

## **NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 16.6.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Magnetna rezonancija dojki: morfološki i kinetički parametri u proceni odgovora karcinoma dojke na neoadjuvantnu hemioterapiju“, kandidata mr sci. med. dr Mirjana Nadrljanskog, određena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Zorica Milošević – Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Vesna Plešinac Karapandžić – Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Irini Reljini – Elektrotehnički fakultet Univerziteta u Beogradu

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Ružica Maksimović, Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije, Beograd; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi komisije Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose sledeći

### **IZVEŠTAJ**

#### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija pod nazivom „Magnetna rezonancija dojki: morfološki i kinetički parametri u proceni odgovora karcinoma dojke na neoadjuvantnu hemioterapiju “ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Metode istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija je napisana na 104 strane, na kojima je prikazano 10 tabela i 25 slika. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 164 navoda.

**UVOD** se sastoji iz sedam delova. U prvom delu uvoda kandidat opisuje istorijski razvoj magnetne rezonancije dojki (MRI) od prvih kliničkih ispitivanja u uslovima *ex-vivo* 1978. godine do aktuelnih – savremenih dijagnostičkih protokola, sa posebnim osvrtom na dinamski, morfološki i morfo-dinamski pristup. U drugom delu, prikazane su indikacije za MRI dojki, sa osvrtom na značaj MRI dojki u proceni malignih tumora dojki i mesto u proceni tumorskog odgovora na neoadjuvantnu hemioterapiju (NACT). U trećem delu, prikazane su epidemiološke karakteristike karcinoma dojke, sa osvrtom na lokalno uznapredovali karcinom dojke, koji zahteva primenu NACT i podrazumeva procenu tumorskog odgovora primenom MRI dojki. U četvrtom delu, obrađeni su ciljevi primene NACT – postizanje kompletnog patološkog odgovora i mogućnost sprovođenja poštodne hirurške intervencije, sa prikazom parametara praćenja efikasnosti NACT i aktuelnih terapijskih protokola. U petom delu, detaljno su prikazane MRI karakteristike karcinoma dojke – tzv. «MRI fenotip», koji je definisan adekvatnim standardizovanim deskriptorima i validnim znacima, kojima se određuju morfološke i dinamske karakteristike karcinoma dojke i procenjuje tumorski odgovor na NACT, a u skladu sa aktuelnom standardnom kategorizacijom odgovora. U šestom delu, definisan je način procene morfoloških i dinamskih karakteristika karcinoma dojke kod primene NACT sa prikazom parametara praćenja kao što je jednodimenzioni merni instrument – RECIST (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), dvodimenzionalni merni instrument – kriterijum SZO, trodimenzionalni merni instrument – volumetrija sa definisanim matematičkim modelom definisanja volumena tumora, kao i tip tumorske regresije i dinamska svojstva tumora u proceni odgovora na NACT. U sedmom delu, detaljno je prikazana uloga MRI dojki u proceni odgovora na NACT, a na osnovu dosadašnjih publikovanih iskustava – meta-analiza i sistemskih analiza.

**CILJEVI RADA** su jasno definisani i obuhvataju procenu tačnosti postupka merenja veličine tumora primenom jednodimenzionalnog mernog instrumenta prema RECIST, kao i definisanjem volumena tumora, a u odnosu na patohistološki definisanu veličinu tumora i kategorizaciju odgovora. Ciljevi obuhvataju i procenu promene morfologije tumora, kao i dinamskih svojstava kao parametra neoangiogeneze. Navedeni ciljevi omogućavaju objektivnu ranu procenu odgovora tumora na NACT, koja je u korelaciji sa preživljavanjem, kao i planiranje optimalnog hirurškog pristupa.

**MATERIJAL I METODE** U ovom poglavlju detaljno su opisane sve metode koje su primenjene u prospektivnom kohortnom ispitivanju adekvatnosti primene mernih instrumenata u proceni tumorskog odgovora na NACT i objašnjene su u posebnim delovima. Definisan je broj ispitanica uključenih u ispitivanje, sa jasno određenim kriterijumima za uključivanje i isključivanje ispitanica iz ispitivanja. Prikazan je algoritam prospektivnog kliničkog ispitivanja koje podrazumeva inicijalno određivanje predefinisanih morfoloških i dinamskih parametara praćenja, kao i način njihove procene u toku NACT u jasno definisanim vremenskim intervalima (nakon II ciklusa NACT i nakon završetka NACT), sa ciljem rane procene tumorskog odgovora, kao i procene nakon NACT. Jasno je definisan histopatološki kriterijum procene tumorskog odgovora nakon NACT i hirurške intervencije, na osnovu koga je grupa ispitanica podeljena u dve podgrupe - uz analizu morfoloških i dinamskih parametara kod ispitanica kod kojih je postignut histopatološki odgovor, odnosno kod kojih je došlo do izostanka histopatološkog odgovora, sa ciljem definisanja «MRI fenotipa» u ovim podgrupama.

Detaljno je prikazan MRI protokol, sa prikazom definisanog dijagnostičkog protokola – izbor sekvenca (T2W / T1W / FLASH) i tehničkih parametara pregleda sa primenom kontrastnog sredstva (gadopentat dimeglumin) i analizom snimaka primenom namenskog softvera (OsiriX; Syngo), u skladu sa standardom DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) i definisanjem dinamskih svojstava semikvantitativnom metodom – procenom vrednosti promene intenziteta signala u vremenu. U posebnom delu, prikazan je NACT protokol, kao i predefinisani parametri praćenja (RECIST, volumetrija, tip regresije tumora, promena dinamskih svojstava) i parametri procene histopatološkog odgovora.

Statistička obrada rezultata podrazumeva deskripciju parametara, testiranje postojanja razlike pre, u toku i nakon NACT (primena Wilcoxon-ovog testa) u celoj grupi i podgrupama (primena Mann-Whitney U testa) definisanim na osnovu histopatološkog odgovora, kao i postojanje korelacije između morfoloških, dinamskih i histopatološki definisanih parametara praćenja (primena Spearman-ovog testa). Verovatnoća nulte hipoteze manja od 0.05 smatrana je statistički značajnom. Statistička obrada, izvršena je na softverskom paketu BiostaTGV i Wessa 1.1.23-r7.

**REZULTATI** su prikazani u vidu 16 priloga tj. 11 slika i 5 tabela uz propratni tekst, čiji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa publikovanim rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaključke, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji imaju isti naučni interes. Značajan doprinos predstavlja definisanje parametara («MRI fenotip») i procena tumorskog odgovora na osnovu predefinisanih morfoloških i dinamskih parametara praćenja, kao i korelacija između značajne promene vrednosti radioloških – MRI parametara praćenja i postizanja histopatološkog odgovora, odnosno prediktivan značaj u proceni tumorskog odgovora.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najznačajniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 164 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i publikacije kandidata koje su citirane vankuverskim stilom.

## B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u devet celina. U prvom delu, analizirani su rezultati morfoloških parametara inicijalno, u toku i nakon NACT u grupi ispitanica (N=66). Inicijalna srednja vrednost najveće dimenzije tumora (RECIST = 4.3 +/- 1.6 cm), kao i inicijalna srednja vrednost volumena tumora (32.2 cm<sup>3</sup>), značajno su redukovane već nakon II ciklusa NACT (4.3 +/- 1.6 cm vs. 3.5 +/- 1.5 cm; p<0.01, odnosno 32.2 cm<sup>3</sup> vs. 17.1 cm<sup>3</sup>; p<0.01). I pored statističke značajnosti u promeni vrednosti parametara, kod većine ispitanica u grupi (n=52), tumorski odgovor bio je procenjen kao stabilna bolest (SD), dok je promena volumena podrazumevala redukciju od 46.9%, što podrazumeva manju vrednost redukcije volumena u odnosu na predefinisane redukcije od 65%, koja se smatra značajnom za procenu ranog tumorskog odgovora. Nakon završetka NACT, srednja vrednost najveće dimenzije tumora iznosila je 2.5 +/- 1.5 cm (4.3 +/- 1.6 cm vs. 2.5 +/- 1.5 cm; p<0.001), uz statistički visoko značajnu razliku, dok je srednja vrednost volumena tumora nakon NACT bila statistički značajno manja (32.2 cm<sup>3</sup> vs. 4.9 cm<sup>3</sup>; p<0.001) i podrazumevala je smanjenje od 84.8%, što je neznatno veće od predefinisane vrednosti od 83%, koja je definisana kao značajna za procenu tumorskog odgovora nakon NACT. Nakon II ciklusa NACT, kao i nakon NACT, dominantno je bio zastupljen koncentrični tip tumorske regresije (60 vs. 51; p=0.03). Konstatovana je visoka vrednost koeficijenta korelacije između MRI i histopatološki definisane najveće dimenzije tumora (r=0.72), kao i volumena tumora (r=0.71) nakon II ciklusa NACT. Vrednost koeficijenta korelacije bila je značajno veća nakon NACT za oba parametra (RECIST, r=0.98; p<0.0001; volumetrija, r=0.92; p<0.0001). U drugom delu, analizirani su dinamski parametri inicijalno, u toku i nakon NACT u grupi ispitanica (N=66) i nakon dinamskih svojstava tumora koja su definisana tipom III krive promene vrednosti intenziteta signala u vremenu u većine ispitanica (63.4%), nakon II ciklusa NACT zabeležena je značajna razlika u distribuciji tipa krive, sa tipom III u 40.9% (p=0.01), dok je razlika u distribuciji tipa krive u grupi, bila statistički visoko značajna tek nakon NACT, sa svega 9.1% ispitanica sa krivom tip III i dominantno zastupljenim tipom II krive (68.2%), što je podrazumevalo visoko značajnu promenu u distribuciji tipa krive nakon NACT (p<0.001). U trećem delu, procenjena je senzitivnost i specifičnost MRI dojki u identifikaciji ispitanica sa histopatološkim odgovorom, a na osnovu analize morfoloških svojstava tumora, odnosno promene vrednosti volumena, kao najsenzitivnijeg parametra

praćenja. Na osnovu predefinisane vrednosti redukcije volumena tumora nakon II ciklusa NACT od 65%, MRI dojki ima senzitivnost od 93% u identifikaciji ispitanica kod kojih postoji histopatološki odgovor, uz nisku specifičnost (40%) i prihvatljive vrednosti PPV i NPV od 72%, odnosno 77%. Na osnovu predefinisane vrednosti redukcije volumena tumora nakon NACT od 83%, MRI dojki ima senzitivnost od 87%, uz prihvatljivu specifičnost od 63% i vrednosti PPV i NPV od 73%. U četvrtom delu, analizirani su predefinisani morfološki parametri inicijalno, u toku i nakon NACT u podgrupi ispitanica sa histopatološkim odgovorom (n=27; 40.9%). Inicijalna srednja vrednost najveće dimenzije tumora (RECIST = 3.6 +/- 1.4 cm), kao i inicijalna srednja vrednost volumena tumora (17.6 cm<sup>3</sup>), značajno su redukovane već nakon II ciklusa NACT (3.6 +/- 1.4 cm vs. 2.7 +/- 1.5 cm; p<0.01, odnosno 17.6 cm<sup>3</sup> vs. 7.7 cm<sup>3</sup>; p=0.001). Nakon završetka NACT, srednja vrednost najveće dimenzije tumora u podgrupi ispitanica, iznosila je 1.5 +/- 0.6 cm (3.6 +/- 1.4 cm vs. 1.5 +/- 0.6 cm; p<0.001), uz statistički visoko značajnu razliku, dok je srednja vrednost volumena tumora nakon NACT bila značajno manja (17.6 cm<sup>3</sup> vs. 1.2 cm<sup>3</sup>; p<0.001) i podrazumevala je smanjenje od 93.2%, što podrazumeva promenu veću od predefinisane vrednosti od 83%, koja je definisana kao značajna za procenu tumorskog odgovora nakon NACT. Konstatovana je visoka vrednost koeficijenta korelacije između MRI i histopatološki definisane najveće dimenzije tumora (r=0.93), kao i volumena tumora (r=0.89) nakon NACT. U petom delu, analizirani su dinamski parametri inicijalno, u toku i nakon NACT, u podgrupi ispitanica sa histopatološkim odgovorom (n=27), gde je kod većine ispitanica inicijalno najzastupljeniji bio tip II krive (n=14), praćen tipom III (n=13), dok se distribucija tipova krive značajno promenila nakon II ciklusa NACT, odnosno nakon NACT (p<0.001) sa čak 11 ispitanica kod kojih je zabeležen tip I krive, dok je kod ostatka podgrupe zabeležen tip II, ali bez detekcije inicijalno zabeleženog tipa III. U šestom delu, analizirani su morfološki i dinamski parametri u podgrupi ispitanica sa lokalno uznapredovalim karcinomom dojke (n=20). U ovoj podgrupi ispitanica (n=20), inicijalna srednja vrednost najveće dimenzije tumora (RECIST = 6.2 +/- 1.2 cm), kao i inicijalna sr. vrednost volumena tumora (75.3 cm<sup>3</sup>), redukovane su nakon II ciklusa NACT (6.2 +/- 1.2 cm vs. 5.2 +/- 1.3 cm; p=0.002, odnosno 75.3 cm<sup>3</sup> vs. 37.1 cm<sup>3</sup>; p=0.02). Nakon završetka NACT, srednja vrednost najveće dimenzije tumora iznosila je 3.2 +/- 1.4 cm (6.2 +/- 1.2 cm vs. 3.2 +/- 1.4 cm; p<0.001), uz statistički visoko značajnu razliku, dok je srednja vrednost volumena tumora nakon NACT bila značajno manja (75.3 cm<sup>3</sup> vs. 12.7 cm<sup>3</sup>; p<0.001), ali je vrednost promene bila manja od vrednosti od 83%, koja

je definisana kao značajna za procenu tumorskog odgovora nakon NACT, što je u ovoj, prognostički najnepovoljnijoj podgrupi, i bilo očekivano. Zabeležena je i promena tipa regresije koja je od dominantno koncentrične nakon II ciklusa NACT, postala dominantno dendritična nakon NACT ( $p=0.02$ ). Promena dinamskih svojstava, zabeležena je od inicijalno dominantno zastupljenog tipa III krive do dominantno zastupljenog tipa II nakon NACT ( $p<0.0001$ ). U sedmom delu, analizirani su morfološki i dinamski parametri u podgrupi ispitanica kod kojih je izostao histopatološki odgovor ( $n=39$ ). Inicijalna srednja vrednost najveće dimenzije tumora (RECIST =  $4.8 \pm 1.6$  cm), kao i inicijalna srednja vrednost volumena tumora ( $42.4 \text{ cm}^3$ ), redukovane su bez visoke statističke značajnosti nakon II ciklusa NACT ( $4.8 \pm 1.6$  cm vs.  $4.1 \pm 1.2$  cm;  $p=0.03$ , odnosno  $42.4 \text{ cm}^3$  vs.  $23.7 \text{ cm}^3$ ;  $p<0.01$ ), uz statističku značajnost promene ovih parametara tek nakon završetka NACT, uz definisan dendritički tip regresije kao dominantan ( $p=0.006$ ). U osmom delu, dat je detaljan prikaz slučaja sa analizom svih parametara praćenja – ispitanica sa kompletnim radiološkim i histopatološkim odgovorom, dok je u devetom delu na isti način prikazana ispitanica kod koje je izostao i radiološki i histopatološki odgovor.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature**

Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije i prethodno objavljenih rezultata, MRI dojki prikazuje i definiše morfološka i dinamska svojstva tumora i tumorskog odgovora na NACT precizno, tačno, reproducibilno i sa visokim stepenom korelacije u odnosu na histopatološki definisane dimenzije tumora. Rezultati ove disertacije u saglasnosti su sa zaključcima brojnih sistemskih i meta-analiza, koje upućuju na tačnost modaliteta u merenju dimenzija tumora i prediktivni značaj u proceni histopatološkog odgovora već nakon II ciklusa NACT. Očekivani tumorski odgovor podrazumeva regresiju tumora – promenu dimenzija tumora, zapremine, ali i zaravnjenje krive postkontrastnog povećanja intenziteta signala u vremenu, koja odgovara brzini preuzimanja i distribuciji kontrastnog sredstva kroz kompartmentalni sistem: cirkulacija – intercelularni prostor – celularni prostor. Promena radiološki definisanih parametara praćenja, u poređenju sa histopatološkim parametrima, upućuje na jasnu korelaciju između značajne promene predefinisanih morfološko-dinamskih parametara praćenja promene u toku NACT i histoloških karakteristika tumora nakon NACT, što doprinosi

značaju adekvatnog, tačnog i pravovremenog praćenja tumorskog odgovora, a na osnovu parametara MRI.

Značaj adekvatne procene tumorskog odgovora na osnovu MRI dojki je prediktivan, a korist za pacijentkinje predstavlja mogućnost rane procene promene predefinisanih parametara – morfoloških i dinamskih, koji su u korelaciji sa postizanjem pCR, odnosno ranom identifikacijom pacijentkinja kod kojih može da se očekuje postizanje histološkog odgovora, što istovremeno podrazumeva i pravovremeno identifikovanje pacijentkinja kod kojih ne može da se očekuje da će primenjen protokol NACT da dovede do prihvatljivog tumorskog odgovora – kako radiološkog, tako ni histopatološkog, što uz činjenicu da je pCR u korelaciji sa ukupnim preživljavanjem, dodatno potencira značaj procene ranog tumorskog odgovora, kao i mogućnost pravovremene promene terapijskog modaliteta.

Kako cilj ovog istraživanja nije bio procena efikasnosti NACT, tako ni parametri praćenja definisani u ovom ispitivanju, ne mogu da se tumače kao parametri procene preživljavanja, već kao adekvatni parametri procene tumorskog odgovora na NACT, uz mogućnost definisanja radioloških parametara praćenja: morfoloških i dinamskih, koji doprinose znanjima o “MRI fenotipu” tumora.

Ovaj pristup analize tumorskog odgovora, upućuje na univerzalnost primene MRI u proceni tumora i odgovora na terapiju, bez obzira na sastav i dinamiku primene hemioterapijskog protokola, ali upućuje na sledeće morfološke i dinamske karakteristike, koje su u korelaciji sa histološkim odgovorom (“MRI fenotip”): rana redukcija najveće dimenzije tumora, redukcija volumena tumora, koncentrični tip regresije i zaravnjenje krive promene intenziteta signala u vremenu. Kako u inicijalnom definisanju parametara praćenja, tako i u proceni odgovora, od značaja je adekvatan izbor parametara praćenja, koji obezbeđuju adekvatnu kategorizaciju tumorskog odgovora, koja ima kliničku relevantnost i prognostički značaj. RECIST – jednodimenzionalni merni instrument, podrazumeva definisanje detektabilne, merljive lezije. Inicijalno izmeren najveći dijametar tumora za celu grupu ispitanica, iznosio je 4.3 +/-1.6 cm. Prednosti primene RECIST, podrazumevaju jednostavnost u definisanju parametra i praćenju promene vrednosti. RECIST međutim, ne prepoznaje stopu prirodnog tumorskog rasta –



proliferaciju ćelija, a za istu nije predviđen ni korektivni faktor – konstanta rasta – pozitivnog ili negativnog, a svodi kontinuiranu varijabilu na diskretnu vrednost, što a priori dovodi do gubitka informacije. Takođe, RECIST ne pruža mogućnost integrisanja fizioloških ili parametara funkcionalnog imidžinga u morfološki definisane promene tumora, tretirajući kao podjednako značajne vijabilne i nekrotične delove tumora. Na osnovu ovih postulata, razvila se i potreba za procenom tipa regresije tumora, koja u praktičnom radu podrazumeva binarni pristup: koncentrična vs. dendritička regresija. Poznato je da koncentrični tip regresije tumora odgovara logaritamskom smanjenju broja ćelija nakon primene NACT, sa istim pretpostavkama i nesavršenostima modela, koji se susreću prilikom analize RECIST. Dendritički tip regresije – fragmentacija tumora, javlja se dosta rano i može se tumačiti kao inicijalna mera tumorskog odgovora. Nakon završetka NACT – fragmentacija tumora ne može da se dovede u vezu sa histopatološkim odgovorom, a zbog prisustva fragmenata inicijalno detektabilne tumorske mase – u mnogome onemogućava eventualnu poštednu hiruršku intervenciju. U podgrupi ispitanica sa histopatološkim odgovorom (n=27), nakon II ciklusa i nakon NACT, koncentrična regresija tumora je dominantni tip regresije, za razliku od podgrupe ispitanica sa lokalno uznapredovalim karcinomom (n=20), gde je kod većine ispitanica nakon NACT – dominantni tip regresije bio dendritički, kao i kod ispitanica kod kojih je izostao histološki odgovor, što odgovara publikovanim rezultatima.

Trodimenzionalna karakterizacija tumora, pruža prednosti u definisanju lezije, proceni dimenzija, a naročito u slučaju tumora nepravilnog oblika, ili postterapijski fragmentisanog tumora. Na osnovu Gompertzovog eksponencijalnog modela tumorskog rasta, rast tumora opisuje se kao kriva, koja definiše promenu zapremine tumora u funkciji vremena i na osnovu procene zapremine tumora, ali ne i najveće dimenzije, pruža mogućnost definisanja specifičnog tumorskog rasta – pozitivnog ili negativnog. Tako je i u ovom ispitivanju prediktivne vrednosti promene volumena tumora nakon II ciklusa NACT (<65%) i nakon završetka NACT (<83%), moguće definisati prediktivnu vrednost promene volumena u identifikovanju ispitanica kod kojih se očekuje histopatološki odgovor i to sa senzitivnošću od 93% nakon II ciklusa NACT, odnosno 87% nakon NACT. Ni jedna druga radiološka metoda nema mogućnost identifikovanja ispitanica kod kojih dolazi do histopatološkog odgovora, a na osnovu procene morfoloških parametara sa visokom senzitivnošću, što MRI dojki čini jedinstvenom metodom u proceni tumorskog odgovora.

#### **D. Objavljeni i saopštteni rezultati koji čine deo teze:**

Objavljeni radovi:

1. **Nadrljanski MM**, Milosevic ZC, Plesinac-Karapandzic V, Maksimovic R. MRI in the evaluation of breast cancer patient response to neoadjuvant chemotherapy: predictive factors for breast conservative surgery. *Diagn Interv Radiol*. DOI: 10.5152/dir.2013.13201
2. **Nadrljanski M**, Maksimovic R, Plesinac-Karapandic V, Markovic-Vasiljkovic B, Hadjidekov GV, Jankovic A, Milosevic ZC. Découverte fortuite de métastases pulmonaires sur l'IRM du sein chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. *Feuillets de Radiologie*, DOI: 10.1016/j.frad.2013.07.001

Saopštenja:

1. **Nadrljanski M**, Maksimovic R, Plesinac-Karapandzic V, Nikitovic M, Markovic-Vasiljkovic B, Milosevic ZC. Tumour compactness in histologic responders and non-responders with locally advanced breast cancer before, during and after neoadjuvant chemotherapy. *ECR 2014, EPOS*, DOI: 10.1594/ecr2014/C-1288
2. **Nadrljanski MM**, Milosevic ZC. Invasive ductal carcinoma with marked necrosis on neoadjuvant chemotherapy: RECIST or mRECIST in MRI assessment of tumour response? *Insights Imaging* (2013) 4 (Suppl 1):S250
3. **Nadrljanski M**. Assessment of response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer using functional magnetic resonance imaging. *Rentgenologia-Radiologia*, 2012;3:214-215
4. **Nadrljanski M**, Milosevic Z, Borojevic N. L'efficacité de l'IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale à la chimio-thérapie néo-adjuvante. *Journal de Radiologie*. 2010;91(10):1536.
5. **Nadrljanski M**, Milosevic Z, Borojevic N. Définir les critères de la réponse tumorale: les limites et les avantages des critères RECIST. *Journal de Radiologie*. 2010;91(10):1480.
6. **Nadrljanski MM**, Milosevic ZC. Breast MRI in assessment of breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy. Scientific sessions. Book of abstratcs. 3rd Serbian National Congress of Radiology, Zlatibor, 2011

## **E. ZAKLJUČAK** (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju značajan naučni doprinos i pružaju nova saznanja o mogućnostima primene MRI dojki – definisanja morfoloških dinamskih svojstava («MRI fenotip») u proceni tumorskog odgovora na NACT, uz prediktivni značaj u ranom definisanju ispitanica kod kojih se očekuje histopatološki odgovor. Statistička značajnost promene predefinisanih parametara nakon II ciklusa NACT i nakon završetka NACT, uz visoku korelaciju sa histopatološki definisanim parametrima morfologije tumora – najvećom dimenzijom (RECIST), zapreminom tumora i tipom regresije, potvrđuju validnost MRI protokola, tačnost i reproducibilnost MRI u proceni odgovora na NACT. Definisanje tumorskog volumena na osnovu tri dimenzije tumora i adekvatnog matematičkog modela izračunavanja zapremine elipsoida omogućuje visoku senzitivnost i tačnost MRI u ranom identifikovanju ispitanica kod kojih se očekuje histološki odgovor – već nakon II ciklusa MRI. Rezultati ove disertacije otvaraju mogućnost daljeg proučavanja potencijalne primene i drugih aspekata MRI dojki u proceni tumorskog odgovora na NACT.

## **F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija pod nazivom „Magnetna rezonancija dojki: morfološki i kinetički parametri u proceni odgovora karcinoma dojke na neoadjuvantnu hemioterapiju“, kandidata mr sci. med. dr Mirjana Nadrljanskog, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada, pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Magnetna rezonancija dojki: morfološki i kinetički parametri u proceni odgovora karcinoma dojke na neoadjuvantnu hemioterapiju“, kandidata mr sci. med. dr Mirjana Nadrljanskog i odobri javnu odbranu.

### **Mentor:**

---

Prof. dr Ružica Maksimović

### **Članovi Komisije**

---

Prof. dr Zorica Milošević

---

Doc. dr Vesna Plešinac Karapandžić

---

Prof. dr Irini Reljin

Beograd, 1. jul 2014. godine