

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18. marta 2024. godine, broj 19/XXII-3/3-DŠ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Dijagnostička vrednost morfoloških i funkcionalnih tomografskih metoda u detekciji postoperativnih recidiva karcinoma pankreasa“,

kandidata kl. asist. dr Dušana Šaponjskog, zaposlenog u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentor kandidata je prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović, komentor je prof. dr Dragana Šobić Šaranović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Mašulović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Nebojša Petrović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Viktor Till, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta 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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Dušana Šaponjskog napisana je na ukupno 96 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 11 tabela, 27 grafikona i 16 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **Uvodu** su definisane opšte karakteristike karcinoma pankreasa, epidemiološki podaci i klinička prezentacija ovih pacijenata. Prikazane su i opisane dijagnostičke radiološke procedure, kao i PET-CT. Jasno su objašnjene dostupne napredne tehnike kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonance, PET-CT parametara i njihova primena. Detaljno su predstavljeni svi načini recidiviranja karcinoma pankreasa, kao i procena resektabilnosti i načini praćenja ovih tumora. Takođe je opisan hirurški i sistemski terapijski protokol ovih pacijenata. Pokazane su indikacije i vrste hirurških resekcija, kao i terapijske opcije u odnosu na radiološko praćenje i korelaciju sa aspecifičnim tumor-markerima. Predstavljeni su

protokoli za dijagnostičko praćenje pacijenata nakon hirurgije, kao i u toku primene adjuvantne terapije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja tačnosti kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MR) u detekciji lokalnog i metastatskog recidiva pankreasnog adenokarcinoma (PAC) nakon hirurškog zahvata, u poređenju sa pozitronskom emisionom tomografijom sa kompjuterizovanom tomografijom (PET-CT) kao referentnim standardom, kao i definisanje morfoloških parametara savremenih tomografskih metoda u otkrivanju rekurentnog tumora posle operacije karcinoma pankreasa (MDCT, MR, PET/CT). Takođe, cilj je bio da se utvrde funkcionalni parametri tomografskih metoda korisnih za detekciju i karakterizaciju postoperativnih recidiva karcinoma pankreasa (postkontrastna opacifikacija kod MDCT pregleda, difuzija i dinamika postkontrastne opacifikacije kod MR pregleda, kao i SUV vrednost kod PET/CT metode) i analizirati međusobnu povezanost između funkcionalnih MR parametara i PET parametara uz korelaciju svih tih parametara sa laboratorijskim nalazom serumske koncentracije tumor-markera specifičnog za karcinom pankreasa (CA19-9).

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je reč o retrospektivno-prospektivnoj kliničkoj kohortnoj studiji, koja je sprovedena u Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, na Odeljenju digestivne radiologije i Centru za nuklearnu medicinu Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Ovo istraživanje je odobrila Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj: 29/X-11). Od 2011. do 2019. godine pacijenti su bili uključeni u ovu unicentričnu studiju. Jasno su pokazani kriterijumi za uključenje i isključenje pacijenata iz studije, kao i ceo koncept istraživanja u smislu postoperativnog praćenja pacijenata i otkrivanja lokalnog ili sistemskog recidiva bolesti upotrebom dijagnostičkih modaliteta, kao što su konvencionalni CT pregled abdomena, MR pregled abdomena, kao i PET-CT pregled celog tela sa analizom morfoloških i funkcionalnih parametara. Precizno su objašnjeni protokoli pregleda, kao i dalja obrada dobijenih studija i korelacija podataka. Objašnjene su statističke metode koje su korišćene za analizu 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 167 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz Programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Dijagnostička vrednost morfoloških i funkcionalnih tomografskih metoda u detekciji postoperativnih recidiva karcinoma pankreasa“, autora

Dušana Šaponjskog, konstatuje se da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 10%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Pokazane su odlične dijagnostičke performanse magnetne rezonance (MR) u otkrivanju lokalnih recidiva nakon radikalnog hirurškog tretmana adenokarcinoma pankreasa u poređenju sa PET-CT-om kao referentnim standardom.

Pokazana je korelacija morfoloških parametara sve tri tomografske metode u otkrivanju rekurentnog tumora posle operacije karcinoma pankreasa, te da su oni relativno slični kada govorimo o otkrivanju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa i njegovoj lokalizaciji, uz napomenu da je MR pregled senzitivniji od CT pregleda. Takođe, statistički je utvrđeno da je PET-CT pregled senzitivniji za otkrivanje udaljenijih metastaza, dok je MR statistički senzitivniji za otkrivanje manjih metastaza u jetri.

Statistički je dokazano da sekvenca difuzije (DWI) sa ADC mapom i njenom numeričkom vrednošću ima dokazano najveću iskoristljivost u ulozi otkrivanja lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa, a nakon njih slede dinamske postkontrastne serije T1W-FS. T2W sekvence su bile najmanje precizne. Korelacijom sa PET-CT pregledom utvrđeno je da ceo MR pregled sa svim pomenutim sekvencama čini celinu koja ima bitnu ulogu u proceni prisustva ili odsustva lokalnog recidiva kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj hirurškoj resekciji karcinoma pankreasa i da se razlikuje bitno od nalaza PET-CT kao referentne metode.

Pronađena je statistički značajna korelacija između ADC kao funkcionalnog MR parametra i svakog od funkcionalnih PET parametara iste lezije – SUVmean, MTV and TLG i snažna korelacija veličine lezije i svih PET parametara i ADC vrednosti. Metabolički funkcionalni parametri PET-CT pregleda valjano ukazuju na to da se pokazuje malignitet i agresivnost lokalnih recidiva, kao i metastaza u odnosu na korelaciju sa CT i MR pregledima. Statistički je dokazano da funkcionalni parametri na CT pregledima lokalnih recidiva karcinoma pankreasa (merenje denziteta opisanih mekotkivnih promena na predilekcionim mestima koje se postkontrastno opacifikaciju) imaju iste funkcionalne osobine opacifikacije, kao i primarni tumori, što se i slaže sa literaturom.

Korelirajući dijagnostičku vrednost tomografskih metoda i njihove funkcionalne parametre sa laboratorijskim nalazom serumske koncentracije tumor-markera specifičnog za adenokarcinome, te i za pankreas (CA19-9), nije dobijena statistička značajnost koja povezuje kvantitativnu vrednost tumor-markera, ali je dobijeno da je veći procenat povišenih vrednosti tumor-markera bio kod pacijenata sa recidivom bolesti, što ukazuje na to da su ispitanici sa recidivom imali znatno češće povišen CA 19-9, te je pronađena statistička povezanost između vrednosti CA 19-9 kod pacijenata sa recidivom i bez njega.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovom istraživanju lokalni recidiv bolesti je pronađen kod 60 pacijenata (61,9%), što se poklapa sa podacima dostupnim u literaturi. Medijana najvećeg promera lokalnog recidiva

na CT pregledu iznosila je 20 mm, što je u korelaciji sa navedenim podacima u literaturi bez većih neslaganja. Medijana vremenskog intervala (broj meseci) od operacije do detekcije lokalnog recidiva karcinoma pankreasa nakon radikalnog hirurškog lečenja iznosila je 12 meseci. Ono što se ogleda u literaturi u prvi mah jeste to da trenutno ne postoji jasna definicija rane pojave recidiva nakon radikalne resekcije karcinoma pankreasa. S obzirom na nisku srednju stopu preživljavanja pacijenata sa karcinomom pankreasa, pretpostavljamo da 12 meseci možda nije dovoljno „rano“ da se adekvatno adresira ovo pitanje. Na primer, u istraživanju koje su proveli Groot i saradnici više od 40% ukupnih pacijenata (n = 957) doživelo je recidiv unutar 12 meseci, a 80% njih već je imalo udaljene metastaze.

U studiji je analizirana lokalizacija recidiva tumora i najčešća prezentacija bila je mekotkivna tumorska masa, koja se nalazila u području definisanom gornjom mezenteričnom arterijom (AMS) kao medijalnom granicom, portnom venom kao prednjom, i donjom šupljom venom kao zadnjom granicom, koja je viđena kod 25 pacijenata (41,7%), što je u skladu sa studijom Heye i saradnika. Druga najčešća lokalizacija je mekotkivna promena u loži operativno odstranjene glave pankreasa, između gornje mezenterične arterije i vene (AMS i VMS) koja je uočena kod 19 pacijenata (31,7%), što se može videti kao jedno od najčešćih mesta u velikom broju studija, kao što su npr. Bluemke i koautori, kao i Balaj i autori. Lokalizovana mekotkivna masa ili *muff* tkiva oko AMS, celijačne arterije (trunkusa celijakusa – TC) i/ili hepatične arterije (HA) otkrivena je kod 12 pacijenata (20% ispitanika), dok se recidiv na resekcinoj margini nalazio kod samo četiri pacijenta (6,7%), što je u skladu sa učestalošću rezultata u literaturi. Takođe kao i u radovima Morteale sa saradnicima i Groot sa saradnicima prikazana je korelacija između zahvaćenosti ivica resekcije i vremena javljanja recidiva. Lokalni recidiv karcinoma pankreasa širi se duž ključnih visceralnih krvnih sudova, uglavnom AMS-a (gornje mezenterične arterije), ali i trunkusa celijakusa (TC). Ovo ponašanje je u skladu s činjenicom da se karcinom pankreasa poznaje po tome što se širi duž neurovaskularnih struktura na histološkom nivou, kao što su pokazali Makino i saradnici upoređujući invaziju u pankreasne i ekstrapankreasne nervne pleksuse u zavisnosti od ventralne ili dorzalne lokacije tumora u glavi pankreasa.

Kako su prikazali Daamen i saradnici metaanalizom, PET-CT samostalno ili u kombinaciji s kontrastnim CT-om poboljšava detekciju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa, što se ogleda u većoj osetljivosti u poređenju sa samim kontrastnim CT-om. Prethodno nijedna studija nije izvestila o ishodima dijagnostičke performanse MR-a zasebno, te je do sada dodatna vrednost MR-a bila nejasna, a ovo se može gledati kao pionirski rad o ulozi MR pregleda. Prema našim rezultatima, ustanovili smo da postoji srednje slaganje između CT i PET-CT nalaza u vezi sa postojanjem lokalnog recidiva sa proporcijom slaganja primenjenih dijagnostičkih procedura od 75,3%. Prethodne studije su izveštavale o tome da PET-CT ima osetljivost od 83,3–98%, specifičnost od 90–90,5% i tačnost od 86,7–96% za otkrivanje recidiva pankreasnog karcinoma, te kao i u literaturi, rezultati ove studije pokazuju da PET-CT ima veću osetljivost i tačnost u poređenju s abdominalnim CT-om.

Ova studija je pionirska kada je reč o numeričkim vrednostima ADC mape kod recidiva karcinoma pankreasa i u literaturi se ne može pronaći nijedna studija koja je obradila ovu klinički značajnu temu. Rezultati rekurentnog rasta tumora i prosečne ADC vrednosti u ovoj

studiji u celosti korespondiraju sa prethodnim studijama o MR pregledima adenokarcinoma pankreasa, kao i sa njihovim ADC vrednostima, uzimajući u obzir to da ima svega nekoliko objavljenih studija i da se sve tiču primarnog pankreasnog karcinoma, a nijedna koja se bavi recidivima. To sve zajedno ukazuje na činjenicu da je tkivo koje su analizirali kao lokalni recidiv definitivno ponovni rast tumora nakon hirurški uklonjenog adenokarcinoma pankreasa, što je pokazano kod studija Yao sa saradnicima i Lee sa saradnicima.

Klau i saradnici, kao i u druge studije, a potpuno u korelaciji sa rezultatima ove studije dokazali su da su T2 sekvence najmanje korisne u otkrivanju lokalnog recidiva jer je ovaj tip tumora često istog intenziteta signala kao okolni parenhim pankreasa na T2 sekvencama, dok je sekvenca difuzije sa ADC mapom najsenzitivnija.

Analizirajući korelaciju ADC i PET-CT metaboličkih parametara kod lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa, utvrđena je korelacija, ali kako u literaturi ne postoji nijedna slična studija, pronađena je obećavajuća korelacija između ADC i SUV vrednosti kod nekih drugih karcinoma kao što su karcinomi cerviksa uterusa (Gu i saradnici), kao i kod rektalnog karcinoma (Ho i saradnici). Takođe pronađena je negativna korelacija između veličine lezije i ADC vrednosti, što bi moglo da ukaže na to da se celularnost tumora povećava sa veličinom tumora, a što je i u skladu sa već pomenutim i poznatim činjenicama da je karcinom pankreasa povezan sa smanjenim vrednostima ADC u poređenju sa zdravim tkivom pankreasa zbog prisustva fibroze i povećane ćelijske gustine, što je pak povezano s ograničenom difuzijom vode (na sekvenci difuzije). Tipičan primer je studija Yoshikawe i saradnika u kojoj su oni pronašli znatno povećane vrednosti ADC za karcinom pankreasa u poređenju sa vrednostima ADC za zdrav parenhim pankreasa.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Šaponjski D, Djuric-Stefanovic A, Jovanovic MM, Jankovic A, Kovac J, Milosevic S, Stosic K, Pantovic J, Petrovic J, Kmezic S, Radenkovic D, Saranovic DS. Utility of MRI in detection of PET-CT proven local recurrence of pancreatic adenocarcinoma after surgery. *Med Oncol*. 2024 Jan 4; 41(2):47. doi: 10.1007/s12032-023-02271-8. PMID: 38175487.

M22 IF: 3,4

2. Šaponjski D, Djurić Stefanovic A. Značaj magnetne rezonance u otkrivanju lokalnog recidiva adenocarcinoma pankreasa dokazanog PET-CT-om. *MedPodml* 2024, Vol. 75 Br.4

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Dijagnostička vrednost morfoloških i funkcionalnih tomografskih metoda u detekciji postoperativnih recidiva karcinoma pankreasa“ dr Dušana Šaponjskog, kao prvi ovakav rad kod nas, predstavlja originalni naučni doprinos razumevanju značaja i uloge morfoloških i funkcionalnih parametara kompjuterizovane tomografije,

magnetne rezonance i PET kompjuterizovane tomografije u otkrivanju lokalnog i sistemskog recidiva karcinoma pankreasa, ali i generalno mogućnostima njihove primene.

Istraživanje je rezultiralo jasnim zaključcima kao što su odlične dijagnostičke performanse magnetne rezonance (MR) u otkrivanju lokalnih recidiva nakon radikalnog hirurškog tretmana adenokarcinoma pankreasa u poređenju sa PET-CT-om kao referentnim standardom, tj. da je MR kao dijagnostička procedura veoma korisna u otkrivanju lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa, ne samo kao vizualizaciona već i kao kvantitativna tehnika, koja sa svojim morfološkim parametrima, pogotovo sekvencom difuzije (DWI) kao funkcionalnom sekvencom, ima veliki potencijal da bude dobra alternativa PET-CT pregledima u praćenju pacijenata nakon radikalne hirurgije karcinoma pankreasa. Korelacije između dijametara lezije i na MR-u i na PET-CT-u, kao i između ADC i SUV, MTV i TLG imaju snažan uticaj na dalje razvijanje onkološkog MR imidžinga.

Dokazano je da su značajni morfološki parametri u otkrivanju rekurentnog tumora posle operacije karcinoma pankreasa kod sve tri tomografske metode relativno slični kada govorimo o otkrivanju lokalnog recidiva karcinoma pankreasa i njegovoj lokalizaciji, uz napomenu da je MR senzitivniji od CT pregleda. Takođe, PET-CT pregled je senzitivniji za otkrivanje udaljenijih metastaza, dok su morfološki parametri MR pregleda senzitivniji za otkrivanje manjih metastaza u jetri.

Bazirajući se na funkcionalne parametre ovih tomografskih metoda, zaključeno je da sekvenca difuzije (DWI) sa ADC mapom i njenom numeričkom vrednošću ima dokazano najveću iskoristljivost u ulozi otkrivanja lokalnog recidiva adenokarcinoma pankreasa, a nakon njih slede dinamske postkontrastne serije T1W-FS. T2W sekvence su bile najmanje precizne. Takođe ceo MR pregled sa svim pomenutim sekvencama čini celinu koja ima bitnu ulogu u proceni prisustva ili odsustva lokalnog recidiva kod pacijenata podvrgnutih radikalnoj hirurškoj resekciji karcinoma pankreasa.

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 Dušana Šaponjskog i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01. 04. 2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragan Mašulović

Mentor:

Prof. dr Aleksandra Đurić Stefanović

Komentor:

Prof. dr Nebojša Petrović

Prof. dr Dragana Šobić Šaranović

Prof. dr Viktor Till
