

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30.06.2023. godine, broj 14/XV-3/3/MMJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Dijagnostički značaj naprednih tehnika kompjuterizovane tomografije u preoperativnoj predikciji metastatskog rizika gastrointestinalnih stromalnih tumora “

kandidata dr Milice Mitrović-Jovanović, zaposlene u Centru za Radiologiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Mentor je Prof. dr Aleksandra Djurić Stefanović, komentor je Doc. Dr Keramatollah Ebrahimi.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ruža Stević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Akademik Prof. dr Predrag Peško, profesor hirurgije u penziji Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Radiša Vojinović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu

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 Mitrović-Jovanović napisana je na ukupno 101 stranu i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 18 tabela, 27 grafikona i 38 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** su definisane opšte karakteristike gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST), epidemiološki podaci i klinička prezentacija ovih pacijenata. Prikazane i opisane su dijagnostičke procedure, kako endoskopske, tako i radiološke. Jasno su objašnjene dostupne napredne tehnike kompjuterizovane tomografije i njihova primena. Na adekvatan način je pokazana patološka dijagnoza ovih tumora sa morfološkom i imunohistohemijskom analizom. Detaljno su predstavljeni svi prognostički faktori,

stratifikacija rizika kao I stejdzing ovih tumora. Navedeni su jasni kriterijumi za klasifikaciju metastatskog rizika GIST-a, kao I različiti klasifikacioni sistemi koji su u najširoj upotrebi. Takodje je opisan hirurški, endoskopski I sistemski terapijski protokol ovih pacijenata. Pokazane su indikacije I vrste hirurških resekcija, kao I terapijske opcije u odnosu na maligni potencijal, veličinu I mitotski indeks tumora.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na indikacije za primenu terapije inhibitorima tirozin kinaze, kao I pregled najznačajnijih studija I istraživanja efikasnosti ove terapije kod pacijenata sa uznapredovalim GIST-om. 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 morfoloških I utvrđivanja funkcionalnih CT parametara (CT perfuzionih I teksturnih), koji su od značaja za preoperativnu predikciju visokorizičnih GIST-a. Takodje cilj istraživanja je I poredjenje dijagnostičke vrednosti morfoloških parametara konvencionalne CT dijagnostike I funkcionalnih parametara procenjenih naprednim CT tehnikama (CT perfuzija I analiza teksture) u neinvazivnoj, preoperativnoj proceni metastatskog rizika GIST-a u korelaciji sa postoperativnim patološkim nalazom, kao zlatnim standardom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kliničkoj kohortnoj studiji, koja je sprovedena u Centru za Radiologiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije, na odeljenju digestivne radiologije I Centru za hirurgiju jednaka Prve Hirurške Klinike. Patološka analiza je rađena u Službi za patohistologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Odeljenju digestivne patologije. Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu (šifra 1322/II-6).

Od 2019-2022. godine pacijenti su bili uključeni u ovu unicentričnu prospektivnu studiju. Jasno su pokazani kriterijumi za uključenje I isključenje pacijenata iz studije kao I ceo koncept istraživanja u smislu predikcije stratifikacije metastatskog rizika GIST -a upotrebom dijagnostičkih modaliteta kao što su konvencionalni CT pregled abdomena, CT perfuzija i analiza teksture tumora komercijalnim softverima koji su deo nove radiomičke analize strukture tkiva.

Precizno su objašnjeni protokoli pregleda kao I dalja obrada dobijenih perfuzionih studija I CT teksturna analiza. Objašnjen je patološki proces analize reseciranog tumora I stratifikacija rizika gastričnog GIST-a kao I 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 139 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 “Dijagnostički značaj naprednih tehnika kompjuterizovane tomografije u preoperativnoj predikciji metastatskog rizika gastrointestinalnih stromalnih tumora”, autora Milice Mitrović Jovanović, konstatuje se da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorantovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Od klasičnih CT morfoloških karakteristika tumora statističku značajnost u predikciji metastatskog rizika GIST-a pokazali su dijametar tumora, lokalizacija, margine, način rasta, oblik, kontinuitet mukoze i uvećane vaskularne strukture koje dreniraju/ishranjuju tumor (EFDV).

Multivarijantnom regresionom analizom izdvojili su se oblik tumora i EFD kao dva nezavisna prediktivna faktora za visokorizični GIST (HR GIST) sa AUC od 0.869 (CI: 0.770-0.967), senzitivnošću od 80%, specifičnošću od 93.8% i pouzdanošću od 87.1% u predikciji HR GIST. Od CT perfuzionih funkcionalnih parametara TTP („time to peak“) i PS („permeability surface“) pokazali su značajnu razliku između HR i LR GIST-a. Univarijantna analiza je pokazala da su veći dijametar, cistična struktura tumora, kraće TTP, nejasne margine, egzofitičan rast, iregularan oblik, diskontinuitet mukoze i prisutni uvećani krvni sudovi koji ishranjuju/dreniraju tumor značajni prediktori HR GIST sa AUC od 0.904 (CI: 0.819-0.989), senzitivnošću od 90.6%, specifičnošću od 93,3% i pouzdanošću od 91.9%. Teksturna analiza je izdvojila Min Norm ($p=0.032$) kao histogramski parametar prvog reda statistički značajno različit u HR i LR GIST, dok su Min Norm ($p=0.007$), Skewness ($p=0.035$) i Kurtosis ($p=0.003$) pokazali značajnu razliku u odnosu na gradus tumora, koji je definisan mitotskim indeksom.

Univarijantna regresiona analiza je potvrdila dijametar tumora, izgled margina, način rasta, oblik lezije, strukturu, kontinuitet mukoze, prisutnost EFDV i teksturni parametar Max Norm kao značajne prediktivne faktore za HR GIST. Multivarijantna regresiona analiza je izdvojila prekinutu mukožu ($p < 0.001$) i prisutne EFDV ($p < 0.001$) kao nezavisne prediktivne CT karakteristike za HR GISTsa AUC od 0.878 (CI: 0.797-0.959), senzitivnošću od 94%, specifičnošću od 77% i pouzdanošću od 88% u predikciji HR GIST.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovom istraživanju procena rizika je zasnovana na TNM klasifikaciji i AFIP klasifikacionom sistemu gde je važan faktor dijametar lezije u predikciji metastaznog rizika ovih tumora. Granična vrednost od 5cm je ustanovljena unutar mnogih klasifikacija gde se lezije ispod 5cm smatraju benignim varijantama ovog tumora. Dijametar se već pokazao kao nezavisan prediktivni faktor rizika unutar multinominalne logističke regresione analize kod Zhou i saradnika. Kim i saradnici su univarijantnom regresionom analizom dobili veličinu tumora kao jedini signifikantni prediktivni faktor HR GIST-a. Suprotno tome u studiji na 395 pacijenata sa subepitelijalnim gastričnim tumorima, Lin sa saradnicima su pokazali da kod lejomiona i švanoma ovo nije slučaj. U ovom istraživanju najveći zabeležen dijametar je 340mm, dok je najmanji LR GIST bio 15mm najdužeg promera. Ovi rezultati potvrđuju da je maksimalni dijametar GIST-a važan prognostički faktor u stratifikaciji rizika i predviđanju prognoze bolesti.

Tumor je najčešće bio lokalizovan u regiji korpusa i to kod 28 bolesnika. Cajalove ćelije su više prisutne upravo u nivou korpusa i antruma, nego u proksimalnom delu želuca, tako da je očekivano da gastrični GIST bude češće lokalizovan upravo u toj želudačnoj regiji što su i potvrdili naši rezultati.

Li i saradnici su pokazali značajnu korelaciju tumorskih margina, načina rasta, strukture lezije kao i izgleda gastrične mukoze koja prekriva tumor sa metastaznim rizikom, ali u odnosu na NIH klasifikaciju. Zhou i saradnici su u seriji od 129 pacijenata analizom morfoloških karakteristika tumora pokazali regresioni model koji je izdvojio dijametar, mešoviti rast tumora i prisutnost EFDV kao nezavisne prediktivne faktore visokog rizika (AUC 0.806). Egzofitičan i mešoviti način rasta lezije bio je prisutan kod čak 91 pacijenta. 48 pacijenata iz aktuelnog istraživanja je

pokazalo upravo ovaj način rasta tumora, od kojih su 29 bili visokorizični GIST.

Umerenu postkontrastnu opacifikaciju imalo je najveći broj pacijenata 38, podjednako raspoređenih u obe rizicne grupe LR i HR (po 19). Druga istraživanja poput studije Zhou-a i saradnika, su pokazala slične rezultate odnosno da je srednji intenzitet najčešći kod ovih tumora. Iregularan oblik tumora je svakako jako važan i statistički značajan parametar u predikciji HR GIST, i u ovoj studiji je ušao u regresioni model koji je postigao AUC od 0.869 (0.770-0.967), sa senzitivnošću od 80%, specifičnošću od 93.8% i pouzdanošću od 87,1%. U ranijim, gore pomenutim istraživanjima iregularan oblik tumora je bio isključivo karakterističan za HR GIST. Solidne i parcijalno nekrotične lezije su pokazale dominaciju unutar LR grupe dok su cistično degradirani tumori u znatnoj većini bili visokog rizika. To se ne poklapa u celini sa rezultatima ranije studije Choi i saradnika, gde su nekrotično izmenjeni tumori pokazali korelaciju sa višim mitotskim indeksom i metastaznim rizikom.

Prekid kontinuiteta mukoze sa formiranjem ulceracija, umbilikacija je visoko statistički značajan morfološki parametar u predikciji HR GIST-a što se poklapa sa ranijim istraživanjima (Choi i saradnici, Zhou i saradnici).

Uvećane vaskularne strukture koje dreniraju ili ishranjuju tumor su CT morfološki parametar tumora koji je visoko statistički značajan u predikciji HR tumora, i ovim istraživanjem je izdvojen, pored iregularnog oblika kao drugi nezavisni prediktivni faktor za HR GIST. U radu Xu i saradnika uspostavljen je preoperativni stratifikacioni scoring sistem za pacijente sa gastričnim GIST-om. EFDV je ušao u multiplu regresionu analizu i pokazao se kao nezavistan prediktor stratifikacije rizika pored dijametra, egzofitičnog/mešovitog rasta i homogene/heterogene postkontrastne opacifikacije lezije.

U ovoj studiji brzina priliva u mikrovaskulaturu tumora TTP i kapilarna permeabilnost PS, pokazali su se kao najpouzdaniji perfuzioni parametri za predviđanje HR tumora sa statistički značajno višim vrednostima u grupi HR GIST, što je potvrđeno i drugim perfuzionim studijama na različitim tipovima malignih tumora kao na primer kod Djuric-Stefanovic I saradnika. TTP, koji ukazuje na vremenski interval od početka primene kontrasta do vrhunca atenuacije tumorskog tkiva, iako je polukvantitativni perfuzioni parametar pokazao je statističku značajnost u razlikovanju HR od LR GIST-a, što je dokazano univarijantnom regresionom analizom. Ovaj rezultat se čini značajnim jer nema potrebe za analizu komercijalnim softverom za CT perfuziju radi procene TTP. Vrednosti ovog parametra perfuzije su dostupne jednostavnim očitavanjem sa dobijene krive, na osnovu ROI u seriji CT perfuzije, bez složenih proračuna koji su neophodni za dobijanje ostalih vrednosti CT perfuzionih parametara.

Unutar teksturne analize tumora koja pruža objektivnu, kvantitativnu procenu heterogenosti tumora analizom distribucije i odnosa nivoa sive skale piksela ili vokselna na slici, analizirani su teksturni parametri prvog reda kod 62 pacijenta. Pokazana je statistička značajnost samo za Min Norm u pogledu diferencijacije HR GIST. U odnosu na neizmenjen zid želuca Mean, Variance, Skewness i Kurtosis su pokazali značajnu statističku razliku. To se ne slaže sa rezultatima studije Choi i saradnikana 145 pacijenata sa GIST-om gde je glavni prediktivni faktor za HR GIST bio Kurtosis i MPP (srednja vrednost pozitivnih piksela).

Ova studija je rezultirala regresionim modelima gde su nepravilan oblik tumora, diskontinuitet mukoze i prisustvo EFDV bili najznačajniji i nezavisni prediktori za visok metastatski potencijal želudačnog GIST-a. Ovaj rezultat pokazuje da morfološke karakteristike tumora otkrivene konvencionalnim CT pregledom i dalje imaju najveću vrednost u preoperativnoj stratifikaciji metastatskog rizika GIST-a želuca. Pokazana je značajna statistička razlika u pogledu funkcionalnihparametara CT perfuzije: TTP i PS, kao i parametra Min Norm unutar teksturne analize ovih tumora, te je zaključak da inkorporacija naprednih CT tehnika u osnovni protokol snimanja zajedno sa dobrim poznavanjem i pažljivom analizom spektra klasičnih morfoloških CT karakteristika može dodatno unaprediti preoperativnu procenu stratifikacije rizika kod GIST-a.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Mitrovic-Jovanovic, M.; Djuric-Stefanovic, A.; Ebrahimi, K.; Dakovic, M.; Kovac, J.; Šarac, D.; Saponjski, D.; Jankovic, A.; Skrobic, O.; Sabljak, P.; et al. The Utility of Conventional CT, CT Perfusion and Quantitative Diffusion-Weighted Imaging in Predicting the Risk Level of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A Prospective Comparison of Classical CT Features, CT Perfusion Values, Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion-Derived Parameters. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2841.

M22 IF 3.992

2. Mitrovic-Jovanovic, M.; Djurić-Stefanovic, A.; Ebrahimi K. Uloga konvencionalnog CT pregleda, CT perfuzije I analize teksture tumorskog tkiva u predikciji rizika gastrointestinalnih tumora želuca. *MedPodml* 2023, 74(1):45-50.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Dijagnostički značaj naprednih tehnika kompjuterizovane tomografije u preoperativnoj predikciji metastatskog rizika gastrointestinalnih stromalnih tumora“ dr Milice Mitrović-Jovanović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju značaja naprednih tehnika kompjuterizovane tomografije u stratifikaciji agresivnosti gastrointestinalnih stromalnih tumora ali i generalno mogućnostima njihove primene.

Istraživanje je rezultiralo jasnim zaključcima kao što je statistička značajnost morfoloških CT parametara kao što su dijametar tumora, lokalizacija, margine, način rasta, oblik, struktura, diskontinuitet mukoze i uvećane vaskularne strukture koje dreniraju/ishranjuju tumor (EFDV) u predikciji visokog rizičnog GIST.

Multivarijantom regresionom analizom izdvojeni su oblik tumora, prekid mukoze i EFDV kao nezavisni prediktivni faktori za HR GIST.

Od funkcionalnih parametara CT perfuzije TTP i PS, a od teksturnih parametara, Min Norm su pokazali statistički značajnu razliku između HR i LR GIST-a, dok su se TTP i MaxNorm izdvojili kao statistički značajni, u kombinaciji sa navedenim morfološkim karakteristikama, u predikciji visokog metastatskog rizika ovih tumora. Određene morfološke karakteristike tumora otkrivene konvencionalnim CT pregledom i dalje imaju najveću dijagnostičku vrednost u preoperativnoj stratifikaciji metastatskog rizika GIST-a želuca. Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja možemo da zaključimo da je konvencionalnim CT pregledom, dopunjenim naprednim CT tehnikama: CT perfuzijom i analizom teksture, moguća pouzdana neinvazivna preoperativna procena metastatskog potencijala GIST-a želuca.

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 Milice Mitrović-Jovanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 05.07.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ruža Stević

Mentor:

Prof. dr Aleksandra Djurić Stefanović

Komentor:

Akademik Prof.dr Predrag Peško

Doc. dr Keramatollah Ebrahimi

Prof. dr Radiša Vojinović
