

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Primena razli itih perfuzionih tehnika magnetne rezonance mozga u cilju diferenciranja postterapijskih sekvela i tumorskih promena kod osoba sa glioblastomom“

kandidata dr Marije Jovanovi , zaposleneu Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Ružica Maksimovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Danica Gruji i , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Prof. dr Tatjana Pekmezovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof.dr Dragan Mašulovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
4. Dr.sci.med. Sandra Radenkovi , nau ni saradnik Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije,5. Prof. dr Dragan Stojanov, profesor Medicinskog fakulteta u Nišu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Marije Jovanovi napisana je na ukupno 90 stranai podeljena je na slede a poglavlja: uvod, problem istraživanja i radne hipoteze, ciljevi istraživanja, materijal i metode istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno:4 tabela,6 grafikona i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji i biografiju kandidata.

U **uvodu** je definisano šta je to glioblastom, kakva je njegova epidemiologija, patohistološka slika, klini ka slika i kakvi su terapijski protokoli primenljivi u le enju pacijenata. Objašnjen je mehanizam destva razli itih modaliteta terapije glioblastoma, zna aj primene terapije, a

posebno značaj postojanja fokalnih terapijskih sekvela kao imitatora rekurentnog glioblastoma tumora, u koje se svrstavaju pseudoprogresija i radijaciona nekroza.

Tako je prikazan detaljan osvrt na saznanja vezana dijagnostiku i diferencijalnu dijagnostiku rekurentnog tumora i terapijskih sekvela.

Posebno su objašnjene metode konvencionalnog magnetno rezonantnog prikaza (magnetic resonance imaging, MRI) endokranijuma, a posebno napredne MRI tehnike u koje spadaju: difuzijski otežani prikazi (diffusion-weighted imaging, DWI), prikazi susceptibilnosti (susceptibility-weighted imaging, SWI), protonska magnetno-rezonantna spektroskopija (proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS), kao i perfuzijski otežani prikazi (perfusion-weighted imaging, PWI), i to - tehnika obeležavanja arterijskih spinova (arterial spin labeling, ASL) i dinamske susceptibilnosti kontrasta (dynamic susceptibility contrast, DSC). Istaknut je značaj svake od navedenih MRI metoda pregleda u diferencijaciji rekurentnog glioblastoma tumora od terapijskih sekvela.

Problemi istraživanja i ciljevi rada su precizno definisani. Sami problemi istraživanja odnose se na uniparametrijsku i multiparametrijsku analizu naprednih MRI tehnika u cilju diferencijacije rekurentnog glioblastoma tumora od terapijskih sekvela. Detaljno je objašnjen značaj veštačke neuronske mreže (artificial neural network, ANN) koja predstavljaju jednu od modernih metoda kompjuterske inteligencije za multiparametrijsku MRI analizu, a koja je korišćena u radu. Ciljevi rada su bili da se uoči i da li je moguće diferencijacija terapijskih sekvela od recidiva tumora kod pacijenata sa glioblastomima mozga koji su tretirani postoperativnom radioterapijom i hemioterapijom temozolomidom na osnovu vrednosti: DWI, SWI, ¹H-MRS i PWI parametara, i to primenom statističke i ANN analize.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je sprovedena u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije, na Odeljenju za magnetnu rezonancu, na MR aparatima jačine magnetnog polja od 1.5 i 3 Tesla, a nakon odobrenja institucionalnog Etičkog komiteta. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Detaljno je opisan broj pacijenata, kao i broj analiziranih lezija, a posebno je objašnjen protokol MR pregleda endokranijuma konvencionalnim i naprednim tehnikama. Detaljno su objašnjeni na ini analize svih MRI parametara, kao i kriterijumi za konačnu dijagnozu rekurentnog tumora i terapijskih sekvela sa kliničko-neuroradiološkim praćenjem pacijenata tokom minimum tri meseca od postavljenja radiološke radne dijagnoze.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati statističke analize, kao i posebno analize primenjene ANN metode kompjuterske inteligencije.

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 100 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ove studije su pokazali ne postoji statistička razlika u normalizovanim minimalnim i srednjim vrednostima prividnog difuzijskog koeficijenta (apparent-diffusion coefficient, ADC), dobijenog iz DWI, u grupi pacijenata sa rekurentnim glioblastoma tumorom i sa terapijskim sekvelama. Statistička analiza je pokazala da je granična vrednost za glioblastoma rekurenciju 1.14 za normalizovanu minimalnu ADC vrednost (54% senzitivnost, 71% specifičnost) i 1.13 za normalizovanu srednju ADC vrednost (51% senzitivnost, 71% specifičnost). Statistički rezultati ove studije su pokazali da je viši SWI gradus 2 sa 87% senzitivnosti i 82% specifičnosti, prisutan u lezijama koje su predstavljale rekurentni glioblastoma tumor, nego u terapijskim sekvelama. U ovoj studiji je utvrđeno da odnos holi/kreatin (Cho/Cr) > 1.8, dobijen iz ¹H-MRS analize, signifikantno indikuje prisustvo glioblastoma tumorske rekurencije sa visokom senzitivnošću i specifičnošću (92% senzitivnost, 82% specifičnost). Statistička analiza je pokazala analizom PWI, odnosno DSC i ASL parametara da je granična vrednost za prisustvo tumora 2.89 za cerebralni krvni volumen (cerebral blood volume, CBV) sa 100% senzitivnosti i 100% specifičnosti, kao i 0.995 za cerebralni krvni protok (cerebral blood flow, CBF) sa senzitivnošću od 100% i specifičnošću od 73.7%, tj. 1.02 sa senzitivnošću od 92.3% i specifičnošću od 92.9%. Ta na predikcija multiparametrijskom ANN analizom vrednosti ADC, SWI i Cho/Cr odnosa u klasifikaciji pacijenata u grupu tumorske rekurencije ili terapijskih sekvela je bila 99% tokom trening faze i 96.8% tokom faze testiranja.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Mnogobrojne studije su analizirale primenu naprednih MRI tehnika u diferencijaciji GBM tumorske rekurencije od terapijskih sekvela. Dok su vrednosti DWI, ¹H-MRS i PWI-DSC parametara u cilju diferenciranja rekurentnog visokogradusnog tumora od terapijskih sekvela

dostupne u literaturi, mali broj studija se bavio SWI i PWI-ASL analizom, kao i primenom ANN kao multiparametrijskog modela analize.

Statistički rezultati u ovoj studiji ne pokazuju statistički značajnu razliku u normalizovanim minimalnim i srednjim ADC vrednostima u grupi pacijenata sa GBM rekurentnim tumorom i sa terapijskim sekvelama. Slično ovoj studiji, Prager i saradnici (2015) i Bobek-Billewicz i saradnici (2010) nisu ustanovili razliku u normalizovanim srednjim ADC vrednostima u analizi niskogradusnih i visokogradusnih astrocitoma i terapijskih efekata. Nasuprot navedenom, ADC vrednosti su se pokazale kao značajne u diferencijaciji tumorske rekurencije od terapijskih sekvela u nekoliko studija. Autori ovih studija su svojim analizama pokazali da su niže minimalne i srednje ADC vrednosti ili ADC odnosi prisutni kod rekurentnih tumora u komparaciji sa terapijskim sekvelama (Chu i sar., 2013; Song i sar., 2013; Cha i sar., 2013; Kim i sar., 2014; Kim i sar., 2014; Lee i sar., 2015). Međutim, za razliku od ove doktorske studije, gde je korišćena ROI analiza normalizovanih ADC vrednosti, navedeni autori su primenjivali histogram ADC analizu ili obrasce troslojne ADC analize, kao kompleksnije analitičke metode.

Iako se znatan broj studija bavio procenama alteracije signala na SWI sekvenciji kod glijalnih tumora mozga (Sehgal i sar., 2006; Park i sar., 2009; Park i sar., 2010; Li i sar., 2010; Zhang i sar., 2013; Lupo i sar., 2013), u dosadašnjoj literaturi je objavljen samo jedan rad koji je analizirao intralezionu alteraciju signala na SWI sekvenciji u cilju diferencijacije rekurentnog tumora mozga od terapijskih sekvela (Kim i sar., 2014). U ovoj doktorskoj studiji, analiza intralezionne alteracije signala na SWI je primenjena semikvantitativnom metodom, odnosno merenjem broja intralezionnih tačaka i/ili tubularnih struktura, po modelu studije Parka i saradnika (2010). Statistički rezultati ove doktorske studije pokazuju da je viši SWI gradus prisutan u lezijama koje su predstavljale rekurentni GBM tumor (SWI gradus ≥ 2), nego u terapijskim sekvelama. Za razliku od ove doktorske studije, Kim i saradnici (2014) su ustanovili da je srednja SWI vrednost statistički značajno manja kod rekurentnih tumora u odnosu na terapijske sekvele. Naime, Kim i saradnici (2014) objašnjavaju povišen intenziteta signala na SWI sekvenciji kod radijacionih sekvela pojavom hemoragije kao sekvele postiradijacione vaskulopatije, dok su u ovoj doktorskoj studiji intralezionne kalcifikacije i hemoragija isključene iz SWI analize na osnovu konvencionalnih MRI i DWI nalaza. Iako je analiza Parka i saradnika (2010), kao i u ovoj doktorskoj disertaciji, zasnovana na vizuelnom skorovanju SWI vrednosti, to je ipak najčešće korišćen metod analize tkiva u rutinskoj kliničkoj praksi.

Mnogobrojne prethodne studije su pokazale da se rekurentni tumor karakteriše visokim vrednostima Cho i niskim vrednostima NAA, dok se terapijske sekvele odlikuju niskim vrednostima svih metabolita, izuzev Lip (Zeng i sar., 2007; Sundgren, 2009; Bobek-Billewicz i sar., 2010; Abdula i sar., 2015). Sli no kao u prethodnim studijama, u ovoj studiji je utvr eno da odnos Cho/Cr > 1.8 signifikantno indikuje prisustvo tumorske rekurencije sa visokom senzitivnoš u i specifi noš u.

Veliki broj prethodnih studija je koristio vrednosti CBV parametara dobijenih iz DSC tehnike perfuzije i CBF parametara dobijenih iz ASL tehnike perfuzije u cilju evaluacije stepena perfuzije moždanih tumora (Warmuth i sar., 2003; Knutsson i sar., 2010; Lehmann i sar., 2010; Van Westen i sar., 2011; Thomsen i sar., 2012; Roy i sar., 2013). Me utim, samo je nekoliko prethodnih studija analiziralo CBF parametredobijene iz ASL tehnike perfuzije u cilju diferencijacije rekurentnog glijalnog tumora od terapijskih sekvela (Ozsunar i sar., 2010; Järnum i sar., 2010; Choi i sar., 2013; Wang i sar., 2016; Nyberg i sar., 2016; Kim i sar., 2017).Dok su normalizovane CBV vrednosti izra unate na osnovu DSC tehnike koje su dobijene u ovoj studiji u korelaciji sa objavljenim podacima u navedenoj literaturi, dobijene normalizovane CBF vrednosti izra unate na osnovu ASL tehnike su niže od do sada objavljenih.Razlike u dobijenim ASL vrednostima perfuzije u razli itim studijama mogu biti uslovljene, ne samo analizom razli itih tumora mozga i terapijskih efekata, nego i primenom razli itih ASL tehnika i razli itih pristupa merenjima vrednosti perfuzije.Tako suChoi i saradnici (2013) su zaklju ili da ASL vrednosti mogu da diferenciraju GBM rekurentni tumor od pseudoprogresije, ali su navedeni autori analizirali perfuzioni signal kvalitativno, kompariraju i signal lezije sa sivom i belom moždanom masom i krvnim sudovima. U ovoj doktorskoj studiji, ASL perfuzione vrednosti su analizirane kvantitativno, kao objektivniji metod analize. Za razliku od homogene grupe pacijenata koja je bila prisutna u studiji Choi i saradnika (2013) i u ovoj doktorskoj studiji, ve ina drugih studija je analizirala pacijente sa razli itim gradusima glioma (Ozsunar i sar., 2010; Järnum i sar., 2010; Wang i sar., 2016; Nyberg i sar., 2016; Kim i sar., 2017).

U dosadašnjoj literaturi, samo 5 prethodnih studija je imalo sli an istraživa ki pristup, kao ova doktorska studija, sa primenom statisti kih analiza i analiza primenom veška kih metoda inteligencije u diferencijaciji progresije tumora mozga od terapijskih sekvela na osnovu MRI parametara (Hu i sar., 2011; Imani i sar., 2014; Ion-Margineanu i sar., 2015; Qian i sar., 2016; Artzi i sar., 2016). Samo 4 od ovih studija su analizirale MRI parametre u diferencijaciji GBM rekurencije od terapijskih sekvela (Hu i sar., 2011; Ion-Margineanu i sar., 2015; Qian i sar., 2016; Artzi i sar.,2016). Sve 4 navedene studije, uklju uju i i ovu, su koristile razli ite

metode kompjuterske inteligencije i različite MRI parametre sa istom svrhom. Prema dostupnoj literaturi, ovo je prva studija koja je analizirala sposobnost ANN da klasifikuje pacijente u grupu glioblastoma recidiva ili terapijskih sekvela na osnovu DWI, SWI i ¹H-MRS parametara sa ciljem da ANN asistira radiološkoj dijagnozi i da se njenom primenom poboljša dijagnostička tačnost redukcijom lažno-pozitivnih i lažno-negativnih nalaza.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. *Marija Jovanovic, Milica Selmic, Dragana Macura, Slobodan Lavrnica, Svetlana Gavrilovic, Marko Dakovic, Sandra Radenkovic, Ivan Soldatovic, Tatjana Stosic-Opincal, Ruzica Maksimovic*(2017) **Structural and metabolic pattern classification for detection of glioblastoma recurrence and treatment-related effects.** Applied Magnetic Resonance Applied Magnetic Resonance, (x), 1-11. DOI 10.1007/s00723-017-0913-x

2. *Jovanovic Marija, Radenkovic Sandra, Stosic-Opincal Tatjana, Lavrnica Slobodan, Gavrilovic Svetlana, Lazovic-Popovic Biljana, Soldatovic Ivan, Maksimovic Ruzica* (2017) **Differentiation between progression and pseudoprogression by arterial spin labeling MRI in patients with glioblastoma multiforme.** JBUON 22(5)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

U skladu sa do sada publikovanim istraživanjima, rezultati ove studije su pokazali da ne postoji razlika u normalizovanim minimalnim i srednjim ADC vrednostima u grupi pacijenata sa GBM rekurentnim tumorom i sa terapijskim sekvelama, kao i da visok odnos Cho/Cr > 1.8 značajno indikuje prisustvo GBM tumorske rekurencije sa visokom senzitivnošću i specifičnošću.

Značajan doprinos ove studije je što je u do sada publikovanoj literaturi objavljen samo jedan rad koji se bavio diferenciranjem rekurentnog tumora mozga od terapijskih sekvela primenom SWI analize (Kim i sar., 2014), a ovo je prvi do sada objavljeni rad koji se bavio analizom diferenciranja GBM rekurencije od terapijskih sekvela semikvantitativnom metodom.

Bitan doprinos ove studije je zaključak da ASL tehnika perfuzije može biti integrisana u rutinski MRI protokol, kao alternativa klinički utemeljenoj DSC tehnici perfuzije, a u cilju diferencijacije rekurentnog GBM tumora od terapijskih sekvela. Statistička analiza ove studije je ustanovila postojanje visoke i značajne korelacije između normalizovane CBV i CBF vrednosti u cilju diferencijacije rekurentnog GBM tumora od terapijskih sekvela. Dobijena

grani na vrednost CBV parametra iz DSC analize je u skladu sa literaturom. Nasuprot toga, dobijena grani na vrednost CBF parametra iz ASL perfuzione analize je manja vrednost u odnosu na publikovane rezultate, a što se objašnjava malim brojem literaturnih podataka, različitim uzorcima analize, primenjenim različitim ASL tehnikama i metodama interpretacije nalaza. Naime, do sada je samo jedna studija analizirala ASL vrednosti perfuzije u cilju diferencijacije rekurentnog GBM tumora od pseudoprogresije (Cho i sar., 2013). Ovo je drugi rad u do sada objavljenom literaturi koji se bavio analizom CBF vrednosti dobijenih iz ASL tehnike perfuzije u cilju diferencijacije rekurentnog GBM tumora od terapijskih sekvela. Iako je ASL tehnika perfuzije senzitivnija na artefakte pokreta i susceptibilnosti, redukcija tehničkih nedostataka sa u stalijom primenom ASL tehnike bi bila poželjna, posebno kod kontrolnih MRI pregleda pacijenata sa ciljem da se izbegne ponavljanje intravenske injekcije kontrastnog sredstva.

Poseban doprinos ove studije je razvijena ANN, kao multiparametrijski model mašinskog učenja, koja je pokazala da kombinacija DWI, SWI i ¹H-MRS prediktora može poboljšati dijagnostiku u odnosu na svaku od pojedinačnih MRI tehnika. Do sada su objavljene samo 4 studije koje su analizirale MRI parametre u diferencijaciji GBM rekurencije od terapijskih sekvela, a koje su, kao i ova doktorska studija, koristile različite metode kompjuterske inteligencije i različite MRI parametre sa istom svrhom (Hu i sar., 2011; Ion-Margineanu i sar., 2015; Qian i sar., 2016; Artzi i sar., 2016). Prema rezultatima ove studije, definisanje multiparametrijskog ANN modela bi mogao biti adekvatan alat podrške za radiologe koji treba da donesu odluke. Predložena ANN predstavlja realnost u 99% slučajeva, što znači da ona simulira lekarske odluke na vrlo visokom nivou.

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 vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Marije Jovanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.07.2017.

Članovi Komisije:

Prof.dr Danica Grujić

Prof.dr Tatjana Pekmezović

Prof.dr Dragan Stojanov

Prof.dr Dragan Mašulović

Dr.sci.med. Sandra Radenković

Mentor:

Prof.dr Ružica Maksimović
