

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију Дана 27.1.2021. године на седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду донета је одлука о именовању комисије за оцену докторске дисертације др Јелене Марић под насловом „Корелација контрастне магнетно-резонантне мамографије и дифузионог имицинга у компарацији са патохистолошким налазом“.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. др Сања Стојановић, редовни професор на Катедри за радиологију Медицинског факултета у Новом Саду, Ужа научна област: Радиологија, Датум избора у звање редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду 2009. година, запослена у Центру за радиологију Клиничког Центра Војводине;</p> <p>2. Проф. др Викторија Вучај-Ћириловић, ванредни професор на Катедри за радиологију Медицинског факултета у Новом Саду, Ужа научна област: Радиологија, Датум избора у звање ванредног професора Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду 2015. година, запослена у Центру за имицинг дијагностику на Институту за онкологију Војводине;</p> <p>3. Проф. др Драган Стојанов, редовни професор на Катедри за радиологију Медицинског факултета Универзитета у Нишу, Ужа научна област: Радиологија, Датум избора у звање редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Нишу 2017. година, запослен у Институту за радиологију Клиничког центра Ниш.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелена, Слободан, Марић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 5. април 1988. године, Травник, Босна и Херцеговина</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Нови Сад, интегрисане студије медицине, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2013. година, докторске студије клиничке медицине</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</p>

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Корелација контрастне магнетно-резонантне мамографије и дифузионог имицинга у компарацији са патохистолошким налазом

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторска дисертација је написана на 114 страна и подељена у седам поглавља: увод (28 страна), циљеви истраживања (једна страна), материјал и методе (4 стране), резултати (53 стране), дискусија (10 страна), закључак (једна страна) и литература (17 страна). Докторска дисертација је илустрована са 22 слике, 21 графиконом и 60 табела. Цитирана су 163 литературна навода.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно дефинисан, одражава суштину испитиване проблематике и директно указује на циљ испитивања.

Комисија сматра да је наслов јасан и прецизан.

Увод: У уводном делу докторске дисертације систематично и прегледно је изнет проблем карцинома дојке. Укратко је приказан историјат карцинома дојке, а потом епидемиолошке карактеристике карцинома дојке. Детаљно је обрађена патохистолошка класификација тумора дојке. Дат је преглед дијагностичких метода које се користе у дијагностици и праћењу карцинома дојке, али и као скрининг методе. Посебно је издвојена и обрађена метода магнетно-резонантног (МР) прегледа дојки, са акцентом на дифузиони магнетно-резонантни преглед дојки. Објашњени су физички принципи на којима почива дифузиони имицинг, потом је објашњен видљиви коефицијент дифузије (енг. *Apparent Diffusion Coefficient*; скр. АДЦ) и његова примена. Истакнуте су предности дифузионог магнетно-резонантног имицинга у односу на магнетно-резонантни преглед дојки са контрастом (енг. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging*; скр. ДЦЕ-МРИ), те његови потенцијали у добијању информација о саставу ткива, његовим физичким својствима, микроструктури и архитектонској структури. На крају је дат преглед патохистолошке дијагностике тумора дојке.

Уводни део дисертације је на сажет начин представио најновија сазнања о проблематици изнетој у наслову.

Циљеви истраживања и хипотеза рада: Циљеви истраживања су јасно дефинисани: утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у вредностима АДЦ између бенигних и малигних промена на дојци; утврдити да ли постоји статистички значајна разлика у вредностима АДЦ између различитих хистолошких типова малигних тумора дојке; утврдити да ли постоји и каква је повезаност између вредности АДЦ и мамографски одређеног дензитета ткива дојке; утврдити дијагностичку специфичност дифузионог МР снимања и ДЦЕ-МРИ дојки и утврдити постојање и карактеристике евентуалних разлика у утврђеној специфичности.

У складу са циљевима истраживања хипотезе су јасно дефинисане и предвиђају да постоји статистички значајна разлика у вредностима параметара дифузије између бенигних и малигних промена на дојци; да постоји статистички значајна разлика у вредностима параметара дифузије између хистолошких малигних типова тумора дојке; да постоји корелација између вредности параметара дифузије и мамографског дензитета дојке; да се специфичност МР прегледа дојке може повећати дифузионим имицингом без

смањења сензитивности.

Циљеви истраживања и хипотезе дисертације су јасно формулисани. Комисија сматра да имају пуно научно и друштвено оправдање, да су засновани на научно признатим методама, да одговарају актуелности теме и оцењује их позитивно.

Материјал и методе: У методологији је детаљно изложен начин регрутовања испитаника, прикупљања, обраде и презентације резултата. Дати су детаљни критеријуми укључивања и искључивања из студије. Описана је метода конвенционалног магнетно-резонантног имицинга (састављена од “non-fat-suppressed T2-weighted turbo spin-echo“ секвенце, „non-fat-suppressed“ и „unenhanced“ секвенце, те „contrast-enhanced fat-suppressed 3D T1-weighted fast low angle shot“ (скр. *FLASH*) секвенце, у аксијалној равни), која подразумева обавезну апликацију гадолијинијумског и.в. контраста у дози од 0,1 mol/kg. Параметри за динамска постконтрастна испитивања су били: TR/TE 4.2/1.6 ms, угао окретања 15°, ФОВ 340x340 mm, матрикс 512 x 410, дебљина слајса 2 mm, аквизиција 1 и време аквизиције 86 s. Затим је описана метода дифузионог имицинга: ради се пре апликације контраста, ЕПИ (енг. *Echo planar*) секвенцом у аксијалној равни, уз коришћење анализа б-вредности 750, 1000 и 1500 s/mm². Примењени параметри су били: TR/TE 8400/98 ms, ФОВ 340 x 170 mm, матрикс 192 x 96 и дебљина слајса 4 mm. АДЦ мапе су аутоматски креиране кориштењем софтвера обезбеђеног од стране произвођача МР система (Syngo, Healthcare). Избор регије од интереса (енг. *Region of Interest*, скр. *ROI*) вршио се мануелним обележавањем и позиционирањем истих на дифузионој мапи у аксијалној равни. *ROI* је постављан на солидне делове сваке лезије, избегавајући цистичне компоненте. Описане су морфолошке и кинетичке анализе које се изводе на ДЦЕ-МРИ (налази су класификовани према БИРАДС категоријама (енг. *Breast Imaging Reporting and Data System*; скр. БИРАДС). Мамографска структура паренхима дојке је процењена у складу са препорукама и класификацијом америчког колеџа за радиологију (енг. *American College of Radiology*; скр. АЦР) и класификована у 4 групе према субјективној процени дистрибуције фиброгландуларног и масног ткива у дојци. Описане су патохистолошке методе којима је постављена коначна дијагноза. Узорци ткива су добијени перкутаном биопсијом („core“ биопсија) или хируршком ексцизијом. Патохистолошки извештај је подразумевао тип лезије (бенигно/малигно) и подврсту налаза по Класификацији тумора дојке СЗО и Класификацији бенигнух лезија по Дупонту. Хормонски рецепторски статус се одређивао имунохистохемијски, а Хер2 ретестирање код недефинисаног 2+ статуса „in situ“ хибридизацијом СИСХ (енг. *Silver-Enhanced In Situ Hybridization*; скр. СИСХ). Дефинисане су примењене статистичке методе и начини приказивања резултата. Коришћене су методе дескриптивне статистике (средња вредност, стандардна девијација, минимум, максимум, учесталост), стандардни параметријски и непараметријски тестови. За испитивање статистички значајне разлике међу добијеним подацима коришћен је Студентов Т тест, хи-квадрат тест, те униваријантна и мултиваријантна анализа варијансе (АНОВА и МАНОВА). Статистичка значајност је постављена на $p < 0.05$. Резултати добијени у истраживању су приказани текстуално, табеларно, графички.

Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити.

Материјал и методологија истраживања су детаљно описани у дисертацији, прикладно одабрани и по мишљењу Комисије адекватни и подобни за ову докторску дисертацију.

Резултати: Резултати истраживања приказани су у више целина. У првом делу резултата приказане су карактеристике контролне групе здравих, коју је чинило 60 испитаница, просечне старости 55,7±9.58 година. Потом је приказана мамографска и магнетно-резонантна густина дојки према АЦР класификацији. Најзаступљенија је била мамографска АЦР Б група (53.7%), а МР мамографска АЦР А (55%). Сви МР мамограми су класификовани у БИРАДС 1 категорију. У другом делу резултата приказане су карактеристике испитиване групе, коју је чинило 114 особа просечне старости 43,5±10.81 година са 139 лезија на дојкама и са дефинитивно постављеном патохистолошком дијагнозом. Потом је приказана мамографска и магнетно-резонантна густина дојки према АЦР класификацији. Најзаступљенија је била

мамографска АЦР Б група (47.37%), а МР мамографска АЦР Б (40.35%). У испитиваној групи 11 лезија је класификовано као БИРАДС 2 (7.91%), 6 лезија као БИРАДС 3 (4.32%), 36 лезија као БИРАДС 4 (25.9%), 39 лезија као БИРАДС 5 (28.06%) и 6 лезија као БИРАДС 6 (13.67%). Патохистолошком анализом верификовано је 67 (48.2%) малигну и 72 (51.8%) бенигне лезије. Затим је испитивана група на основу патохистолошке верификације природе туморске промене подељена у две подгрупе: групу са бенигним променама (64 испитанице) и групу са малигним променама (50 испитаница). За сваку подгрупу засебно приказане су мамографске и магнетно-резонантне густине дојки према АЦР класификацији, дистрибуцији магнетно-резонантних налаза на основу БИРАДС класификације, заступљеност патохистолошких типова промена, као и вредности АДЦ коефицијента (средња вредност АДЦ коефицијента код бенигну промена била је $1.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, а код малигну 0.68 $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), те заступљеност ДЦЕ-МРИ типа криве. Код малигну лезија приказан је и хормонски рецепторски статус, те је корелирана експресија рецептора са типом ДЦЕ-МРИ криве и вредности АДЦ коефицијента. Издвојена је молекуларна класификација карцинома дојке и дистрибуција ДЦЕ-МРИ типа криве, као и дистрибуција средњу вредности АДЦ коефицијента. У трећем делу поређени су резултати бенигну и малигну промена (старост испитаница, густина дојки, вредности АДЦ коефицијента). Групе су биле уједначене по старости. Уочена је значајна статистичка веза између дензитета дојки према АЦР класификацији и типа лезије. Утврђена је статистички значајна разлика у вредностима АДЦ коефицијента између испитиваних група ($p < 0.0005$). Није постојала статистички значајна разлика у средњу вредностима АДЦ коефицијента различитих АЦР типова (и мамографски и МР мамографски) у групи са бенигним лезијама, као и у групи са малигним лезијама. Потврђена је и претпоставка да постоји статистички значајна веза између типа лезије и ДЦЕ-МРИ типа криве ($p < 0.001$). У четвртом делу дата је ROC (енг. *Receiver Operating Characteristic*; скр. *ROC*) анализа. Код бенигну промена „cut off“ вредност АДЦ коефицијента је била $0.792 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (сензитивност 98.6%, специфичност 65.7%), док је за малигну промене „cut off“ вредност АДЦ коефицијента била $0.993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (сензитивност 98.5%, специфичност 80.6%).

Резултати су прегледно приказани табеларно, графички и сликама уз јасно текстуално тумачење истих. Резултати произилазе из примењене методологије и изнесени су логичним редоследом уз опис и тумачење сваког приказаног резултата.

Резултати истраживања су уверљиво, разумљиво и прегледно приказани и адекватно статистички анализирани.

Дискусија: У поглављу дискусија, кандидат је систематично и јасно образложио добијене резултате дифузионог магнетно-резонантног прегледа дојки, код испитаница са бенигним и малигним променама у поређењу са здравим контролним испитаницима. Систематично и јасно су образложени резултати поређења старости испитаница, потом густине дојки према АЦР класификацији, те поређење према БИРАДС категоризацији, вредностима АДЦ коефицијента и типу ДЦЕ-МРИ криве између групе са бенигним и групе са малигним променама. Даље је систематично и јасно образложена дистрибуција експресије рецептора код малигну лезија, те дистрибуција средњу вредности АДЦ коефицијента и типа ДЦЕ-МРИ криве типа према рецепторском статусу. Резултати испитивања упоређени су са резултатима других истраживања у светлу савремених научних и стручних сазнања из испитиване области. Цитирани литературни подаци су критички одабрани, актуелни и у значајној мери доприносе расветљавању проблематике којом се кандидат бави.

У дискусији кандидат је систематично, јасно и стручно образложио добијене резултате и упоредио их са актуелним и критички одабраним литературним подацима.

Литература: Изабрана литература је добро одабрана и обухвата велики број научних и стручних радова објављених у водећим светским и домаћим часописима.

Сви садржани литературни подаци су актуелни, критички одабрани и уверљиви. Библиографија је навођена по опште усвојеним правилима.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01. јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Maric J, Boban J, Ivkovic-Kapicl T, Djilas D, Vucaj-Cirilovic V and Bogdanovic-Stojanovic D. Differentiation of Breast Lesions and Distinguishing Their Histological Subtypes Using Diffusion-Weighted Imaging and ADC Values. Front. Oncol. 2020; 10:332.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати спроведеног истраживања указују на следеће:

1. Постоји статистички значајна веза између мамографског дензитета и типа лезије ($p=0.00$), као и МР дензитета дојки и типа лезије ($p<0.0005$).
2. Постоји статистички значајна разлика у вредностима АДЦ коефицијената између бенигнух и малигнух промена у дојци ($p<0.0005$).
3. У групи бенигнух промена највише вредности АДЦ коефицијента су забележене код хиперплазија, а најниже код папилома.
4. У групи малигнух промена највише вредности АДЦ коефицијента су забележене код дукталног карцинома, а најниже код метастатског карцинома.
5. Сензитивност дифузионог МР прегледа дојки има сензитивност 98% и специфичност 80.6% за “cut-off” вредност АДЦ коефицијента од $0.993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.
6. Постоји статистички значајна веза између типа лезије (бенигно/малигно) и ДЦЕ-МРИ типа криве ($p=0.001$).
7. Није доказана корелација ДЦЕ-МРИ типа криве са експресијом естрогеног, прогестеронског и Хер2 рецептора.
8. Плато тип ДЦЕ-МРИ криве може указати на виши ниво Ки-67 индекса.
9. Није доказана статистички значајна разлика између вредности Ки-67 и ДЦЕ-МРИ типа криве ($p=0.225$).
10. Нема значајне корелације између вредности АДЦ коефицијента и експресије естрогеног, прогестеронског и Хер2 рецептора, као ни Ки-67 индекса.
11. Веће вредности АДЦ коефицијента нађене су код базалоидних (трипле негативних) карцинома (медиана АДЦ коефицијента $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).
12. Нема статистички значајне разлике у вредностима АДЦ коефицијента и експресије естрогеног, прогестеронског и Хер2 рецептора.
13. Није утврђена статистички значајна разлика у вредностима АДЦ коефицијента при молекуларној класификацији типова карцинома дојке ($p=0.065$).

14. Нема статистички значајне разлике између вредности АДЦ коефицијента и вредности Ки-67 ($p=0.222$).
15. Комбинација дифузионог и контрастног МР прегледа дојки обезбеђује максималну сензитивност (100%) и специфичност (92%), за “cut-off” вредност АДЦ коефицијента од $0.986 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ и ДЦЕ-МРИ “wash out” тип криве.

Закључци спроведеног истраживања указују да:

1. Дифузиони магнетно-резонантни имиџинг представља моћну дијагностичку методу за разликовање бенигних од малигних промена у дојкама.
2. Сензитивност дифузионог МР прегледа дојки има сензитивност 98% и специфичност 80.6% за “cut-off” вредност АДЦ коефицијента од $0.993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.
3. Потврђена је улога ДЦЕ-МРИ у дијагностици тумора дојке, те да комбинација дифузионог и контрастног МР прегледа дојки обезбеђује максималну сензитивност 100% и специфичност 92% (за “cut-off” вредност АДЦ коефицијента од $0.986 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ и ДЦЕ-МРИ “wash out” тип криве).
4. Недавне студије показале су да постоји статистички значајна потенцијална корелација између вредности АДЦ коефицијента и неколико прогностичких фактора, као што су величина тумора, градус тумора, биолошки маркери и присуство патолошких лимфних чворова. У овој студији није доказана статистички значајна корелација између вредности АДЦ коефицијента и позитивности естрогених и прогестеронских рецептора у лезијама у дојци. Међутим, р вредности је досегла статистичку значајност у групи лезија са изразито позитивним естрогеним рецепторима, што би значило да повећање обима узорка и укључење већег броја естроген-рецептор позитивних лезија може утицати на статистичку значајност. У досадашњим студијама показало се да постоји статистички значајна колерација између АДЦ коефицијента и естроген- и прогестерон-рецептор позитивних лезија, што се може ојаснити утицајем ових рецептора на целуларност лезија, а њихова позитивност мења и перфузиону динамику лезија инхибицијом ангиогенетских маркера.
5. У овој студији није уочена статистички значајна корелација између вредности АДЦ коефицијента и позитивности Хер2 рецептора. Хер2 рецептор је повезан са инвазивношћу лезије, ћелијском пролиферацијом и способношћу тумора да метастазира.
6. У овој студији није уочена статистички значајна корелација између вредности АДЦ коефицијента и вредности Ки-67 индекса. Овај резултат је у складу са претходним студијама, јер је уочено да Ки-67 нема утицаја на прогнозу болести.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидаткиња је показала систематичан научно-истраживачки приступ у анализи великог броја прикупљених података. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве приказани су систематично, јасно и прегледно помоћу табела, графика и слика уз одговарајуће тумачење у тексту. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Кандидаткиња је резултате дисертације јасно и прецизно тумачила и поредила са резултатима истраживања домаћих и страних аутора.

Комисија закључује да се приказ и тумачење резултата истраживања, које је спроведено у оквиру докторске дисертације, могу сматрати адекватним и коректним, те даје позитивну оцену за начин приказа и тумачење резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме
Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Дисертација садржи све битне елементе научног рада на основу којих би истраживање могло бити поновљено.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци
Према резултатима студије, дифузиони магнетно-резонантни имицинг представља клинички користан алат у диференцијацији малигних од бенигних лезија, тако што су вредности АДЦ коефицијента код бенигних лезија значајно више него код малигних лезија. Утврђена је гранична („cut-off“) вредност АДЦ коефицијента за разликовање бенигних и малигних лезија. „Cut-off“ вредност АДЦ коефицијента код бенигних промена је нешто виша у поређењу са оном у недавним студијама, услед чињенице да су у овој студији укључени разноврсни бенигни налази. Указано је на важну чињеницу, а то је да велика количина фиброзног ткива може да умањи вредност АДЦ коефицијента и тако створи дијагностички биас, уколико се само овај параметар узме у обзир. Утврђена је значајна корелација између средње вредности АДЦ коефицијента и тумора са високо позитивним естроген-рецепторима, као и између вредности АДЦ коефицијента тумора са негативним прогестерон-рецепторима. Ово доводи до закључка да вредности АДЦ коефицијента имају импликацију у детерминацији биолошке природе малигних лезија, што отвара могућности за даље истраживање.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација под насловом „Корелација контрастне магнетно-резонантне мамографије и дифузионог имицинга у компарацији са патохистолошким налазом“ прихвати и кандидату одобри одбрана.

датум: 26.2.2021. године

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Сања Стојановић, редовни професор Медицинског факултета,
Универзитета у Новом Саду, Катедра за радиологију, председник

Проф. др Викторија Вучај-Ђириловић, ванредни професор Медицинског
факултета, Универзитета у Новом Саду, Катедра за радиологију, члан

Проф. др Драган Стојанов, редовни професор Медицинског факултета,
Универзитета у Нишу, Катедра за радиологију, члан