MPD dilatacijom u 72, 22% slučajeva (26/36), sa prosečnom CBD dilatacijom od 15,61mm. Pankreatobilijarni tip tumora je bio hipovaskularan sa hipodenznim postkontrastnim prikazom u 34/36 slučajeva (94%).

Intestinalni podtip ampularnih adenokarcinoma je znatno češće imao nodularni oblik, pokazao slobodan duodenopankreatični žljeb, rast tumora ekspanzivan ka duodenumu, izbočenu papilu, bez zahvatanja pankreatikoduodenalne arterije, kombinovano naglo odsecanje CBD i MPD (znak dvocevke, „double duct“) u 12/28 slučajeva. U 10/28 slučajeva (36%) CBD je bio dilatiran, sa prosečnom dilatacijom od 14,43mm. Intestinalni podtip ampularnih karcinoma je bio hipovaskularan (hipodenzan) u 20/28 slučajeva (71%). Kada su sve karakteristike uzete u obzir, MDCT je tačno prepoznao intestinalni tip adenokarcinoma u 24/28 slučajeva, sa 4/28 slučajeva netačno opisanih kao pankreatobilijarni tip tumora, dok su 6/36 pankreatobilijarnih karcinoma opisani kao intestinalni tipovi adenokarcinoma, sa predomnom senzitivnošću od 85.71% (interval poverenja u rasponu od 57.19% do 98.22%) i specifičnošću od 83.33% (interval poverenja od 58.58% do 96.42%) u razlikovanju intestinalnog tipa od pankreatobilijarnog tipa tumora. Ukupna dijagnostička tačnost, pozitivna prediktivna vrednost (PPV, sa intervalom poverenja od 51.91% do 95.67%) i negativna prediktivna vrednost (NPV, interval poverenja od 63.56% do 98.54%) ampularnog MDCT-a u razlikovanju dva patološka subtipa bila je 84.37%, 80% i 88.24% .

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Ranije studije MDCT dijagnostike ampularnih tumora fokusirane su na razlikovanju ampularnih adenokarcinoma od benignih ampularnih poremećaja, dok studije adresirane na diferencijaciju dva tumorska subtipa još uvek nisu objavljene [Alessandrino i sar. 2015]. Nedostatak standardnih protokola za evaluaciju ampule na MDCT-u, kao i potreba za brzim postprocesing tehnikama rekonstrukcije, utiču na potrebu ispitivanja značaja i uloge multidetektorske kompjuterizovane tomografije u diferencijaciji dva tumorska subtipa. Prethodna studija MR dijagnostike, identifikovala je neke ključne kriterijume za dva tumorska subtipa: intestinalni tip tumora ima tendenciju da se prezentuje kao nodularno oblikovana lezija, pokazuje ovalne defekte u punjenju distalnog holedoha na MRCP-u, dok pankreatobilijarni tip kancera ispoljava i nodularni i infiltrativni na in rasta ali bez ovalnog defekta u punjenju u distalnom holedohu. Prethodna studija o ulozi magnetne rezonance u razlikovanju subtipova ampularnih adenokarcinoma pokazala je da su oblik tumora, intenziteti signala tumora, prisustvo defekta u punjenju distalnog holedoha u korelaciji sa tumorskim subtipom [Chung i sar. 2010]. U ovoj MR studiji od strane Chung i sar., ipak, nije korisno

optimizovani protokol za duodenalnu distenziju, dok je u našoj studiji distenzija duodenuma sprovedena kod svih ispitanika. I dok je duodenalna distenzija inicijalno bila predložena pre više od dvadeset godina i pokazala interesantne rezultate u detekciji ampularnih kancera, poslednja istraživanja u MDCT bilijarnoj evaluaciji pokazala su različite rezultate [Alessandrino i sar.2015, Raman i sar. 2014, Nikolaidis i sar. 2014]. Naša studija se bazira na duodenalnoj distenziji sa fluidom niske atenuacije i fokusirana je na usmerene postprocessing softverske rekonstrukcije, posebno rekonstrukcije volumnog renderinga. Do danas, nijedna studija još uvek se nije bavila istraživanjem uloge MDCT-a u razlikovanju pankreatobilijarnog od intestinalnog podtipa ampularnih karcinoma.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. *Aleksandar M. Ivanovic*, Francesco Alessandrino, Ruzica Maksimovic, Marjan Micev, Slavenko Ostojic, Richard M. Gore, Koenraad J. Mortele **Pathologic Subtypes of Ampullary Adenocarcinoma: Value of Ampullary MDCT for Noninvasive Preoperative Differentiation.** AJR 2017; 208:1–8
2. Alessandrino F, *Ivanovic AM*, Yee EU, et al. (2015) **MDCT and MRI of the ampulla of Vater (part I): technique optimization, normal anatomy, and epithelial neoplasms.** Abdominal Imaging 40(8):3274-3291
3. Alessandrino F, Souza D, *Ivanovic AM*, et al. (2015) **MDCT and MRI of the ampulla of Vater (part II): non-epithelial neoplasms, benign ampullary disorders, and pitfalls.** Abdom Imaging 40(8):3292-3312

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Uloga multidetektorske kompjuterizovane tomografije u dijagnozi i razlikovanju pankreatobilijarnog od intestinalnog tipa adenokarcinoma periamпулярne regije“ dr Aleksandra Ivanovića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos o ulozi multidetektorske kompjuterizovane tomografije u dijagnostici i razlikovanju dva podtipa adenokarcinoma periamпулярne regije. Sagledavajući i aktuelnu problematiku, uz jasno zadate ciljeve, savremenu metodologiju, adekvatnu statističku obradu naših podataka, došli smo do zaključaka koji su doprineli izboru optimalnog protokola za MDCT pregled ampule zahvaćene karcinomima, utvrdili kriterijume za razlikovanje dva patološka subtipa karcinoma i na taj način unapredili radiološku dijagnostičku proceduru koja bi imala široku primenu u budućnosti. Studija je pokazala na koji način MDCT može biti koristan u razlikovanju pankreatobilijarnog i intestinalnog podtipa adenokarcinoma preoperativno,

primenom adekvatne duodenalne pripreme i distenzije pre snimanja kao i upotrebom optimizovanog, specifi nog protokola za MDCT prikaz ampularne regije. Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni 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 zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandra Ivanovi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 09.01.2017.

lanovi Komisije:

Prof. dr Zorica Miloševi

---

Mentor:

Prof. dr Ružica Maksimovi

---

Komentor:

Doc. dr Aleksandra uri -Stefanovi

---

Akademik prof.dr Predrag Peško

---

V.N.S. dr Marjan Micev

---