

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

PREDIKTIVNI ZNAČAJ POZITRONSKE EMISIONE TOMOGRAFIJE U PROCENI AKTIVNOSTI BOLESTI KOD OSOBA SA HRONIČNOM SARKOIDOZOM

Kandidat: Dr. Isidora Grozdić

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 22.12.2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije "Prediktivni značaj pozitronske emisione tomografije u proceni aktivnosti bolesti kod osoba sa hroničnom sarkoidozom" kandidata dr. Isidora Grozdić, u sastavu:

- | | | |
|-----------|-------------------------------------|---|
| 1. | Prof. dr Vladimir Obradović | Centar za nuklearnu medicinu, KCS |
| 2. | Prof. dr Vera Artiko | Centar za nuklearnu medicinu, KCS |
| 3. | Prof. dr Violeta Vučinić-Mihailović | Klinika za pulmologiju, KCS |
| 4. | Prof. dr Tatjana Pekmezović | Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Beograd |
| 5. | N. sar dr Jelica Videnović-Ivanov | |

Mentor: Prof. dr Dragana Šobić-Šaranović Centar za nuklearnu medicinu, KCS

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Isidora Grozdić je 20.10.1982. godine rođena u Beogradu. Nakon završene osnovne škole i Treće beogradske gimnazije (Vukova diploma), 2001. godine je upisala Medicinski Fakultet u Beogradu. Tokom studiranja bila je stipendista Ministarstva za Nauku Republike Srbije. Završila je fakultet pre početka apsolentskog staza 2007. godine sa prosečnom ocenom 8.97. Nakon završenog stručnog staža i položenog državnog ispita, upisala je specijalističke akademske studije iz kardiologije 2007. i otpočela volontiranje na Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije, kod akademika prof. dr Miodraga Ostojića. U tom periodu je bila stipendista "Fonda Srbije za vaše srce". Tokom volontiranja upisala je 2008. godine doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Aktivno je učestvovala je na lokalnim i evropskim kongresima i bila autor ili koautor na brojnim saopštenjima i radovima, kao i u kliničkim studijama. Od 2010. godine je stalno zaposlena u Centru za nuklearnu medicinu (oddeljenje kardiopulmologije) Kliničkog Centra Srbije. Tokom 2010. i 2011. kao stipendista IAEA (Internacionalne agencije za atomsku energiju) je bila na dvomesečnom usavršavanju iz oblasti PET/CT dijagnostike u Hammersmith Hospital, London za šta je dobila sertifikat, kao i na kursu iz nuklearne kardiologije u Beču. U 2011-oj je stekla uslov za prijavu doktorske teze. Trenutno je na specijalizaciji iz nuklearne medicine.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

1. **Grozdic I**, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Artiko V, Petrasinovic Z, Jaksic E, Saranovic D, Obradovic V. Usefulness of gated SPECT myocardial imaging in evaluation of patients with inferior myocardial infarction. Ann Nucl Med. 2011;25(7):494-500. (CC, M23)
2. Tadic M, Ivanovic B, **Grozdic I**. Metabolic syndrome impacts the right ventricle: true or false? Echocardiography. 2011;28(5):530-8. (CC, M23)
3. Sobic-Saranovic DP, Pavlovic SV, Artiko VM, Saranovic DZ, Jaksic ED, Subotic D, Nagorni-Obradovic L, Kozarevic N, Petrovic N, **Grozdic IT**, Obradovic VB. The utility of two somatostatin analog radiopharmaceuticals in assessment of radiologically indeterminate pulmonary lesions. Clin Nucl Med. 2012;37(1):14-20. (CC, M21)

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (nuklearna medicina, epidemiologija)

2. PREDMET RADA:

Sarkoidoza je multiorganska granulomatozna bolest nepoznate etiologije, koja može zahvatiti bilo koji organ a najčešće zahvata pluća. Bolest ulazi u spontanu remisiju kod manje od trećine pacijenata, dok više od trideset posto pacijenata ima hroničnu i progresivnu bolest. Stopa letaliteta od sarkoidoze je 1–5%, a najčešći uzrok smrti je ozbiljno oštećenje srca ili pluća ovom bolešću. Sarkoidoza se može dijagnostikovati i pratiti biohemijskim parametrima (određivanje serumskog angiotenzin konvertujućeg enzima-ACE), kliničkim i dijagnostičkim imidžing tehnikama počevši od najstarije korišćene teleradiografije srca i pluća pa sve do multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) i pozitronske emisione tomografije sa korišćenjem kompjuterizovane tomografije za anatomsku lokalizaciju lezije (PET/CT). Bez obzira na to, ne postoji konsenzus koji bi dijagnostički test bio zlatni standard u praćenju aktivnosti bolesti, kao i odgovora na terapiju. Pozitronska emisiona tomografija (PET), primenom metaboličkih radioobeleživača, kao što je fluor deoksi glukoza obeležena Fluorom 18 (^{18}F -FDG), omogućuje jedinstveno praćenje funkcionalnih i metaboličkih promena u organizmu na ćelijskom i molekularnom nivou. Klinička primena PETa je posebno evaluirana u onkologiji, ali i u stanjima infekcija, inflamacija. Skorašnje studije sa manjim brojem pacijenata, pokazuju na korisnost FDG PET/CT u evaluaciji aktivnosti sarkoidoze kao i odgovora na terapiju kortikosteroidima. Obzirom na činjenicu da je opisana tema malo evaluirana, kao i da se radi o relativno retkoj hroničnoj bolesti, nepoznate etiologije smatramo da bi prospektivna studija ovog karaktera bila korisna.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

1. Da se utvrdi razlika i povezanost između nalaza ^{18}F -FDG PET/CT i MDCT u detekciji i utvrđivanju raširenosti (stejdžingu) aktivne hronične sarkoidoze.
2. Da utvrdi korelaciju između nalaza ^{18}F -FDG PET/CT sa vrednostima biološkog markera aktivnosti sarkoidoze (ACE enzim).
3. Da proceni prediktivni značaj nalaza ^{18}F -FDG PET/CT pregleda na terapiju bolesnika sa sarkoidozom kao i u proceni odgovora na terapiju kortikosteroidima i/ili metotreksatom.

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

U ovu kohortnu prospektivnu studiju biće uključeno najmanje 50 uzastopnih pacijenata koji će biti upućeni na ^{18}F -FDG PET/CT pregled u Centar za nuklearnu medicinu, Nacionalni PET centar u Kliničkom Centru Srbije u periodu od januara 2010 do decembra 2011 godine u cilju procene proširenosti aktivne bolesti i/ili terapijskog odgovora patohistološki verifikovane sarkoidoze. Pacijenti bi dva puta dolazili na PET/CT pregled. Prvi put u cilju procene proširenosti aktivne, patohistološki verifikovane bolesti i drugi put u cilju procene terapijskog efekta nakon terapije kortikosteroidima i metotreksatom. Svim pacijentima uključenim u studiju prikupljaće se sledeći podaci: (a) demografske karakteristike (prikupljene epidemiološkim upitnikom); (b) klinički podaci- sa osvrtom na stanje respiratornog trakta i drugih organa koji mogu biti zahvaćeni, kao i podaci o terapiji (dobijeni iz istorija bolesti); (c) rezultati laboratorijskih parametara (ACE enzima)- takodje dobijeni iz istorija bolesti; (d) opisi nalaza multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT); (d) patohistološki nalaz verifikovane sarkoidoze. Na kontrolnom pregledu 12 meseci nakon uključenja u studiju radiće se ponovo ^{18}F -FDG PET/CT pregled i prikupljaće se podaci o novim vrednostima ACE enzima. Ekskluzioni kriterijumi za ovu studiju biće bolesti slične kliničke simptomatologije sarkoidozi (Wegenerov sindrom, tuberkuloza, aspergiloza), maligniteti bilo koje lokalizacije, hiperglikemija i trudnoća. Svi pacijenti koji bi učestvovali u ovoj studiji daće pisani pristanak.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Poslednjih godina se u kliničkoj praksi primenjuje istovremeno PET snimanje i snimanje kompjuterizovanom tomografijom (CT). Korišćenjem hibridnih uređaja dobijaju se fuzione PET/CT slike celog tela ili pojedinih preseka, koje daju informaciju o anatomskoj lokalizaciji metaboličke aktivnosti patološkog procesa u organizmu. Smatra se da inflamatorne ćelije poput neutrofila, aktiviranih makrofaga i limfocita pojačano preuzimaju FDG, zbog čega se ^{18}F -FDG PET/CT može primeniti u dijagnostici inflamatornih procesa i febrilnosti nejasnih stanja. Prethodne studije ukazuju na pojačano nakupljanje ^{18}F -FDGa u pacijenata sa aktivnom sarkoidozom. Na žalost ne postoji zlatni standard po pitanju dijagnostičkih procedura koje bi se koristile za praćenje aktivnosti sarkoidoze. Takodje postoji ograničen broj studija, koje su većinom retrospektivne, koje evaluiraju prednost ^{18}F -FDG PET/CT u proceni aktivnosti sarkoidoze, kao i u praćenju efekta kortikosteroidne terapije.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Planiranim kohortnim prospektivnim ispitivanjem odrediće se prediktivni klinički značaj ^{18}F -FDG PET/CT kod bolesnika sa hroničnom sarkoidozom, u proceni inflamatorne aktivnosti bolesti, kao i njegov uticaj na odluku o primeni terapije. Primena ^{18}F -FDG PET/CT pregleda bi mogla da ima poseban značaj u kliničkoj praksi, posebno u proceni bolesti i evaluaciji postterapijskog efekta kod pacijenata sa hroničnom sarkoidozom i dugotrajnim simptomima bolesti, kod kojih laboratorijski i drugi dijagnostički testovi ne ukazuju na aktivnu bolest.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije "Prediktivni značaj pozitronske emisije tomografije u proceni aktivnosti bolesti kod osoba sa hroničnom sarkoidozom" kandidata dr Isidore Grozdić značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na evaluaciju korisnosti FDG PET/CT pregleda u proceni aktivnosti bolesti i odgovora na terapiju kortikosteroidima kod osoba sa hroničnom sarkoidozom. ^{18}F -FDG PET/CT je široko prihvaćen dijagnostički metod koji sa visokom senzitivnošću i specifičnošću lako otkriva brojna žarišta kako infekcija tako i malignih bolesti. Imajući u vidu nisku incidenciju sarkoidoze u opštoj populaciji i relativno skorašnju upotrebu hibridnih PET/CT aparata, korisnost ovog dijagnostičkog metoda u proceni aktivnosti bolesti i praćenju efekta kortikosteroidne terapije kod osoba sa sarkoidozom nije zanemarljiva. Takodje opisani problem nije dovoljno evaluiran ni u Srbiji ni u svetu, što čini ovu temu interesantnom.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Isidore Grozdić, ali i mentora, prof. dr Dragane Šobić-Šaranović, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Isidori Grozdić odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 06. 02. 2012. godine

1. Prof. dr Vladimir Obradović

2. Prof. dr Vera Artiko

3. Prof. dr Violeta Vučinić-Mihailović

4. Prof. dr Tatjana Pekmezović

5. N. sar dr Jelica Videnović-Ivanov