

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 12.07. 2024. godine, broj 19/XXVIII-3/3-NČ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Patološko radiološka korelacija adenokarcinoma pluća po najnovijim kriterijumima“**

kandidata dr Nikole Čolića, zaposlenog u Centru za radiologiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Mentor je prof. dr Ruža Stević, komentor je prof. Maja Ercegovac.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Mašulović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ružica Maksimović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Viktor Till, 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 doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Nikole Čolić napisana je na ukupno 74 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, najnovija klasifikacija adenokarcinoma pluća, ciljevi istraživanja, materijali i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 5 tabela, sedam grafikona i tridesettri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisana anatomija i histologija te i fiziologija pluća I njihova uloga i funkcija. Prikazana je detaljna epidemiologija adenokarcinoma pluća, incidencija i prevalencija istog. Objašnjeni su i faktori rizika za nastanjanje karcinoma. Dalje u uvodu na adekvatan način u potpunosti opisane su imidžing metode koje se koriste u dijagnostici raka pluća i TNM kalsifikacija. Takođe su prezentovane metode uzorkovanja tkiva, tečna biopsija kao molekularna i genetska ispitivanja adenokarcinoma pluća. Na samom kraju uvoda temeljno i razumno prikazane su terapijske metode lečenja karcinoma pluća – hiruška obrada, hemioterapija, ciljana i imunoterapija kao i najnovovije metode lečenja adenocarcinoma pluća.

U sledećem poglavlju doktor Čolić je prikazao najnoviju klasifikaciju adenokarcinoma pluća koja je nastala u saradnji Internacionalne asocijacije za proučavanje karcinoma pluća (IALSC), Američkog torakalnog društva (ATS) i Evropskog respiratornog društva (ERS), jasno i koncizno prikazao sve podtipove adenokarcinoma pluća i njihove manifestacije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od prikaza radioloških manifestacija adenokarcinoma pluća; Ispitivanja tih karakteristika i njihova korelacija sa određenim histološkim podtipovima. Ispitivana je razlika između mucinoznih i nemucinoznih podtipova tumora; Takođe kod određenog broja pacijenata je načinjen PET CT pregled te je korelirana i maksimalna absopcija FDG-a sa radiološkim karakteristikama tumora i histološkim podtipovima.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrpostpektivnoj studiji koja je sprovedena na odseku pulmoradiologije u Klinici za plućne bolesti, i Klinici za grudnu hirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Opisan je način akvizicije CT-om i PET-CT-om, kao i kriterijumi za uključenje u studiju, i kriterijumi za isključenje iz studije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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) 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 „ Patološko radiološka korelacija adenokarcinoma pluća po najnoijim kriterijumima”, autora Nikola Čolića, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 10%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz njegove disertacije kao i ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka što je u skladu sa članom 9. Pravilnika. Na osnovu svega iznetog, a u skladu sa članom 8. stav 2.

Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, izjavljujem da izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije.

### **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati demografskog ispitivanja u ovoj studiji pokazuju prosečnu starost obolelih od oko 62 godine što korelira sa statističkim podacima u svetu. Veći broj pacijenata u studiji su bili aktivni ili bivši pušači u poređenju sa nepušačima. U studiju su uključeni pacijenti u svim stadijumima bolesti.

Rezultati ove studije pokazali su da minimalno invazivni kao i adenokarcinom *in situ* su manjih dimenzija u poređenju sa drugim histološkim podtipovima i nisu se širili van primarne lezije.

Ovom studijom je pokazano moguće razlikovanje mucinoznih i nemucinoznih tipova adenokarcinoma samo na osnovu radioloških karakteristika.

Rezultati ove studije su pokazali da solidni podtip adenokarcinoma pluća se češće dijagnostikuje u kasnoj fazi bolesti odnosno sa ranijom diseminacijom i zahvatanjem okolnih struktura, dok papilarni podtip češće daje metastaze u kontralateralne limfne noduse. Morfološke karakteristike kao što su vaskularna invazija, pleuralna invazija i peribronhijalno širenje utiču nepovoljno na sam ishod bolesti.

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

Do danas, ovakvih istraživanja nije bilo u Srbiji a veoma mali broj studija u inostranstvu se bavio sličnim ispitivanjem. 2011.godine a zatim revizijom 2015. i 2018. SZO u saradnji sa IALSC, ATS i ERS-a radili su na klasifikaciji histoloških podtipova adenokarcinoma pluća. Ovaj rad je predstavlja nastavak karakterizacije istraživanjem i radioloških karakteristika karcinoma na CT-u i PET-CT-u radi dalje evaluacije istih kao i planiranja lečenja i ishoda bolesti.

Opšte demografske karakteristike pacijenata u studiji koreliraju sa svim svim sličnim studijama koje su ispitiavale ovu bolest .

Cohen i saradnici bavili su se ovom temom i rezultati njihovg istraživanja koreliraju sa rezultatima dobijenim u našoj studiji. Određene morfološke karakteristike kao što su odnos prema okolnim strukturama kao i postojanje solidne komponente tumora govore u prilog

lošije prognoze ishoda bolesti. Rezultati ispitivanja ove doktorske disertacije takođe upoređivali su i druge invazivne faktore (invazija krvnih sudova, bronha pleure) sa podtipovima adenokarcinoma kao i stejdžingom bolesti kod pacijenata, slične studije načinili su Yanagawa sa saradnicima 2017. i Schabath sa saradnicima 2019. njihovi rezultati ali i naši koreliraju sa prognozom bolesti kod pacijenata uključenih u ispitivanje.

Karcinom pluća je najčešći karcinom u svetu, a adenokarcinom najčešći podtip. Imajući u vidu da je Srbija na drugom mestu po broju obolelih od karcinoma pluća prosečno u populaciji u Svetu rezultati ove studije nedvosmisleno ukazuju na neophodnost rane dijagnoze i početak skrininga. Rana dijagnoza u početnoj fazi nastajanja karcinoma daje povoljnu prognozu kao i dugoročno preživljavanje, veći broj studija koji su se bavile ovom temom takođe ukazuju na to (Jones GS sa saradnicima 2018, Lee E, sa saradnicima 2022, Nooreldeen i saradnici 2021.) Razumevanje spektra manifestacija adenokarcinoma pluća na CTu u korelaciji sa njegovim karakteristikama i histološkim podtipom igra značajnu ulogu u planiranju hiruškog tretmana pacijenata, kao i planiranja eventualne neoadjuvantne terapije (Loscetrales i saradnici 2022, Hoy i saradnici 2019)

Sa otkrivanjem novih biomarkera kao i uključivanjem postojećih sa određenim morfološkim karakteristikama tumora značajno poboljšava dijagnostičku tačnost, tako i rezultati ove studije upućuju na dalji multidisciplinarni pristup lečenju ove bolesti a rezultati su u korelaciji sa drugim načinjenim istraživanjima (Rossi A i saradnici 2016, Reck M. I saradnici 2022. Lahiri i sardanici 2023.)

Takođe nekoliko studija je koreliralo rezultate dobijene na PET-CTu sa karakteristikama tumora na kompjuterizovanoj tomografiji i tu naše istraživanje takođe pokazuje rezultate koji govore u prilog veće senzitivnosti CT-a kod manjih lezija i lezija po tipu mlečnog stakla, dok kod većih, solidnih promena senzitivnost je gotovo ista. Slične rezultate su prikazali i Cook sa saradnicima 2015. i Vin sa saradnicima 2013.

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

*1. Colic N, Stevic R, Stjepanovic M, Savić M, Jankovic J, Belic S, Petrovic J, Bogosavljevic N, Aleksandric D, Lukic K, Kostić M, Saponjski D, Vasic Madzarevic J, Stojkovic S, Ercegovac M, Garabinovic Z. Correlation between Radiological Characteristics, PET-CT and Histological Subtypes of Primary Lung Adenocarcinoma-A 102 Case Series Analysis.*

*Medicina (Kaunas). 2024 Apr 10;60(4):617. doi: 10.3390/medicina60040617. PMID: 38674262; PMCID: PMC11051865. M22 IF 2,4*

*2. Čolić N, Stević R., Transthoracic CT-guided biopsies of lung changes and procedural complications. MedPodml, Vol 77, br 3, DOI 10.5937/mp77-46825*

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

Doktorska disertacija „Patološko radiološka korelacija adenocarcinoma pluća po najnovijim kriterijumima” dr Nikole Čolića, kao pionirski rad u našoj zemlji i među retkima u Svetu predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju adenokarcinoma pluća kako njegove dijagnostike tako i parametara koji ukazuju na prognozu ishoda bolesti. Rezultati koji su dobijeni u studiji pokazuju neophodnost daljeg istraživanja ove bolesti kao i uvođenje skrininga za ranu dijagnozu. Pokazano je da ranije otkrivene lezije u vidu minimalno invazivnog i adenokarcinoma in situ daju bolju prognozu i petogodišnje preživjavanje. Ovaj rad na sistematičan način prikazuje i spektar radioloških karakteristika adenokarcinoma pluća (lobulacije, spikulacije, odnos sa okolnim struktrama...) te kao takav pomaže u distinkciji benignih od malignih lezija i sugerise dalju evaluaciju promena. Ovim istraživanjem pokazano je da određene morfološke karakteristike tumora daju lošiju prognozu te samim tim i pristup terapiji je specifičniji.

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 Niikole Čolića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.7.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragan Mašulović

---

Prof. dr Ružica Maksimović

---

Prof. dr Viktor Till

---

Mentor:

Prof. dr Ruža Stević

---

Komentor

Prof. dr Maja Ercegovac

---