

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.12.2015. godine, broj 5940/2, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Procena odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju  
metodom magnetne rezonance i difuzionog imidžinga“**

kandidata dr Ivane Blažić, zaposlene u Kliničko-bolničkom Centru Zemun u Beogradu u službi za Radiološku dijagnostiku. Mentor je Prof. Dr Đorđije Šaranović, komentor je akademik Prof. dr Zoran Krivokapić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ružica Maksimović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Doc. dr Vesna Plešinac Karapandžić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof. dr Viktor Til, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

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

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija dr Ivane Blažić napisana je na 126 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 39 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisane aktuelne strategije u terapiji karcinoma rektuma, kao i značaj multidisciplinarnog pristupa u tretmanu bolesnika sa karcinomom rektuma. Navedeni su dijagnostički modaliteti koji se koriste za dijagnostiku karcinoma rektuma sa specifičnim prednostima i ograničenjima. Detaljno je opisana uloga magnetne rezonance i difuzionog imidžinga u dijagnostici i evaluaciji karcinoma rektuma, a poseban akcenat je stavljen na postojeća ograničenja ovih metoda, naročito u proceni tumorskog odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju (CRT).

Dat je prikaz MR anatomije rektuma i perirektalnog prostora sa pregledom histoloških tipova tumora rektuma, predstavljeni su patohistološka analiza rektalnih preparata i principi neoadjuvantne hemioradioterapije kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Detaljno su opisani tehnika MR pregleda sa protokolom za MR pregled karcinoma rektuma, principi određivanja stadijuma karcinoma rektuma, kao i značaj difuzionog imidžinga i ADC merenja u proceni tumorskog odgovora na terapiju. Navedene su i osobenosti MR pregleda nakon hemioradioterapije i operativnog tretmana.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i odnose se na ispitivanje primene magnetne rezonance i difuzionog imidžinga kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma nakon hemioradioterapije za procenu stepena tumorskog odgovora na terapiju i procenu zahvaćenosti cirkumferentne resekcione margine, sa primarnim ciljem da se utvrdi da li difuzioni imidžing unapređuje dijagnostičku preciznost magnetne rezonance u proceni stepena odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu terapiju, u selekciji bolesnika sa kompletnim odgovorom na primenjenu terapiju i u proceni tumorske infiltracije cirkumferentne resekcione margine.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije sa odobrenjem Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Patološka analiza rađena je u Službi za patohistologiju Kliničkog centra Srbije na Odeljenju za Digestivnu patologiju. Detaljno je opisan protokol MRI i DWI pregleda, kao i metodologija ADC merenja. Procenjivan je tumorski gradus pre i nakon hemioradioterapije, tumorska infiltracija mezorektalne fascije nakon hemioradioterapije i tumorski odgovor na primenjenu terapiju metodom magnetne rezonance i difuzionog imidžinga

na kvalitativan i kvantitativan način, kvalitativnom analizom MR i DWI slike i merenjem ADC vrednosti tumorskog tkiva pre i posle hemioradioterapije primenom tri različita ROI (*region of interest* – merno područje) merna metoda za ADC merenja na DWI: 1) postavljanjem tri cirkularna ROI („*three-circular-ROIs*”, odnosno 3ROI metod); 2) postavljanjem jednog ROI koji oivičava tumorsko tkivo na jednoj slici („*single-slice*”, odnosno SS metod) i 3) postavljanjem mernih područja koji oivičavaju tumorsko tkivo na svim slikama na kojima se ono prikazuje („*whole-tumor-volume*”, odnosno WTV metod). ADC vrednosti pre i posle CRT, kao i numerička i procentna vrednost promene ADC vrednosti poređene su između grupa bolesnika sa različitim stepenom odgovora na CRT. Histopatološka analiza rektalnih resekata služila je kao referentni standard i vršena je procenom stepena tumorske regresije nakon neoadjuvantne terapije korišćenjem histopatološke skale za regresiju tumora (*tumor regression grade* – TRG) po Mandard-u.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i pregledno predstavljani svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

U poglavlju **Zaključak** sažeto su prikazani najvažniji zaključci i nalazi koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 163 referenci.

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

Ovo istraživanje je pokazalo da primena difuzionog imidžinga povećava dijagnostičku preciznost magnetne rezonance u proceni odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma preciznijom procenom stepena odgovora na terapiju i zahvaćenosti cirkumferentne resekcione margine nakon hemioradioterapije.

Uočeno je da difuzioni imidžing unapređuje dijagnostičku preciznost konvencionalnih MR sekvenci u kvalitativnoj proceni tumorskog statusa nakon neoadjuvantne hemioradioterapije u pogledu procene kompletnog tumorskog odgovora na primenjenu terapiju, u kvalitativnoj

proceni sniženja tumorskog gradusa nakon neoadjuvantne hemioradioterapije, kao i u kvalitativnoj proceni statusa cirkumferentne resekcione margine, odnosno tumorske infiltracije mezorektalne fascije nakon neoadjuvantne CRT, što je manifestovano višim vrednostima svih parametara dijagnostičke preciznosti.

Stepen tumorskog odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju kvantitativno je procenjivan primenom tri različita ROI merna metoda. Rezultati ove studije pokazuju da varijacije u broju, veličini i lokalizaciji mernih područja značajno utiču na ADC merenja i da tumorske ADC vrednosti proistekle iz tih merenja veoma zavise od primenjenog ROI mernog metoda. Uočeno je da merenja koja pokrivaju sve tumorske delove, uključujući nekrotične i fibrozne regije, daju pouzdaniju procenu tumorskog odgovora na terapiju nego merenja koja pokrivaju samo vijabilne delove tumora, i u pogledu procene kompletnog tumorskog odgovora na CRT, i u proceni sniženja tumorskog gradusa nakon primenjene terapije. SS i WTV metodi pokazuju značajno višu pouzdanost u proceni kompletnog tumorskog odgovora u poređenju sa 3ROI metodom; pouzdanost ovih metoda najviša je za procenu kompletnog tumorskog odgovora koja je bazirana na merenjima promene ADC vrednosti. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da pre-CRT ADC merenja ne mogu pouzdano da procene stepen tumorskog odgovora na CRT, bez obzira na primenjeni ROI merni metod. Post-CRT ADC meranja u koja je uključen čitav tumorski volumen pozitivnije koreliraju sa stepenom tumorskog odgovora na CRT i pouzdaniji su u odnosu na post-CRT ADC merenja koja uključuju samo solidne delove tumora. U proceni kompletnog tumorskog odgovora na terapiju baziranoj na merenjima vrednosti promene ADC (i za numeričke i za procentne vrednosti), SS i WTV metodi su se pokazali značajno pouzdanijim u poređenju sa 3ROI metodom.

Navedeni rezultati mogu biti od kliničkog značaja na nekoliko načina. Merenja vrednosti promene ADC uzrokovane primenjenom terapijom imaju značajnu dijagnostičku vrednost u proceni kompletnog tumorskog odgovora, koja je najviša za analizu kompletnog tumorskog volumena i procentnih vrednosti promene ADC. Procentne vrednosti promene ADC, bez obzira na primenjeni metod merenja, i post-CRT ADC vrednosti i numeričke vrednosti promene ADC merene SS i WTV metodima pokazale su odličnu dijagnostičku preciznost u otkrivanju bolesnika

sa nekompletnim odgovorom na neoadjuvantnu hemioradioterapiju kod kojih je hirurški tretman najbolja terapijska opcija. SS metod i WTV metod pokazali su sličnu dijagnostičku preciznost u proceni kompletnog tumorskog odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju, što govori u prilog korišćenja SS metoda, kao manje vremenski zahtevnog, u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Difuzioni imidžing povećava dijagnostičku preciznost konvencionalnih MR sekvenci u kvalitativnoj proceni tumorske infiltracije cirkumferentne resekcione margine nakon neoadjuvantne CRT, što od izuzetnog značaja, imajući u vidu da je pozitivna CRM najmoćniji prediktor lokalnog recidiva.

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

U velikoj multicentričnoj studiji Lambregts i saradnika pokazano je da dodatak difuzionog imidžinga standardnim MR sekvencama za karcinom rektuma dovodi do pouzdanije selekcije bolesnika sa kompletnim odgovorom na primenjenu terapiju (Lambregts DM. 2011), što je u skladu sa rezultatima ovog istraživanja, kao i drugih studija koje su se bavila procenom dijagnostičke preciznosti difuzionog imidžinga u kvalitativnoj proceni tumorskog odgovora na primenjenu terapiju (Kim SH. 2009, Dzik-Jurasz A. 2002, Sun YS. 2010, De Vries AF. 2003, Patterson DM. 2008, Kremser C. 2003, Roth Y. 2004, Kim SH. 2011). Rezultati ove studije pokazali su i da difuzioni imidžing povećava dijagnostičku preciznost konvencionalnih MR sekvenci u kvalitativnoj proceni statusa cirkumferentne resekcione margine, odnosno tumorske infiltracije mezorektalne fascije nakon neoadjuvantne CRT. Ovakav nalaz je u skladu sa rezultatima nekih prethodnih istraživanja (Park MJ. 2001, Wieder HA. 2007).

Ovo istraživanje je prvo u kojem se poredi dijagnostička vrednost tri različita ROI merna metoda za ADC merenja na DWI u proceni kompletnog tumorskog odgovora karcinoma rektuma na primenjenu neoadjuvantnu hemioradioterapiju. Dobijeni rezultati ukazuju na to da ADC merenja koja pokrivaju ceo tumorski volumen daju najpouzdaniju procenu tumorskog odgovora na terapiju. Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima studije Goh i saradnika (Goh V. 2008), koji su pokazali da merno područje koje pokriva ceo tumorski volumen daje pouzdanije vrednosti CT perfuzionih parametara karcinoma rektuma, kao i sa rezultatima studije Roth i saradnika (Roth

Y. 2004), koji su uočili da ADC merenja koja pokrivaju čitav tumorski volumen pouzdanije predviđaju tumorski odgovor karcinoma kolona na antineoplastičnu terapiju kod miševa, u odnosu na merenja koja uključuju samo vijabilne tumorske zone.

#### **D) Objavljen rad koji čini deo doktorske disertacije**

1. **Ivana Blažić**, Ružica Maksimović, Milan Gajić, Đorđije Šaranović. Apparent diffusion coefficient measurement covering complete tumor area better predicts rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. Croat Med J 2015 Oct 31;56(5):460-9.

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

Doktorska disertacija „**Procena odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju metodom magnetne rezonance i difuzionog imidžinga**“ dr Ivane Blažić predstavlja originalni naučni doprinos u nastojanju da se neinvazivnim imidžing modalitetima precizno i pouzdano proceni odgovor karcinoma rektuma na neoadjuvantnu terapiju i selektuju bolesnici sa različitim stepenom tumorskog odgovora na primenjenu terapiju, posebno oni sa kompletnim odgovorom, zarad ostvarivanja mogućnosti da se svakom bolesniku ponudi najmanje invazivan, ali siguran i delotvoran tretman baziran na njegovom ličnom profilu rizika za nastanak lokalnog recidiva. Ovo je prva studija koja upoređuje tri različita ROI merna metoda ADC merenja u proceni kompletnog tumorskog odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju. Rezultati ove studije pokazuju da se primenom magnetne rezonance i difuzionog imidžinga mogu selektovati pacijenti kod kojih bi mogli biti primenjeni manje invazivni terapijski modaliteti nakon neoadjuvante CRT, uključujući i neoperativni tretman.

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 Ivane Blažić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu 29.12.2015.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ružica Maksimović

---

Doc. dr Vesna Plešinac Karapandžić

---

Prof. dr Viktor Til

---

Mentor:

Prof. Dr Đorđije Šaranović

---

Komentor:

Akademik Prof. dr Zoran Krivokapić

---