

Прегледно: 09. 02. 2015.			
Орг. јед.	Б р о ј	С т р а н а	Д а т у м
06	1603		

MEDICINSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U NIŠU
Naučno-nastavnom veću
Odboru za doktorske studije

PREDMET: Referat komisije o urađenoj doktorskoj disertaciji kandidata
mr sci. Jelene Ignjatović

Na osnovu odluke Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, donetoj na sednici održanoj 12.01.2015. godine, br. 04-851/13, prihvaćen je izveštaj mentora Prof. dr Dragan Stojanov o izrađenoj doktorskoj disertaciji mr sci. Jelene Ignjatović, pod nazivom „**Korelacija mape difuzionog koeficijenta i difuzije sa stepenom maligniteta glijalnih tumora**“.

Na istoj sednici je i imenovana komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Nebojša Stojanović , predsednik
2. Prof. dr Dragan Stojanov, mentor i član
3. Prof. dr Tatijana Stošić-Opinčal, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komisija u navedenom sastavu nakon detaljnog pregleda doktorske disertacije, podnosi sledeći

REFERAT O URAĐENOJ DOKTORSKOJ DISERTACIJI

I Opšti podaci

Tema za izradu doktorske disertacije mr sci. Jelene Ignjatović je odobrena odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta i saglasnosti Univerziteta u Nišu donetoj na sednici održanoj 12.01.2015. godine, br. 04-851/13. Kandidat je istraživanje realizovao na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra u Nišu, Institutu za radiologiju Kliničkog centra u Nišu i Institutu za patologiju Kliničkog centra u Nišu.

II Odnos urađene doktorske disertacije prema prijavi i odobrenju teme

Doktorska teza „**Korelacija mape difuzionog koeficijenta i difuzije sa stepenom maligniteta glijalnih tumora**“ predstavlja originalni i samostalan naučno-istraživački rad iz oblasti radiologije. Naslov urađene doktorske disertacije se podudara sa prijavljenom i odobrenom temom. Predloženi i prihvaćeni ciljevi i metodologija rada su ostali nepromenjeni.

III Tehnički opis doktorske disertacije

Doktorska disertacija napisana je na 91 strani, sa osam poglavlja: Uvod (izložene sve relevantne činjenice vezane za izbor teme na osnovu kojih se može potvrditi njena naučna, stručna i praktično upotrebna vrednost sa jednostavnom kliničkom primenom), Teoretska razmatranja, Hipoteza, Cilj rada, Materijal i metode rada, Rezultati rada, Diskusija, Zaključak i Literatura. Rad je upotpunjen sa 26 tabela, 16 grafikona i 1 slikom. Citiran je 121 rad iz domaće i svetske literature.

IV Karakteristike i značaj doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci. Jelene Ignjatovića je samostalan i originalni naučni rad iz oblasti neuroradiologije glijalnih tumora sa dobro postavljenim i jasno definisanim ciljevima, koji su u skladu sa zadatom temom. U realizaciji istraživanja primenjena je savremena i adekvatna metodologija. Metodološki pristup i evidencija pacijenata su adekvatni i korektni, tako da omogućavaju laku proverljivost i eventualnu reprodukciju istraživanja. Doktorska disertacija mr sci. Jelene Ignjatović predstavlja prospektivnu analizu pacijenta sa glijalnim tumorima mozga.

Većina tumora mozga su fatalni, čak i benigni tumori mogu remetiti moždane funkcije koje su veoma bitne za svakodnevni život. Zbog izuzetno visokog mortaliteta, naročito glioblastoma, i značajnog morbiditeta, u savremenom svetu medicine, naučnici pokazuju veoma veliki interes za tumore mozga, u smislu proučavanja tumorske etiologije, patologije, dijagnostičkih imaging tehnika i terapije. Autor detaljno izlaže aktuelni problem ove doktorske disertacije, odnosno kompleksnost dijagnostike glijalnih tumora i korelaciju WHO gradusa sa vrednostima ADC koeficijenta. Stil pisanja je jasan, tekst je pregledan, slike i tabele doprinose kvalitetu rada i njegovom razumevanju. Upotreba stranih izraza je adekvatno razjašnjena i svedena na razumnu meru. Korišćeni su odgovarajući statistički metodi sa adekvatnim odabirom grupa i statističkih modela. Literatura je korišćena obzirom na kompleksnost teme doktorske disertacije na dozvoljen i prihvatljiv način.

U poglavlju **Uvod** se na didaktički jasan način, objašnjava da sa pojavom magnetne rezonance (Magnetic Resonance Imaging, MRI) u ranim 1980-im godinama radikalno se izmenilo rutinsko slikovno prikazivanje primarnih i sekundarnih tumora mozga. Danas, MRI predstavlja ključni modalitet ne samo za dijagnostiku lezija, već i za procenu tipa i gradusa tumora i stepena širenja u okolno tkivo. Sa pojavom savremenih MRI tehnika, kao što je diffusion-weighted MRI (DWI), omogućava se merenje difuzije molekula vode u tkivima. Diferenciranje morfoloških karakteristika (edem, nekroza, cista, tumorsko tkivo) određuje se merenjem razlike difuzionog koeficijenta (ADC), koja je uzrokovana promenom pokretljivosti protona vode u intracelularnom i ekstracelularnom prostoru. DWI koristi gradijent jakog magnetnog polja da napravi intenzitet signala MRI koji je osetljiv na kretanje molekula vode. Prednost DW MRI se ogleda u boljem dijagnostičkom predviđanju tumorskog tipa pre operativnog zahvata. Preciznije tumorsko dijagnostikovanje omogućava kvalitetniju preoperativnu pripremu, specifičnu intraoperativnu strategiju kod kontrastno prebojenih tumora mozga, bolje sagledavanje i razumevanje tumorske vaskulature, kao i terapijske odluke koje su visoko specifične za svaki tip tumora mozga. Korist DWI i ADC

mape u preoperativnoj dijagnozi tumora mozga je u procenjivanju celularnosti ili gradusa tumora, razlikovanja kontrastom obojenog od neobojenog područja tumora, razlikovanju tumora od perifokalnog edema, tumora od nekroze ili predviđanje tumorskog odgovora na tretman. Postoji korelacija između vrednosti ADC sa jedne strane i tumorske celularnosti i tumorskog gradusa sa druge strane. Visoka vrednost ADC odgovara niskoj celularnosti, nekrozi ili cisti, dok niska vrednost ADC odražava gustinu i visoku celularnost tumora. Analiza ADC mape koja je zasnovana na celokupnoj zapremini tumora može biti korisno sredstvo za gradiranje glioma. Vrednost ADC koeficijenta na DWI se može predstaviti kao kvantitativni fiziološki pokazatelj glioma. U određivanju gradusa glioma postoji značajna razlika u tumorskim ADC vrednostima između nisko gradusnih (World Health Organization (WHO) grades I and II) i visoko gradusnih (WHO grades III and IV) glioma i metastaza. Što je veći WHO gradus tumora, to je niža vrednost ADC. Kvantitativna analiza ADC supratentorijalnih astrocitoma može pružiti dragocene informacije o tumorskoj mikrocirkulaciji i perfuziji, što doprinosi boljoj preoperativnoj proceni patohistološkog gradusa tumora.

Poglavlje **Teoretska razmatranja** u svom prvom delu definiše glijalne tumore sa osvrtom na epidemiologiju, etiologiju i patogenezu, histološku klasifikaciju, makroskopske osobina i topografiju, anatomsku distribuciju, način širenja, kliničke karakteristike, dijagnozu, WHO klasifikaciju i preoperativni staging-a i prognoze do izvođenja hirurških resekcija. U drugom delu, objašnjavaju se radiološke karakteristike glijalnih tumora u sekvencama T1W, T2W, FLAIR, postkontrasna T1W u solidnom i cističnom delu tumora. U trećem delu, prikazan je istorijat razvoja DW MRI, najsenzitivnije metode, koja može praviti razliku između tumora i infekcije, i dati informacije o tumorskoj celularnosti i malignosti, čime pomaže u karakterisanju i gradiranju tumora mozga. Prikazane su i korelacije vrednosti ADC koeficijenta glijalnih tumora i njihovih WHO gradusa, odnosno maligniteta. Na osnovu iznetih podataka postavljena je **osnovna radna hipoteza** istraživanja: postoji korelacija između vrednosti ADC koeficijenta i DW sa patohistološkim (PH) nalazom i stepenom maligniteta glijalnih tumora, kao i da vrednost ADC koeficijenta može poslužiti u preciznijem dijagnostikovanju i diferencijalnoj dijagnozi glijalnih tumora.

U skladu sa navedenim činjenicama, postavljeni su **ciljevi istraživanja**:

- Odrediti vrednost ADC koeficijenta astrocitoma gradus I, i korelirati ga sa ADC koeficijentom astrocitoma gradus II, anaplastičnog astrocitoma i glioblastoma multiforme.
- Odrediti vrednost ADC koeficijenta astrocitoma gradus II i korelirati ga sa ADC koeficijentom anaplastičnog astrocitoma i glioblastoma multiforme.
- Odrediti vrednost ADC koeficijenta anaplastičnog astrocitoma i korelirati ga sa ADC koeficijentom astrocitoma gradus II i glioblastoma multiforme.
- Odrediti vrednost ADC koeficijenta glioblastoma multiforme i korelirati ga sa ADC koeficijentom astrocitoma gradus I, astrocitoma gradus II i anaplastičnog astrocitoma.
- Odrediti vrednost ADC koeficijenta nisko gradusnih glioma i korelirati ih sa ADC koeficijentom visoko gradusnih glioma.
- Odrediti vrednost ADC koeficijenta peritumorskog regiona visoko gradusnih glioma i korelirati ih sa ADC koeficijentom peritumorskog regiona metastaza.

- Odrediti vrednosti ADC mape i DW i korelirati ih sa patohistološkim (PH) nalazom glijalnih tumora.

U poglavlju **Materijal i metode**, izvršena je detaljna komparativna prospektivna analiza 117 pacijenata sa intrakranijalnim ekspanzivnim procesima koji su bili operisanih na Neurohirurškoj klinici Kliničkog centra Niš u periodu od 2005.god. do 2014.god. Metoda DW MRI je urađena na Institutu za Radiologiju Kliničkog centra Niš, na MR aparatu Siemens Avanto jačine magnetnog polja 1.5 T. Pregledi su se obavili kod svih pacijenata, maksimalno sedam dana pre operacije, po standardnom protokolu sa sledećim sekvencama: T1, T2, Dark fluid i post kontrastni T1W. Rezultati dobijeni DW MRI su predstavljani merenjem vrednosti ADC koeficijenta. ADC mapa se određivala softverom Leonardo. Na osnovu klasičnog MR nalaza, podacima u smislu lokalizacije, veličine i morfo-denizometrijskih karakteristika tumora, postavila se radna dijagnoza tipa tumora mozga, a na osnovu kvantifikacije vrednosti DW MRI i stepen njegove malignosti (biološki potencijal). Tako ispitani pacijenti su operisani, a uzorci tumorskog tkiva poslani na PH analizu na Institutu za patologiju Kliničkog centra Niš. Verifikacija tipa tumora i njegov gradus vršila se od strane patologa. Glijalni tumori mozga su bili podeljeni na četiri grupe astrocitoma (astrocitoma gradus I, astrocitoma gradus II, astrocitoma gradus III i glioblastoma multiforme). Korelacija nalaza se vršila kvantitativnim upoređivanjem vrednosti ADC koeficijenta sa stepenom malignosti tumora, odnosno DW MR radna dijagnoza sa definitivnom PH dijagnozom tumora mozga. Kvantitativna **statistička analiza** je sprovedena na računaru. Za upisivanje, rangiranje, grupisanje, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka korišćen je Excel program iz Microsoft Office 2003 programskog paketa. Proračuni su vršeni korišćenjem SPSS programa u verziji 10.0. Kvantitativna statistička analiza je sprovedena na računaru. Za upisivanje, rangiranje, grupisanje, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka korišćen je Excel program iz Microsoft Office 2003 programskog paketa. Proračuni su vršeni korišćenjem SPSS programa u verziji 10.0. U svim analizama je kao granica statističke značajnosti podrazumevana greška procene od 0,05 ili 5%. Prikazivani su sledeći statistički parametri: aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD), medijana, minimalna vrednost, maksimalna vrednost i indeks strukture (%).

Poređenje zastupljenosti pojedinih nalaza po nivoima T sekvenci između ispitanika sa različitim patohistološkim dijagnozama vršeno je Hi kvadrat testom rasporeda frekvencija. Testirano je da li se dobijene frekvencije svakog od nalaza značajno razlikuju od očekivanih frekvencija (nulta hipoteza tvrdi da svaki od nalaza ima podjednaku verovatnoću javljanja). Poređenje vrednosti DW i ADC između ispitanika sa različitim patohistološkim dijagnozama vršeno je analizom varijanse (ANOVA) i sledbenim Tuki testom (Tukey post hoc test).

U **Rezultatima** je prospektivnom studijom analizirano 117 pacijenata sa intrakranijalnim ekspanzivnim procesima, od kojih je 56 pacijenata sa glijalnim tumorima mozga. Tumori su prema WHO klasifikaciji podeljeni na astrocitoma gradus I, astrocitoma gradus II, anaplastični astrocitoma i glioblastoma. Prosečna starost svih ispitanika iznosila je $57,60 \pm 11,77$ godina. Najmlađi pacijent je imao 24, a najstariji 82 godine. Pacijenti sa metastazama poreklom iz pluća ($72,00 \pm 14,14$ godine), metastazama poreklom iz dojki

(64,50±9,19 godine) su bili najstariji, dok su najmlađi bili sa astrocitomom gradus I (44,80±9,63 godine) i metastazama poreklom od malignog melanoma (50,50±9,19 godina). Analiza varijanse nije potvrdila statistički značajne razlike u starosti ispitanika kod različitih PH dijagnoza. Vrednost ADC koeficijenta u solidnom delu tumora kod astrocitoma gradus I (0,00063±0,00001 mm²/s), je signifikantno veća od vrednosti ADC koeficijenta astrocitoma gradus II (0,00054±0,00002 mm²/s), astrocitoma gradus III (0,00043±0,00001 mm²/s) i glioblastoma (0,00008±0,00005 mm²/s). Vrednost ADC koeficijenta astrocitoma gradus II je signifikantno veća od vrednosti ADC koeficijenta astrocitoma gradus III (0,00043±0,00001 mm²/s) i glioblastoma (0,00008±0,00005 mm²/s). Vrednost ADC koeficijenta astrocitoma gradus III (0,00043±0,00001 mm²/s) je značajno veća od vrednosti ADC koeficijenta glioblastoma (0,00008±0,00005 mm²/s). Vrednost ADC koeficijenta nisko gradusnih glioma (0,00063±0,00001 mm²/s; 0,00054±0,00002 mm²/s) je signifikantno veća od vrednosti ADC koeficijenta visoko gradusnih glioma (0,00043±0,00001 mm²/s; 0,00008±0,00005 mm²/s). Vrednosti ADC koeficijenta peritumorskog edema glioblastoma (0,00027±0,00026 mm²/s) je signifikantno niža od vrednosti ADC koeficijenta metastazama poreklom iz pluća (0,00095±0,00000 mm²/s), dojke (0,00084±0,00001 mm²/s), kolona (0,00084±0,00000 mm²/s), metastaza nepoznatog porekla (0,00084±0,00001 mm²/s), metastazama ukupno (0,00083±0,00011 mm²/s). Vrednosti ADC koeficijenta peritumorskog edema astrocitoma gradus III (0,00012±0,00000 mm²/s) je signifikantno niža od vrednosti ADC koeficijenta metastazama poreklom iz pluća (0,00095±0,00000 mm²/s), dojke (0,00084±0,00001 mm²/s), kolona (0,00084±0,00000 mm²/s), metastaza nepoznatog porekla (0,00084±0,00001 mm²/s), metastazama ukupno (0,00083±0,00011 mm²/s).

Diskusija predstavlja komentar istraživanja izvedenih u ovoj studiji i izvedena je po standardnim metodološkim principima u kojima se sopstveni rezultati istraživanja upoređuju sa rezultatima ostalih sličnih studija, ali i sa opštim neuroradiološkim principima iz kojih je proizašla potreba za ovim radom. Tumori mozga, koji čine 1,4% svih kancera, predstavljaju značajan zdravstveni problem kako u USA, tako i u čitavom svetu. Tumori mozga obuhvataju i neke najmalignije tumorske tipove koji su otporni na sve modalitete terapija. Prognoza i preživljavanje pacijenata sa tumorom mozga su veoma nepovoljni. Na osnovu podvrste ćelijskih tipova, glijalni tumori su podeljeni u tri osnovne podgrupe - astrocitni gliomi, oligodendroglioma i ependimom. Više od tri četvrtine svih glioma su astrocitomi, a procenat malignih tumora (anaplastični astrocitom) je među njima najveći (više od tri četvrtine). Infiltrirajuće gliomske ćelije se teško dijagnostikuju standardnim tehnikama. Konvencionalni MRI može da prikaže anatomske karakteristike tumora mozga, ali ne i da pruži fiziološke i funkcionalne informacije koje su od ključnog značaja za određivanje gradusa tumora, predviđanje kliničkog ishoda i tumorskog odgovora na terapiju. Savremene MRI tehnike, kao što je DWI, pokazuju da mogu pružiti informacije na ćelijskom ili fiziološkom nivou o ćelijskoj gustini i svojstvima ekstracelularnog matriksa. Kvalitativnom procenom ADC mape dobija se niži signal u kontrastom prebojenom području u poređenju sa neprebojenim područjem i peritumoralnim edemom u visoko gradusnih glioma. Takođe, autori ističu korist DWI u proceni invazije glioma i detekciji nekrotičnog tumora. Takođe, zapažena je i korelacija vrednosti ADC koeficijenta nakon operacije sa postoperativnom radioterapijom i

vremenom preživljavanja kod pacijenata sa glioblastomom. Signifikantno je kratko prosečno vreme preživljavanja pacijenata sa niskim vrednosti ADC koeficijenta unutar rezidualne T2 hiperintenzne zone. DWI sa izračunavanjem vrednosti ADC nam može pomoći i u diferenciranju tumorskog recidiva od promena uzrokovanih tretmanom kod pacijenata sa visoko gradusnim gliomima. ADC mapa zasnovana na analizi intratumorskih cističnih i nekrotičnih polja predstavlja najkorisniji metod za razlikovanje visoko gradusnih od nisko gradusnog glioma. Osim dokazivanja agresivnosti, dragoceni značaj ADC mape se može ogledati, pre svega i u preciznom predviđanju ponašanja tumora i praćenju tumorskog odgovora na tretman prema standardizovanim protokolima. DWI, osim što otkriva tumor i daje njegove odlike, on je i jedno od potencijalnih sredstava za vrednovanje odgovora tumora i susednih područja vazogenog edema na tretman. Za precizno diferenciranje peritumorskog edema visoko gradusnih glioma i metastaza je veoma bitno sagledavanje vrednosti ADC koeficijenta. ADC mape je naišla i na primenu kod malignih glioma da bi se verifikovala granica između tumorskog tkiva (sa smanjenom vrednošću ADC koeficijenta zbog hiperpercelarnosti) i peritumorskog područja (sa povećanom vrednošću ADC koeficijenta zbog prisustva vazogenog edema). DWI peritumorskog tkiva može biti dopunska imaging metoda, ne samo za dijagnostiku i hirurški tretman visoko gradusnih glioma i metastatskih tumora, već i za praćenje tumorske rekurencije i tumorskog odgovora na tretman. Vrednosti ADC koeficijenta su značajno izmenjene (povišene) unutar vazogenog edema koji je prisutan i kod visoko gradusnih glioma i kod metastatskih tumora, što prezentuje povećanu ekstracelularnu vodu. Minimalne vrednosti ADC koeficijenta peritumoralnog edema u metastazama je signifikantno viša od ADC vrednosti visoko gradusnih glioma.

Zaključci sadrže odgovore na postavljene ciljeve istraživanja

- Vrednosti ADC koeficijenta kod pacijenata sa astrocitomom gradus I su statistički značajno više od ADC vrednosti pacijenata sa astrocitomom gradus II, astrocitomom gradus III i glioblastoma multiforme.
- Vrednosti ADC koeficijenta kod pacijenata sa astrocitomom gradus II su statistički značajno više od vrednosti ADC koeficijenta pacijenata sa astrocitomom gradus III i glioblastoma multiforme.
- Vrednosti ADC koeficijenta kod pacijenata sa astrocitomom gradus III su statistički značajno niže od vrednosti ADC koeficijenta pacijenata sa astrocitomom gradus II, a statistički značajno više od vrednosti ADC koeficijenta pacijenata sa glioblastoma multiforme.
- Vrednosti ADC koeficijenta kod pacijenata sa glioblastoma multiforme su statistički značajno niže od vrednosti ADC koeficijenta pacijenata sa astrocitomom gradus I, astrocitoma gradus II, astrocitoma gradus III.
- Vrednosti ADC koeficijenta kod nisko gradusnih glioma (astrocitoma gradus I i astrocitoma gradus II) su statistički značajno više od vrednosti ADC koeficijenta pacijenata sa visoko gradusnim gliomima (astrocitoma gradus III i glioblastoma multiforme)

- Vrednosti ADC koeficijenta peritumorskog regiona kod visoko gradusnih glioma (astrocitoma gradus III i glioblastoma multiforme) su statistički značajno niže od vrednosti ADC koeficijenta kod pacijenata sa metastazama.
- Vrednosti ADC mape koreliraju sa stepenom maligniteta glijalnih tumora.

V Ocena naučnog doprinosa doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci. Jelene Ignjatović „**Korelacija mape difuzionog koeficijenta i difuzije sa stepenom maligniteta glijalnih tumora**“, predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad u oblasti medicinskih nauka sa značajnim naučnim doprinosom iz naučne grane radiologija. Postavljene hipoteze i ciljevi doktorske disertacije su aktuelni. Odabrana metodologija, radiološka i patohistološka, je precizno objašnjena. Prezentovana doktorska disertacija je napisana preciznim i jasnim stručnim jezikom. U disertaciji je potvrđena korelacija patohistološkog nalaza glijalnih tumora i vrednosti ADC koeficijenta. Potvrđena je i teorija da nisko gradusni gliomi imaju višu vrednost ADC koeficijenta nego visoko gradusni gliomi. WHO gradus je u negativnoj korelaciji sa patohistološkim nalazom. Ispitivani ADC koeficijent može se predstaviti kao kvantitativni fiziološki pokazatelj glioma. DWI sa izračunavanjem ADC se procenjuje kao izuzetna dijagnostička metoda, koja obezbeđuje informacije korisne ne samo za dijagnozu tumora mozga, već i za prehirurško planiranje, tretman i prognozu.

Izvedeni zaključci proističu iz dobijenih rezultata i otvaraju mogućnost daljeg istraživanja.

VI Ocena kandidata

Prilikom izrade doktorske disertacije kandidat mr sci. Jelena Ignjatović pokazala je sklonost za adekvatan izbor teme i studioznu analizu koeficijenta difuzije u korelaciji sa stepenom maligniteta glijalnih tumora. Kandidat je pokazao sposobnost za primenu adekvatne metodologije naučnog istraživanja, sposobnost korišćenja referentne literature, temeljan pristup problemu i visoki stepen analitičnosti.

NAUČNI DOPRINOS DOKTORSKE DISERTACIJE

U disertaciji je potvrđena korelacija mape difuzionog koeficijenta i difuzije sa stepenom maligniteta glijalnih tumora. Rezultati pokazuju da se ispitivani ADC koeficijent može predstaviti kao kvantitativni fiziološki pokazatelj glioma. Postoji korelacija između vrednosti ADC sa jedne strane i tumorske celularnosti i tumorskog gradusa sa druge strane. Visoka vrednost ADC odgovara niskoj celularnosti, nekrozi ili cisti, dok niska vrednost ADC odražava gustinu i visoku celularnost tumora. Nisko gradusni gliomi imaju višu vrednost ADC koeficijenta od visoko gradusnih. Zapažena je i korelacija vrednosti ADC koeficijenta nakon operacije sa postoperativnom radioterapijom i vremenom preživljavanja kod pacijenata sa glioblastomom. Osim dokazivanja agresivnosti, dragoceni značaj ADC mape se može ogledati, pre svega, i u preciznom predviđanju ponašanja tumora i praćenju tumorskog odgovora na tretman prema standardizovanim protokolima. ADC koeficijent se može smatrati intuitivnim biomarkerom za anti-angiogeno lečenje malignih glioma. Vrednosti ADC koeficijenta su značajno izmenjene (povišene) unutar vazogenog edema koji je prisutan i kod visoko gradusnih glioma i kod metastatskih tumora, što prezentuje povećanu ekstracelularnu vodu. Vrednost ADC koeficijenta peritumorskog regiona visoko gradusnih glioma je statistički značajno niža od vrednosti ADC koeficijenta metastaza. DWI može biti dopunska imaging metoda, ne samo za dijagnostiku i hirurški tretman nisko gradusnih i visoko gradusnih glioma, već i za praćenje tumorske rekurencije i tumorskog odgovora na tretman.

THE MAJOR CONTRIBUTION OF A DOCTORAL DISSERTATION

The basis of the thesis makes a connection confirmation of the maps of the coefficient of diffusion and diffusion with grades of malignancy of glial tumors. Study results qualify ADC coefficient as an important quantitative marker of glioma as evidenced by the fact that the value of ADC is inversely proportional to the degree of the tumor cellularity and tumor grade. The high values of ADC correspond to low grade gliomas, necrosis, cysts, while on the other hand, small values of ADC depict density, high cellularity and high grade malignant changes. The paper stresses that ADC is of great importance in clinical practice, in tumor behavior monitoring, in precious view of tumor response to standardized protocols, then this radiological ratio also has a valuable prognostic significance after surgical treatment and postoperative radiotherapy because there is a connection between the ADC values and survival time in patients with glioblastoma. In peritumoral area, ADC values show variation (increase) within vasogenic edema which monitors high and low grade gliomas, metastatic tumors, as a consequence of increased extracellular fluid. ADC coefficient can be considered as a predictive biomarker for anti-angiogenic treatment of malignant glioma. In peritumoral area, the values of ADC of high grades gliomas were significantly lower than the vales of ADC of metastases. To summarize, DWI can be complementary but very reliable imaging method not only for the diagnosis and surgical treatment of glioma grade, but also for successful monitoring of tumor recurrence and tumor response to treatment.

Na osnovu navedenog Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije donosi sledeći

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija predstavlja originalni i samostalni naučni rad iz oblasti radiologije. Kandidat je iskazao sposobnost za koncipiranje naučno-istraživačkog rada, primenu adekvatnog i savremenog metodološkog pristupa, korišćenje aktuelne literature novijeg datuma iz ove oblasti, i dobijenim rezultatima i decidiranim zaključcima pružio jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja. Izrađena doktorska disertacija predstavlja naučni doprinos u korelaciji mape difuzionog koeficijenta i difuzije sa stepenom maligniteta glijalnih tumora.

Komisija u navedenom sastavu za ocenu i odbranu doktorske disertacije pozitivno ocenjuje i prihvata izrađenu doktorsku disertaciju kandidata mr sc. med. Jelene Ignjatović pod nazivom „Korelacija mape difuzionog koeficijenta i difuzije sa stepenom maligniteta glijalnih tumora” i daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu izrađene doktorske disertacije i donese odluku o njenoj javnoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:


Doc. Dr Nebojša Stojanović, predsednik


Prof. Dr Dragan Stojanov, mentor i član


Prof. Dr Tatjana Stošić Opincal, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Rad u časopisu na SCI

- Ignjatović J, Stojanov D, Živković V, Ljubisavljević S, Stojanović S, Stefanović I, Benedeto-Stojanov D, Ignjatović N, Petrović S, Aracki-Trenkić A, Radovanović Z. Apparent diffusion coefficient in the evaluation of cerebral gliomas malignancy. *Vojnosanitetski pregled (in press)*.



Prosl: [vsp] POTVRDA ZA RAD ID 5817

ignjat@gmail.com

jignjat <jignjat@gmail.com>

Sun, Feb 8, 2015 at 11:44 AM

To: "n.ignjat@gmail.com" <n.ignjat@gmail.com>

Poslato iz Samsung Mobile

----- Originalna poruka -----

Od: Aseestant

Datum: 16.09.2014. 10:20 AM (GMT+01:00)

U: drstojanov@gmail.com

Kopija: jignjat@gmail.com, vladimirzix@gmail.com, srljub@gmail.com, nesamed59@gmail.com, ivanstefmd@gmail.com, dbenedetostojanov@gmail.com, n.ignjat@gmail.com, petrovicini@gmail.com, aracki@gmail.com, zorad_yu@yahoo.com

Naslov: [vsp] POTVRDA ZA RAD ID 5817

Postovani autori,

obavestavamo Vas da je Vas rad ID 5817, pod naslovom

APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT IN THE EVALUATION OF CEREBRAL GLIOMAS
MALIGNANCY

Autora: Jelena Ignjatović, Dragan Stojanov, Vladimir Živković, Srđan Ljubisavljević, Nebojša Stojanović, Ivan Stefanović, Daniela Benedeto-Stojanov, Nebojša Ignjatović, Slađana Petrović, Aleksandra Aracki-Trenkić, Zoran Radovanović.

dobio saglasnost , dva recezenta, za objavljivanje. U prilogu emaila je potvrda o prihvatanju Vaseg rada za stampu u nekom od narednih brojeva Vojnosanitetskog pregleda.

Prema evidenciji nase sluzbe za pretplatu za autore :

JELENA IGNJATOVIĆ, DRAGAN STOJANOV, VLADIMIR ŽIVKOVIĆ, SRĐAN LJUBISAVLJEVIĆ, DANIELA BENEDETO-STOJANOV, NEBOJŠA IGNJATOVIĆ, SLAĐANA PETROVIĆ, ALEKSANDRA ARACKI-TRENKIĆ, ZORAN RADOVANOVIĆ.

niste dostavili kopije uplatnica za Vojnosanitetski pregled. Molimo Vas da to ucinite u sto kraćem roku i kopije ulatnica dostavite na adresu VSP-a sa naznakom za rad ID 5817.

S postovanjem,

Dr sc. Aleksandra Gogić

Načelnik odeljenja za obradu medicinskih naučnih informacija i izdavačku delatnost
+381 11 3609 479
vsp@vma.mod.gov.rs

UPUTSTVO ZA PRETPLATU NA VOJNOSANITETSKI PREGLED ZA 2014. GOD

PRETPLATA JE OBAVEZNA ZA SVE AUTORE I KOAUTORE RADOVA

Sve informacije o mogućnostima pretplate možete dobiti na broj
+381-11-3608-997 gospodin Andrija Jovičević

Pretplata za lica iz Srbije iznosi 5000 dinara za građane Srbije, 10 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € (u dinarskoj protivrednosti na dan uplate) za pretplatnike iz inostranstva. Kopiju uplatnice dostaviti na adresu redakcije.

ŽIRO RACUN kod Uprave za javna placanja u Beogradu br.840-314849-70
VMA(zaVojnosanitetski pregled),
POZIV NA BROJ 12274231295521415
Kopiju uplatnice dostaviti na adresu:
Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije
Crnotravska 17
postanski fax 33-55 11040 Beograd, SRBIJA.

PRETPLATA ZA USTANOVE iznosi 10.000 dinara ili ako plaća za lica iz Srbije 5000dinara

Potrebno je da nam dostavite zahtev za pretplatu sa LOGOM Vaše ustanove, sa MATIČNIM BROJEM, PIBOM i TAČNOM ADRESOM. Ukoliko se pretplata vrši za lica neophodno je navesti njihova imena i njihove tačne adrese.

PRETPLATA ZA INOSTRANSTVO iznosi 150 €
Potrebno je dostaviti ZAHTEV sa tačnom adresom, ili ako uplatu vrši ustanosva dostaviti i LOGO ustanove, MATIČNI BROJ i PIB ustanove.

ZA UPLATU IZ INOSTRANSTVA POPUNITI PRILOG

INSTRUKCIJE ZA PRETPLATU IZ INOSTRANSTVA

UPLATU JE MOGUĆE IZVRŠITI I LIČNO NA VOJNOMEDICINSKOJ AKADEMIJI
Editorial Office:

Military Medical Academy, INI;
Crnotravska 17, PO Box 33–55, 11040 Belgrade, Serbia.
Tel: + 381 11 3609 311 (Editor-in-chief);
+381 11 3608 943 and +381 11 3609 479 (Editorial staff);
+381 11 3608 997 subscription;
Fax: +381–11–2669–689;

E-mail: vsp@vma.mod.gov.rs

Ovaj mejl je poslat sa sistemskog naloga. Ako želite da odgovorite na njega, molimo Vas da koristite sledeću adresu e-pošte:

This e-mail is sent from system account. To reply, please use the following e-mail address:
"Main Journal Manager Dr sc. Aleksandra S. Gogić" vsp@vma.mod.gov.rs