

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2020. godine, broj 9700/07-KP imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

**„Mogućnosti kvantitativne analize slike dobijene magnetnom rezonancom u razlikovanju glioblastoma od solitarne metastaze mozga“**

kandidata dr Katarine Petrujkić, zaposlene u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Ružica Maksimović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nebojša Milošević, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Danica Grujičić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloš Lučić, redovni 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 Katarine Petrujkić napisana je na ukupno 114 strana i podeljena je na 7 poglavlja. Uvodni deo disertacije čini 5 potpoglavljaja, i to su: glioblastomi mozga, metastatske promene u mozgu, napredne tehnike magnetne rezonance i nuklearne medicine u diferencijalnoj dijagnozi glioblastoma i metastaza mozga, radiomika - savremena era u obradi radioloških slika, diferencijalna dijagnoza glioblastoma i solitarne metastaze mozga - da li je uvek moguća i kako je unaprediti. Slede poglavlja: ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci, literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabela, 23 grafikona, 12 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o Komisiji, biografiju

kandidata, izjavu o autorstvu, izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada, kao i izjavu o korišćenju.

**Uvodni deo disertacije** je koncipiran tako da nas navede na osnovnu ideju sprovedenog istraživanja. Naime, nakon prva dva potpoglavlja koja se odnose na glioblastome (uključujući 3 najčešća podtipa: glioglastom IDH-wild-type, glioblastom IDH mutant i gliosarkom) i metastaze u mozgu, sa koncizno iznesenim osnovnim etiološkim, patološkim, kliničkim i imidžing karakteristikama tumora, uz diferencijalnu dijagnozu, terapijske mogućnosti i prognozu, sledi potpoglavlje koje se odnosi na napredne tehnike magnetne rezonance i nuklearne medicine u diferencijaciji glioblastoma od metastaze mozga. U istom su detaljno prikazani rezultati primene MR difuzije, perfuzije, susceptibiliti imidžinga, spektroskopije, kao i pozitronske emisione tomografije u diferencijalnoj dijagnozi dve vrste tumora. S'obzirom na iznetu ograničenu tačnost u postavljanju konačne dijagnoze i pored primene naprednih MR tehnika, javila se potreba za iznalaženjem drugih metoda tzv. kompjuterske kvantifikacije slike, te se sledeće potpoglavlje disertacije odnosi upravo na radiomiku – savremenu eru u obradi radioloških slika. U njemu su opisani osnovni principi kompjuterskih procesa fraktalne i teksturne analize radiološke slike, sa istorijatom njihove primene u medicini. U poslednjem kratkom uvodnom potpoglavlju efektno je poentirano osnovno pitanje doktorata koje se odnosi na diferencijalnu dijagnozu glioblastoma i solitarne metastaze mozga, u smislu da li je uvek moguća i kako je unaprediti.

**Ciljevi istraživanja** su precizno definisani. Odnose se na procenu kompjuterskih (fraktalnih i teksturnih) analiza slika dobijenih magnetno rezonantnim (MR) pregledom u tri različite sekvence (postkontrastna T1 - CET1, T2, SWI), i to na: 1.utvrđivanje mogućnosti parametara dobijenih fraktalnom i teksturnom analizom MR slike u razlikovanju glioblastoma od solitarne metastaze mozga, 2.izdvajanje parametara koji najsnažnije razdvajaju dve vrste tumora, i MR sekvence koja je najpodesnija za izračunavanje vrednosti parametara.

U poglavlju **materijal i metode** naveden je broj pacijenata uključen u istraživanje, sa distribucijom po polovima, rasponom starosti i poreklom metastaza, period i mesto istraživanja, jasni kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, karakteristike MR sekvenci u kojima je vršena akvizicija slike, objašnjen je način izdvajanja slika (tačnije regije od interesa-ROI) sa programima korišćenim u datu srhu, detaljno je opisan način kompjuterske analize slike, i to celog tumora u sivoj skali, i crno-bele slike celog tumora i unutrašnjosti tumora, i na kraju iznete su statistične metode obrade podataka.

Poglavlje **rezultati studije** pregledno je napisano, sa tabelarnim prikazima, kratkim tekstualnim objašnjenjima, box-plot grafikonima za dobijene statistički značajne rezultate i grafikonima ROC (receiver operating characteristic) kriva.

U **diskusiji** su dodatno su objašnjeni rezultati disertacije, sa uporednom analizom drugih studija na istu ili sličnu zadatu temu.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 379 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Određivani su parametri sive skale celog tumora, i to jedan fraktalni (diferencijalna fraktalna dimenzija -  $D_{DIFF}$ ) i pet teksturnih parametara (ugaoni drugi moment -  $S_{ASM}$ , inverzni moment razlike -  $S_{IDM}$ , drugi moment kontrasta -  $S_{CON}$ , drugi moment korelacije -  $S_{COR}$ , drugi moment entropije -  $S_{ENT}$ ), za svaki od tri različite sekvence (CET1, T2 i SWI); zatim parametri binarne slike celog tumora, i to četiri geometrijska parametra (površina tumora -  $A$ , popunjenost slike -  $SFR$ , obim tumora -  $P$ , cirkularnost tumora -  $M$ ) i tri fraktalna parametra (fraktalna dimenzija tumora -  $D_{BIN1}$ , fraktalna dimenzija granice tumora -  $D_{OUT1}$ , lakunarnost tumora -  $\Lambda_1$ ), koji imaju iste vrednosti na sve tri različite sekvence; i konačno četiri parametra binarne slike unutrašnjosti tumora (binarna FD unutrašnjosti tumora -  $D_{BIN2}$ , normirana FD -  $D_{NORM}$ , FD granice struktura u tumoru -  $FD_{OUT2}$  i lakunarnost struktura u tumoru -  $\Lambda_2$ ), izračunatih za svaku od tri različite sekvence (CET1, T2 i SWI).

Analiza slike celog tumora u svojoj skali pokazala je različitu moć diferenciranja dve posmatrane vrste tumora u zavisnosti od sekvence na kojoj je učinjena akvizicija. Tri od ukupno šest parametara merenja stepena sivog na CET1 sekvenci, statistički značajno je razlikovalo glioblastom od solitarne metastaze, a to su  $S_{ASM}$ ,  $S_{IDM}$  i  $S_{CON}$ , dok na osnovu  $D_{DIFF}$  i  $S_{COR}$  nije bilo moguće razlikovati tumore, a  $S_{ENT}$  je bila granično značajna ( $p=0,057$ ). Najbolji rezultati dobijeni su na T2 sekvenci, koja je pokazala da svi teksturni parametri, kao i fraktalni parametar kvantifikacije nivoa sivog, mogu razlikovati glioblastom od solitarne metastaze u mozgu, i to visoko statistički značajno ( $p<0,001$ ) za vrednosti parametara  $S_{IDM}$ ,  $S_{COR}$  i  $D_{DIFF}$ , dok je značajnost razlike za vrednost entropije granična ( $p=0,069$ ). Najmanju moć diferencijacije dve grupe tumora uočena je na parametrima sive skale izvedenim iz slika sa SWI sekvence, gde je  $S_{CON}$  visoko statistički značajan ( $p<0,001$ ), a  $S_{ASM}$  statistički značajan parametar ( $p=0,002$ ).

Statistička analiza parametara binarne (crno-bele) slike celog tumora, ukazala je da svi geometrijski kvantifikatori slike ( $A$ ,  $SF_R$ ,  $P$ ,  $M$ ) uspešno diferenciraju glioblastom od metastaze, i to dominantno visoko statistički značajno. Nasuprot njima, fraktalne dimenzije celog tumora ( $D_{BIN2}$ ,  $D_{NORM}$ ,  $FD_{OUT2}$  i  $\Lambda_2$ ) ne daju statistički značajno različite vrednosti.

Sa druge strane, analiza binarne slike unutrašnjosti tumora daje različite rezultate fraktalnih parametara ( $D_{BIN2}$ ,  $D_{NORM}$ ,  $D_{OUT2}$ ,  $\Lambda_2$ ) u različitim sekvencama (CET1, T2, SWI). Na CET1 sekvenci, jedino je  $D_{NORM}$  pokazala moć razlikovanja glioblastoma od solitarne metastaze. Tri od ukupno četiri kvantifikatora crno-bele slike unutrašnjosti tumora analiziranih na T2 sekvenci, pokazalo je statistički značajnu razliku između dve grupe tumora (jedino  $D_{OUT2}$  nije bila od značaja). Konačno, SWI sekvenca je, kao i T2 sekvenca, pokazala umeren potencijal na osnovu izmerenih fraktalnih dimenzija unutrašnjosti tumora. Tako je  $D_{BIN2}$  i  $D_{OUT2}$  značajno različita između glioblastoma i solitarne metastaze, dok je  $\Lambda_2$  granične značajnosti ( $p=0,055$ ).

Dijagnostička tačnost parametara proverena je izračunavanjem površine ispod ROC kriva, a cut-off vrednosti su određene za sumaciju najveće senzitivnosti i specifičnosti. Najviše vrednosti površine dobijene za geometrijske parametre obima tumora ( $P$ ), površine tumora ( $A$ ) i popunjenosti prostora slike ( $SF_R$ ), redom 0,797, 0,794 i 0,793, dok su se vrednosti teksture i fraktalnih dimenzija kretale od 0,275 za korelaciju ( $S_{COR}$ ) na T2 sekvenci, do 0,762 za inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ ) na postkontrastnoj T1 sekvenci. Visoku senzitivnost i specifičnost pokazali su ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) i inverzni moment razlike ( $S_{IDM}$ ) za date cut-off vrednosti, izmereni na CET1 sekvenci sive skale celog tumora, sa istim vrednostima za oba parametra, od 70% senzitivnosti i 72% specifičnosti, i sa visokom statističkom značajnošću razlike, dok je kontrast ( $S_{CON}$ ) ispoljio značajnost razlike, ali nisku senzitivnost (50%) i još nižu specifičnost (39%). Isti parametri izmereni na T2 sekvenci pokazali su dosta dobru i senzitivnost i specifičnost  $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ , i jako nisku senzitivnost  $D_{DIFF}$ ,  $S_{CON}$  i  $S_{COR}$ . Na kraju, SWI sekvenca izdvaja samo ugaoni drugi moment ( $S_{ASM}$ ) i drugi moment kontrasta ( $S_{CON}$ ) kao značajno različite parametre u dve grupe tumora, s'tim što  $S_{ASM}$  ima dosta dobru površinu (0,685) i zadovoljavajuću i senzitivnost (66%) i specifičnost (74%), dok  $S_{CON}$  ima visoku senzitivnost (74%), ali jako nisku specifičnost (20%), uz malu vrednost površine (0,277).

ROC analiza geometrijskih i fraktalnih parametara celog tumora favorizuje prve pomenute ( $A$ ,  $SF_R$ ,  $P$ ,  $M$ ), uz visoke vrednosti specifičnosti  $A$ ,  $SF_R$  i  $P$  (82%) i istovremeno dosta dobre senzitivnosti (oko 66%), dok cirkularnost ( $M$ ) u diferencijalnom odlučivanju treba uzeti sa

oprezom zbog niskih vrednosti senzitivnosti, specifičnosti i površine. Nasuprot geometrijskim parametrima, fraktalne dimenzije izračunate za ceo tumor ( $D_{BIN1}$ ,  $D_{OUT1}$ ,  $\Lambda_1$ ) nisu od značaja.

ROC analiza potvrdila je da jedino  $D_{NORM}$  od svih parametara fraktalne geometrije izračunatih na CET1 sekvenci, može razlikovati glioblastome od metastaza, uz dosta malu površinu (0,358), jako malu senzitivnost (30%) i nešto veću specifičnost (63%). Svi parametri analize binarne slike unutrašnjosti tumora na T2 sekvenci se razlikuju na osnovu ROC statistike, osim  $D_{OUT2}$ , međutim  $\Lambda_2$  ne pokazuje zadovoljavajuće vrednosti površine, senzitivnosti niti specifičnosti, te su od značaja  $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$ . Bolji rezultat u odnosu na T2 sekvencu, dobijen je izračunavanjem parametara binarne slike unutrašnjosti tumora na SWI sekvenci, na osnovu ROC analize, sa statistički značajnom razlikom  $D_{BIN2}$ ,  $D_{NORM}$  i  $D_{OUT2}$ , i graničnom značajnošću  $\Lambda_2$ , s'tim što su specifičnosti za  $D_{OUT2}$  i  $\Lambda_2$  jako niske (redom 34,8% i 37%), pa su od konačnog značaja  $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$ .

Logističkom regresijom izračunata je prediktivna vrednost samo za parametre koji se ROC analizom statistički značajno razlikuju. Za značajno različite parametre izračunate sa sive skale celog tumora, prediktivnu vrednost pokazali su svi parametri osim  $S_{CON}$  izračunatog na SWI i CET1 sekvenci, dok je najveći broj značajnih parametara dobijen je sa T2w sekvence ( $D_{DIFF}$ ,  $S_{ASM}$ ,  $S_{IDM}$ ,  $S_{CON}$  i  $S_{COR}$ ). Prediktivne karakteristike parametara dobijenih analizom binarne (crno-bele) slike celog tumora, pokazale su visoku značajnost ( $p < 0,001$ ) u razlikovanju dve grupe tumora na osnovu A i P tumora, kao i  $SFR$ , a M se takođe pokazala kao dobar prediktor razlike, sa nešto manjom značajnošću ( $p = 0,028$ ). Na kraju, kvantifikacijom unutrašnjih struktura tumora, kao dobri prediktori pokazali su se  $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$ , obe izračunate sa T2 sekvence, i  $D_{BIN2}$  dobijena sa SWI, dok čak tri fraktalne dimenzije, i to  $D_{OUT2}$  dobijena sa SWI sekvence, zatim  $D_{NORM}$  sa CET1 sekvence i  $\Lambda_2$  sa T2 sekvence, nisu pokazali značajne prediktivne vrednosti u razlikovanju glioblastoma od metastaze.

ROC analiza primenjena na kombinaciju parametara sa najboljim pojedinačnim performansama (najvišim vrednostima istovremeno i površine, i senzitivnosti, i specifičnosti) ostvarila je bolje rezultate u diferenciranju glioblastoma od solitarne metastaze mozga. Tako kombinacija dva parametra teksture ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ), i to  $S_{ASM}$  izračunatog na sve tri sekvence, i  $S_{IDM}$  na CET1 i T2w slikama celog tumora, sa dva parametra fraktalne geometrije unutrašnjosti tumora ( $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$ ) dobijena na T2 sekvenci, daje dosta visoku senzitivnost (78%) i specifičnost (82%); baš kao i kombinacija dva teksturna parametra ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ) izračunata sa dve različite sekvence (T2

i SWI), i to oba na CET1 i T2 i samo  $S_{ASM}$  na SWI, sa ostvarenom senzitivnošću od čak 82% i specifičnošću 72%. Ukoliko se kombinuju samo fraktalne dimenzije,  $D_{BIN2}$  izmerena na T2 i SWI, sa  $D_{NORM}$  izmerenom na T2, dobija se dosta dobra senzitivnost (76%), ali nešto niža specifičnost (65%). Kombinacija dva teksturna parametra ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ), oba izmerena na CET1 i T2, daje značajno visoku specifičnost (85%), ali nezadovoljavajuću senzitivnost (58%), dok kombinacija istih teksturnih parametara ( $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$ ) izmerena samo na CET1 pokazuje suprotne rezultate, visoku senzitivnost (84%) i nižu specifičnost (65%). Relativno dobri rezultati i senzitivnosti (74%) i specifičnosti (72%) ostvaruju se kombinacijom  $S_{ASM}$  i  $S_{IDM}$  sa T2 slike celog tumora.

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

Sharma (2014) deo svoje doktorske disertacije posvećuje diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze u mozgu na osnovu teksturnih kvantifikatora slike analiziranih sa CET1 sekvence, izračunavanjem teksturne vrednosti prvog i drugog nivoa statistike. Za statistička obeležja drugog stepena koristi GLCM metod, kao i aktuelna disertacija. Za sve izračunate parametre statistike drugog reda osim korelacije, Sharma (2014) dobija statistički značajnu razliku između dve grupe tumora, što znači da homogenost, inercija i energija, kao pojedinačni klasifikatori, mogu diferencirati glioblastom od solitarne metastaze mozga. Slične rezultate navodi i aktuelna disertacija, koja na analiziranim CET1 slikama dobija značajnu razliku dve grupe tumora između vrednosti energije (uniformnosti), homogenosti i granično entropije, uz visoku senzitivnost i specifičnost prva dva navedena obeležja. S tim što aktuelna disertacija dobija značajnost razlike i za korelaciju, ali analizom slika dobijenih na T2w sekvenci. Kombinacijom parametara statistike drugog reda, i parametara statistike i prvog i drugog reda, Sharma (2014) dostiže visoke AUC (area under curve) vrednosti (0,840 i 0,885), kao i visoke senzitivnosti (83,9% i 90,3%), i specifičnosti (66,7% i 82,1%), što je takođe u skladu sa rezultatima aktuelne disertacije dobijenim kombinacijom teksturnih GLCM parametara, i to energije i homogenosti, ali računato sa različitih sekvenci (CET1, T2). Nadalje, Sharma (2014) koristi sekvence rutinskih MR protokola (tačnije samo CET1 sekvencu), baš kao i aktuelna disertacija (koja koristi CET1, T2 i SWI sekvence), čime povećava praktični značaj metode teksturne analize slika, kao korisne alatke u diferencijaciji glioblastoma od metastaza.

Mouthuy i sar. (2012) nalaze značajnost razlike za šest od ukupno devet teksturnih parametara Haralick-ove statistike drugog reda (energija, entropija, homogenost, korelacija, inverzni moment razlike, zbirni prosek) analiziranih sa slika dobijenih perfuzionim MR imidžingom. Kod glioblastoma, dobijene visoke vrednosti energije, homogenosti i inverznog momenta razlike, i niske vrednosti entropije, ukazuju da je vizuelni aspekt glioblastoma uniformniji i manje zrnast, u odnosu na metastaze. Aktuelna disertacija takođe izračunava više vrednosti za energiju i homogenost, a niže za entropiju kod glioblastoma u odnosu na metastazu. Nadalje, Mouthuy i sar. (2012) analizira i morfološke karakteristike tumora (cirkularnost i površinu), sa rezultatima koji ukazuju da su metastaze pravilnije sferične forme, najčešće manje veličine, pravilnijih kontura, sa ravnomernijom ekstenzijom - rastom, u odnosu na glioblastome. Isti zaključci vezani za morfologiju tumora izneti su u disertaciji, u kojoj se navode četiri morfološke karakteristike (površina i obim čije vrednosti su veće za glioblastom, zatim popunjenost slike tumorom -  $SF_R$  koja je u skladu sa prethodnim, očekivano veća za glioblastom, kao i cirkularnost koja ukazuje na bliskost oblika tumora pravilnom krugu i koja je veća za metastaze).

Pionirski radovi na temu teksturne klasifikacije tumora pojavljuju se ranih devedesetih godina XX veka, kada Kjaer i sar. (1995) uspešno diferenciraju heterogenu grupu intra i ekstraaksijalnih tumora mozga, sa favorizovanjem T2 sekvence u izračunavanju statistike drugog reda i razlikovanju malignih glioma od metastaza. Slični rezultati (u smislu pogodnosti sekvence) navode se i u aktuelnoj disertaciji, gde T2 sekvenca daje četiri GLCM parametra (uniformnost, homogenost, kontrast, korelacija) značajno različita u dve grupe tumora (glioblastom i metastaza), dok CET1 sekvenca daje tri značajno različita GLCM parametra (uniformnost, homogenost, kontrast). Sa druge strane, Herlidou-Meme i sar. (2003) ukazuju na skroman potencijal tekstone u analizi medicinskih slika, i na neophodnost usavršavanja metode, standardizacije slike, potencijalno upotrebe 3D teksturne analize, i smanjenje veličine voksel. Kasnija istraživanja (Devos i sar. (2005), Li i sar. (2006), Zacharaki i sar. (2009)) dolaze do značajnih rezultata u klasifikaciji različitih tumora mozga, uključujući glioblastome i metastaze, analizom slika dobijenih standardnim i naprednim MR tehnikama. Tako, Zacharaki i sar. (2009) predlažu selekciju i klasifikaciju selektovanih obeležja uz pomoć tzv. veštačke inteligencije - "support vector machine" (SVM), gde su se obeležja Gabor tekstone pokazala značajna. Oni postižu visoku tačnost u klasifikaciji glioma od metastaza (koja je dostigla 97,8% u razlikovanju glioma gr II od metastaza), kao i nisko od visoko gradusnih glioma, a nisku tačnost u klasifikaciji

glioma gr II vs gr III (75%). U aktuelnoj disertaciji se logističkom regresijom (statističkom metodom) prave kombinacije obeležja na osnovu njihove najveće pojedinačne značajnosti u razlikovanju dve grupe tumora, gde se najboljim pokazuju energija i homogenost, sa T1 i T2 slika, ali svakako da kompleksniji, prethodno opisani metodi obezbeđuju tačniju dijagnozu.

Sledi ubrazan razvoj automatizovanih alatki, sa predlozima modela za klasifikaciju glioblastoma vs CNS limfoma (Nakagawa i sar. (2018), Nguyen i sar. (2018)), gradiranje glioma i predikcije genske mutacije (Zhang i sar. (2017), Li i sar. (2018)). Konačno, Chen i sar. (2019) i Qian i sar. (2019) razvijaju “machine learning” (naučene mašine) klasifikatore na bazi radiomik obeležja, u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga. Artzi i sar. (2019) ističe visoku srednju tačnost SVM klasifikatora od 0,85 u diferenciranju glioblastoma od metastaza kombinacijom kliničkih informacija (godišta, pol, itd.), teksturnih parametara prvog i drugog reda statistike (uključujući GLCM), morfoloških obeležja (npr. perimetar) i “wavelet” (talasić) teksturnih obeležja, dok Abidin i sar. (2019) ostvaruju klasifikacionu performansu vrednosti 0,71 kombinacijom svih kvantitativnih obeležja radiomike sa slika dobijenih na CET1 i FLAIR sekvencama. Svakako da razvoj brzih i pouzdanih alatki koje mogu diferencirati glioblastom od solitarne metastaze mozga, predstavlja optimističnu budućnost, a kao početni korak u realizaciji istog, predstavlja prikupljanje i kvantifikacija slika, te aktuelni doktorat u tom pogledu može dati svoj doprinos.

Zhang i sar. (2019) istražuju teksturu glioblastoma i metastaza računanjem parametara prvog i drugog nivoa statistike, sa MR slika, bazirano na vrednostima difuzionog koeficijenta (ADC), i pri tom regiju od interesa (ROI) postavljaju na celu površinu tumora i na solidni deo tumora. Rezultati koje dobijaju su u skladu sa aktuelnom disertacijom, koja teksturu proceljuje sa CET1, T2 i SWI slika. Naime, pokazalo se da je homogenost glioblastoma veća od homogenosti metastaza (vrednosti medijana za  $S_{IDM}$  su više za glioblastome u odnosu na metastaze, i to u oba postavljena ROI-a, s tim što je veća značajnost razlike mereno u solidnom delu tumora u odnosu na ceo tumor). Zaključujemo da su metastaze heterogenije strukture komparirano sa glioblastomima. Mogući razlog leži u različitosti porekla metastaza (različitosti mesta primarnog tumora), jer je rast tumora kompleksan, višestepen proces, uslovljen brojnim različitim faktorima. Takođe, fiziološke i morfološke karakteristike metastaze mogu zavistiti od karakteristika primarnog tumora. Dalje, neke studije (Sunwoo i sar. (2016)) nalaze viši stepen perfuzije u glioblastomima komparirano sa metastazama, usled patološke neovaskularizacije, što



se može tumačiti dužom boljom ishranom glioblastoma i sledstveno manjom nekrozom, a većom homogenošću. Aktuelna disertacija, ukazuje da homogenost ( $S_{IDM}$ ), energija - uniformnost ( $S_{ASM}$ ) i kontrast ( $S_{CON}$ ), kao i granično entropija ( $S_{ENT}$ ), sa CET i T2 slika, mogu razlikovati glioblastome od metastaza, i pri tom su vrednosti prva dva parametra više za glioblastome, a druga dva za metastaze, što znači da su glioblastomi unuformniji i homogeniji, a metastaze, možemo opisno reći neuređenije - nehomogenije i hrapavije. Od značaja je istaći da su Zhang i sar. (2019) dobili značajne rezultate analizom 2D slike, baš kao i aktuelni doktorat, što je u suprotnosti sa većinom istraživanja koja favorizuju 3D analizu. Time je istaknuto pronalaženje što brže i što jednostavnije metodologije, koja daje dovoljno informativne podatke za svakodnevnu radiološku praksu.

Skogen i sar. (2019) i Qin i sar. (2019) primenjivali su histogram analizu teksture u diferencijaciji glioblastoma od solitarne metastaze mozga, prvi na difuzionom tenzor imidžingu (DTI), a drugi na perfuzionim mapama (CBV).

Pored teksture, aktuelna disertacija se bavila i analizom fraktalne geometrije tumora kao celine i njegovih unutrašnjih struktura, a sve u cilju diferenciranja glioblastoma od solitarnih metastaza mozga. Izračunati fraktalni parametri za binarnu sliku celog tumora ( $D_{BIN1}$ ,  $D_{OUT1}$  i  $\Lambda_1$ ) nisu pokazali značajnost razlike, dok su fraktalni parametri izračunati za unutrašnje strukture tumora dali bolje rezultate, i to na T2 slikama, gde tri od ukupno četiri fraktalne dimenzije ( $D_{BIN2}$ ,  $D_{NORM}$  i  $\Lambda_2$ ) daju značajno različite vrednosti između dve grupe tumora. SWI slika je pak, na osnovu  $D_{OUT2}$ , ali i na osnovu  $D_{BIN2}$  i granično značajno  $\Lambda_2$ , mogla da razlikuje glioblastome od metastaza. Najmanje podesnom za analizu fraktalnih dimenzija unutrašnjosti tumora pokazala se CET1 sekvenca, sa samo jednim značajnim parametrom ( $D_{NORM}$ ), koji je jako malo senzitivnan (30%), a relativno zadovoljavajuće specifičan (63%). Takođe treba istaći da  $D_{OUT2}$  i  $\Lambda_2$  sa SWI slika, nisu preporučljivi za upotrebu, zbog jako niske specifičnosti (redom 34,8% i 37%), niti  $\Lambda_2$  sa T2 slika, zbog jako niske senzitivnosti (32%). Dakle, statističkim testovima ROC analize i logističke regresije, izdvojili su se sledeći fraktalni parametri analize binarne slike unutrašnjosti tumora:  $D_{BIN2}$  i  $D_{NORM}$ , sa T2 sekvenci, i  $D_{BIN2}$  sa SWI sekvence, kao fraktalni kvantifikatori slike sa najboljim performansama. Oni primenjeni u kombinaciji dostižu senzitivnost 76% i specifičnost 65%. Do sada objavljena istraživanja na temu primene fraktalne geometrije u diferencijaciji tumora mozga, odnose se na značaj određivanja fraktalnih parametara u razlikovanju unutar heterogene grupe tumora (nisko i visoko gradusni gliomi uključujući

glioblastome, metastaze, meningeomi, limfomi) (Di Ieva i sar. (2016)), u gradiranju glioma (Di Ieva i sar. (2013), Smitha i sar. (2015)), diferencijalnoj dijagnozi glioblastoma i CNS limfoma (Liu i sar. (2019)). Tako, Di Ieva i sar. (2016) izveštavaju o višim vrednostima FD za glioblastome u odnosu na metastaze, baš kao i aktuelna disertacija, ali sa većom senzitivnošću i specifičnošću (redom 81% i 89%), što ukazuje na viši stepen kombinovano nekroze, hemoragije i neoangiogeneze kod glioblastoma u odnosu na metastaze. Pri tom primenjuju istu (box-counting) metodu kao i aktuelna disertacija. Smitha i sar. (2015) zaključuju da što su više vrednosti fraktalnih dimenzija i lakunarnosti, to je viši stepen malignosti, odnosno viši gradus glioma, a takođe ističu da lakunarnost pokazuje bolju dijagnostičku tačnost od fraktalne dimenzije. U aktuelnoj disertaciji, visoka značajnost razlike lakunarnosti za unutrašnje strukture tumora, beleži se na T2 sekvenci i granično na SWI sekvenci, sa nižim vrednostima za glioblastom u odnosu na metastazu. Di Ieva i sar. (2013) takođe uspešno gradiraju gliome, na osnovu izračunavanja fraktalne dimenzije (FD), kojom kvantifikuju geometrijsku kompleksnost intratumorske SWI mustre, odnosno kvantifikuju kompleksnu vaskularizaciju unutar tumora. U aktuelnoj disertaciji,  $D_{BIN2}$  pokazuje značajnost razlike između glioblastoma i solitarne metastaze mozga, na T2 i SWI sekvencama, sa višim vrednostima za glioblastom, što može ukazivati na veću geometrijsku kompleksnost glioblastoma.

Neke studije (Liu i sar. (2019)) izračunavaju značajnu razliku između fraktalnih parametara glioblastoma i limfoma, pri čemu limfomi imaju nižu FD i višu lakunarnost u odnosu na glioblastome, dok aktuelna disertacija dobija veću binarnu FD unutrašnjosti tumora, a manju lakunarnost struktura u tumoru, za glioblastome u odnosu na solitarne metastaze, što može ukazivati na komplikovaniju fraktalnu dimenziju glioblastoma, koji su iregularnije, kompleksnije morfologije, a metastaze su heterogenije. Drugi radovi (Liu i rad. (2017)) idu korak dalje u primeni fraktalne analize MR slika, i demonstriraju kako fraktalni parametri nekroze u glioblastomu mogu biti prediktori preživljavanja. Oni navode vrednosti  $FD < 1,56$  i  $lakunarnosti > 0,46$  koje značajno koreliraju sa kraćim preživljavanjem pacijenta. Možemo slobodno reći da je fraktalna analiza MR slike, moćna pomoćna metoda u diferenciranju tumora, kao što je pokazano u aktuelnoj disertaciji, ali i u praćenju efekata terapije (Di Ieva i sar. (2012)), proceni preživljavanja i planiranju terapije (Liu i sar. (2017)).

Na kraju, disertacija analizom morfoloških karakteristika tumora dobija značajnost razlike između glioblastoma i solitarne metastaze mozga, što je u skladu sa rezultatima Blanchet i sar.

(2011), koji predlažu semiautomatski segmentacioni model za deskripciju oblika tumora, i njime postiže tačnost dijagnoze od 93,9%, a veće dimenzije i nepravilniji oblik glioblastoma u odnosu na metastaze dovode se u vezu sa agresivnom proliferacijom i invazivnim rastom tumora.

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

Petrukić K, Milošević N, Rajković N, Stanisavljević D, Gavrilović S, et al. 2019. Computational quantitative MR image features - a potential useful tool in differentiating glioblastoma from solitary brain metastasis. *European Journal of Radiology* 119:108634

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

Nije poznato da su do sada objavljeni radovi ili doktorske disertacije koje istovremeno analiziraju i teksturne i fraktalne i geometrijske parametre MR slike, na tri različite sekvence, sa ciljem diferencijacije glioblastoma od solitarne metastaze mozga. Tako disertacija predloženog kandidata, sa iznetim rezultatima koji parametri razlikuju dve vrste tumora i koja sekvenca je najpodesnija za kvantifikaciju, predstavlja jedinstvenu ideju dizajna istraživanja. Disertacijom se potencira značaj dodatne kompjuterske obrade slike, sa ciljem povećanja tačnosti dijagnoze, a s'obzirom da koristi rutinske MR sekvence, još više dobija na vrednosti u smislu lakše implementacije u svakodnevnu praksu radiologa. Disertacija može doprineti širenju već postojećih baza podataka pacijenata, koji sadrže između ostalih i obrađene MR slike, kao osnov za dalje analize u smislu tzv. naučenih mašina (learning machines) / neuronalnih mreža, sa čijom primenom se očekuje još veća preciznost dijagnoze.

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 Katarine Petrujkić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06. 04. 2020. god.

**Članovi Komisije:**

**Mentor:**

Prof. dr Nebojša Milošević

Prof. dr Ružica Maksimović

---

---

Prof. dr Danica Grujičić

---

Prof. dr Miloš Lučić

---