

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.11.2023. godine, broj 14/XVIII-3/3-MS, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice“

kandidata dr Milice Stojiljković, zaposlene u Centru za nuklearnu medicinu sa pozitronskom emisijom tomografijom. Mentor disertacije je Prof. dr Vera Artiko.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragana Šobić Šaranović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Mladenko Vasiljević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Branislava Radović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa privremenim 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 Milice Stojiljković napisana je na ukupno 58 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, 6 grafikona i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenića korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je dat pregled epidemioloških, histopatoloških i etiopatoloških karakteristika malignih tumora grlića materice. Navedena je detaljna klasifikacija katarakti prema etiologiji i prema morfologiji. Analizirane su mogućnosti prevencije i skrininga cervikalnog karcinoma, i na adekvatan način su opisani principi dijagnostike, utvrđivanje stadijuma bolesti i lečenja cervikalnog karcinoma. Data je definicija recidiva karcinoma cerviksa uterusa i pregled osnovnih smernica postupanja kod žena sa sumnjom na relaps.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na primenu različitih vizuelizacionih metoda u vođenju pacijentkinja sa karcinomom cerviksa, uključujući konvencionalne – morfološke (multidetektorska kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca) i hibridne metode (pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom). Opisani su opšti principi PET/CT imidžinga kao i njegova uloga u onkologiji, a posebna pažnja je posvećena dosadašnjim saznanjima o ulozi i mogućnostima hibridne PET/CT dijagnostike sa fluorodeoksiglukozom kod žena sa karcinomom grlića materice i to konkretno u stejdžingu, planiranju terapije, proceni terapijskog učinka, i praćenju ovih pacijentkinja, uz pregled dosadašnjih saznanja o mogućoj prognostičkoj ulozi ove metode.

Ciljevi istraživanja precizno su definisani. Sastoje se od ocene dijagnostičke tačnosti PET/CT sa fluorodeoksiglukozom u detekciji aktivne bolesti i određivanju stepena raširenosti bolesti, kao i utvrđivanja stepena slaganja FDG PET/CT nalaza sa rezultatima konvencionalnih vizuelnih metoda (MDCT, MR). Takođe, kao cilj rada navedeno je i ispitivanje prognostičke uloge FDG PET/CT nalaza u proceni ishoda bolesti.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj kohortnoj studiji, sprovedenoj u Centru za nuklearnu medicinu i pozitronsku emisionu tomografiju, UKCS u periodu od 2014. do 2019. godine. Precizno su navedeni kriterijumi za uključenje i isključenje ispitanica iz studije. Detaljno je opisana procedura samog FDG PET/CT pregleda i interpretacije nalaza, kao i način prikupljanja podataka o ostalim neophodnim demografskim i kliničkim podacima, i rezultatima konvencionalnih imidžing metoda (MDCT, MR). Utvrđeni su kriterijumi za postavljanje konačne dijagnoze – zlatnog standarda, i određen je minimalni period praćenja od godinu dana, sa preciznom definicijom pojave progresije bolesti. Dat je pregled statističkih testova korišćenih u izračunavanju dijagnostičke vrednosti imidžing metoda, njihove povezanosti sa progresijom bolesti i moguće prognostičke uloge. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Sve ispitanice potpisale su informisani pristanak pre uključjenja u studiju.

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

Diskusija je napisana sveobuhvatno i pregledno, uz prikaz rezultata 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 142 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, programom iThenticate izvršena je provera originalnosti doktorske disertacije „Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice”, autora Milice Stojiljković, sa utvrđenim stepenom podudaranja teksta od 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je tzv. opštih mesta i podataka, ličnih imena, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorantkinjinih istraživanja koji su proistekli iz njene disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Analizom demografskih i kliničkih parametara 113 ispitanica sa sumnjom na relaps raka grlića materice, ustanovljeno je da je najveći broj ispitanica imao skvamocelularni tip karcinoma, srednjeg gradusa, u uznapređovalom stadijumu, a najčešći modalitet lečenja bila je radioterapija sa hemopotencijacijom. Svim ispitanicama bila je odrađena jedna od metoda konvencionalnog imidžinga (multidetektorska kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca) a rezultat je bio pozitivan u 73% slučajeva (n=82), dok je nalaz pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom ukazivao na prisustvo aktivne bolesti kod 80 pacijentkinja (71%), od čega je u 39 slučajeva detektovana samo lokoregionalna bolest, a preostalih 41 žena imalo je znake udaljene diseminacije na PET/CT.

Utvrđeni su parametri dijagnostičke tačnosti kako za konvencionalnu tako i hibridnu dijagnostiku. Senzitivnost MDCT/MR metoda bila je visoka, 85.5%, uz nižu specifičnost od samo 39.7% i ukupnu tačnost od 63.7%. FDG PET/CT dijagnostika pokazala je superiornost u svim procenjivanim aspektima, sa visokim vrednostima senzitivnosti od 98.2%, tačnosti od 77%, i boljom specifičnosti u odnosu na konvencionalni imidžing od 57.9%. Kod 79/113 ispitanica postojalo je slaganje nalaza konvencionalnog i hibridnog imidžinga, od čega je kod 33/47 (70%) žena sa stvarno pozitivnim konvencionalnim imidžingom PET/CT detektovao dodatne lezije i kod 33% promenio stadijum bolesti u IVB.

Sve ispitanice su praćene minimum godinu dana, sa najdužim praćenjem od 5 godina, i medijanom 17 meseci. Analizirano je preživljavanje bez progresije bolesti u odnosu na nalaz konvencionalnog i hibrodnog imidžinga, gde je pokazano da ispitanice sa pozitivnim rezultatima imaju kraće preživljavanje bez progresije, s tim što je samo za PET/CT nalaz postignuta statistička značajnost. Zatim su i dodatno ispitane podgrupe u zavisnosti od raširenosti bolesti na hibridnom imidžingu, čime je utvrđeno da najkraće preživljavanje imaju bolesnice sa udaljenim metastazama na PET/CT (19.0 ± 2.6 meseci), zatim pacijentkinje sa samo lokoregionalnim relapsom (26.1 ± 3.4 meseci), i najzad ispitanice sa negativnim PET/CT rezultatom (51.6 ± 4.2 mesec) ($p < 0.001$).

U univarijantnom i multivarijantnom Cox-ovom regresionom modelu analizirani su mogući prediktivni faktori pojave progresije bolesti: starost pacijentkinja, inicijalni stadijum bolesti, histopatološki tip i gradus tumora, rezultati morfoloških vizuelizacionih metoda i PET/CT ispitivanja. U univarijantnoj analizi kao potencijalni prognostički faktori pokazali su se inicijalni stadijum bolesti (HR 1.761 (CI 1.062-2.921)) i rezultat PET/CT (HR 6.476 (CI 2.775-15.112)), međutim u multivarijantnom modelu samo je PET/CT nalaz potvrđen kao nezavisni faktor prognoze, pri čemu žene sa pozitivnim rezultatom imaju do 6 puta veći rizik od progresije.

Nešto homogeniji uzorak - podgrupa od 84 pacijentkinja koje su sve lečene zračnom terapijom i kojima je urađen MR pregled, analizirana je i zasebno. Dijagnostičke performance su i u ovoj podgrupi bile bolje kod PET/CT ispitivanja u odnosu na MR imidžing. Vrednosti senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke tačnosti iznosile su 80.1%, 52.4% i 66.7% za MR, i 97.6%, 61.9% i 79.8% za PET/CT, respektivno. Slaganje MR i PET/CT nalaza postojalo je u 70% slučajeva (59/84), a kod 23/34 stvarno pozitivne MR pacijentkinje, PET/CT detektovao je dodatne lezije.

U ovoj podgrupi rađena je i analiza preživljavanja, koja je pokazala da lošiju prognozu u smislu kraćeg preživljavanja bez progresije imaju žene sa patološkim rezultatima kako MR ($p = 0.003$), tako i PET/CT ($p < 0.001$). Dodatno je ustanovljeno da je najkraće preživljavanje bez progresije kod ispitanica sa prisustvom udaljenih depozita na PET/CT u odnosu na samo lokoregionalnu bolest ili normalan PET/CT nalaz. Univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom, od svih ispitivanih faktora prognoze, pozitivan nalaz MR (HR 2.873 (CI 1.370-6.027)) i pozitivan nalaz PET/CT (HR 9.491 (CI 3.302-27.274)) pokazali su se kao prediktori

progresije bolesti. Međutim u multivarijantnom modelu potvrđena je samo prediktivna uloga PET/CT kao nezavisnog prognostičkog faktora preživljavanja bez pojave progresije.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas u našoj zemlji nije sprovedeno ni jedno istraživanje koje je ispitivalo dijagnostičku ni prognostičku ulogu pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije kod žena sa sumnjom na relaps raka grlića materice. Inostrane studije koje su analizirale dijagnostičke performanse PET/CT sa fluorodeoksiglukozom kod pacijentkinja sa simptomima recidiva cervikalnog karcinoma dobile su rezultate koji su u saglasnosti sa dobijenim rezultatima u disertaciji, sa vrednostima senzitivnosti koje su varilale od 69-100%, specifičnosti od 50-100% (Meads i sar., 2014, Chu i sar., 2014, Ding i sar., 2014, Kitajima i sar. 2008). Kada su u pitanju ispitanice iz podgrupe lečene radioterapijom, rezultati iz disertacije uporedivi su sa nalazima Sakurai sar. (2006), čije su vrednosti senzitivnosti i specifičnosti iznosile 91.5% i 57.1%, respektivno. Međutim druga studija (Sanei Sistani i sar., 2021) demonstrirala je senzitivnost i specifičnost PET/CT metode od 86% i 95%, s tim što je u njoj analizirana populacija žena koje su na PET/CT poslate u cilju procene terapijske delotvornosti nakon radioterapije, a ne pacijentkinje sa postojanjem sumnje na recidiv.

Nekoliko studija poredilo je hibridni PET/CT imidžing sa konvencionalnim morfološkim vizuelizacionim metodama (multidetektorska kompjuerizovana tomografija, magnetna rezonanca) kod žena poslatih na ristejdžing nakon lečenja cervikalnog karcinoma (Lai i sar., 2004) ili kod sumnje na recidiv bolesti (Bjurberg i Brun, 2013, Pallardy i sar., 2010). Rezultati koje su oni dobili saglasni su sa rezultatima iz disertacije, u smislu superiornosti pozitronske emisije tomografije sa kompjuerizovanom tomografijom u odnosu na konvencionalni imidžing po pitanju senzitivnosti kao i specifičnosti, naročito u detekciji metastatske bolesti. Meads i sar. (2014) poredili su samo magnetnu rezonancu i njene sposobnosti sa performansama PET/CT, pri čemu su oni dobili slične vrednosti senzitivnosti i specifičnosti za ove dve metode, za razliku od rezultata doktorske teze koji govore u prilog prednosti PET/CT. Međutim Meads i sar. (2014) nisu se ograničili na pacijentkinje lečene zračnom terapijom, i njihova studija uzela je u obzir samo procenu lokoregionalnog statusa na MR, a ne i udaljenih metastaza. Rezultati Sanei Sistani i sar. (2021) takođe je demonstrirala nisku senzitivnost MR (31%) u proceni limfnih čvorova i udaljenih metastaza kod žena prethodno lečenih radioterapijom.

U disertaciji je pokazano da, iako su i rezultat magnetne rezonance i nalaz pozitronske emisije tomografije/kompjuterizovane tomografije sa fluorodeoksiglukozom povezani sa dužinom preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) kod žena sa suspektnim recidivom cervikalnog karcinoma u analizi preživljavanja, jedino je FDG PET/CT predstavljao nezavisni prognostički faktor u multivarijantnom regresionom modelu. Bjurberg i Brun (2013) i van der Veldt i sar. (2008) takođe su sproveli analizu preživljavanja i demonstrirali da pacijentkinje sa sumnjom na recidiv i negativnim PET nalazom imaju duže ukupno preživljavanje (OS) u odnosu na PET pozitivne ispitanice. Chung i sar. (2012) analizirali su i ukupno (OS) kao i preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) kod žena sa urađenim PET/CT u cilju detekcije relapsa, i pokazali takođe bolju prognozu ispitanica na normalnim nalazom PET/CT, u saglasnosti sa rezultatima disertacije. Pallardy i sar. (2010) su pomoću regresionih modela ispitivali potencijalne faktore prognoze kod žena sa sumnjom na recidiv raka grlića materice I u multivarijantnim modelu dobili da je nalaz PET/CT najznačajniji faktor za ukupno preživljavanje, u skladu sa rezultatima disertacije.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stojiljkovic M, Sobic Saranovic D, Odalovic S, Popovic M, Petrovic J, Rankovic N, Veljkovic M, Artiko V. **FDG PET-CT as an important diagnostic tool and prognostic marker in suspected recurrent cervical carcinoma after radiotherapy: comparison with MRI.** Radiol Oncol. 2022 Nov 2;56(4):453-460. [doi: 10.2478/raon-2022-0042](https://doi.org/10.2478/raon-2022-0042) **M22 IF: 4.214**

Stojiljković M, Artiko V. **FGD PET in suspected recurrent cervical cancer.** Medicinski podmladak. In press. [doi: 10.5937/mp75-42867](https://doi.org/10.5937/mp75-42867) **M52**

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj pozitronske emisije tomografije sa kompjuterizovanom tomografijom u evaluaciji bolesnica sa sumnjom na recidiv karcinoma grlića materice“ dr Milice Stojiljković, kao prvo ovakvo istraživanje u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge PET/CT u praćenju žena nakon lečenja karcinoma grlića materice i kod sumnje na recidiv bolesti. Cervikalni karcinom predstavlja četvrti najčešće dijagnostikovani maligni tumor i četvrti vodeći uzrok smrti od maligniteta kod žena u svetu, sa visokom incidencom recidiva naročito kod pacijentkinja sa višim stadijumom bolesti. Savremeni trendovi u praćenju bolesnica nakon primarnog lečenja

zasnivaju se na različitim metodama pregleda, i trenutno ne postoji konsenzus oko jedinstvenog plana praćenja a brojni vodiči preporučuju različite vizuelizacione metode, uključujući kompjuterizovanu tomografiju, magnetnu rezonancu i pozitronsku emisionu tomografiju/kompjuterizovanu tomografiju sa fluorodeoksiglukozom. Ovo istraživanje pokazalo je superiornost PET/CT ispitivanja u odnosu na morfološki imidžing (MDCT, MR), kako u dijagnostičkim sposobnostima tako i u prognozi bolesti kod žena sa sumnjom na relaps cervikalnog karcinoma.

Ova doktorska disertacija sprovedena je poštujući sva etička, stručna i metodološka načela naučnog istraživanja. Ciljevi istraživanja su konkretni i precizno definisani, naučni pristup originalan i adekvatno primenjen, sama tema aktuelna i od velikog kliničkog značaja. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani, analizirani i protumačeni u poređenju sa dosadašnjim istraživanjima, i 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 Milice Stojiljković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 18.12.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragana Šobić Šaranović

Prof. dr Mladenko Vasiljević

Doc. dr Branislava Radović

Mentor:

Prof. dr Vera Artiko
