

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 12.07.2024. godine, broj 19/XXVIII-3/3-AJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj volumetrijske i histogramске analize parametara dobijenih magnetno-rezonantnim pregledom u proceni i predviđanju odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju“

kandidata dr Aleksandre Janković, zaposlene u Univerzetskom kliničkom centru Srbije, Beograd. Mentor je doc. dr Jelena Kovač, komentor prof. dr Goran Barišić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandra Đurić-Stefanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Velimir Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Sanja Stojanović, Medicinski fakultet 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 Aleksandre Janković napisana je na ukupno 86 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 26 tabela, 24 grafikona i 18 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **Uvodu** su definisane opšte karakteristike kolorektalnog karcinoma, epidemiološki podaci i klinička prezentacija ovih pacijenata. Takođe, ukazano je na značaj metoda radiološke dijagnostike, i detaljno objašnjen protokol pregleda magnetnom rezonancom (MR) koji ima ključnu ulogu u odabiru pacijenata sa karcinomom rektuma koji će imati benefit od neoadjuvantne hemioradioterapije (nHRT). Opisane su i napredne MR tehnike, poput volumetrijske i histogramске analize, kao i njihova potencijalna primena. Volumetrijska analiza kao posebna softverska metoda analize tumora predstavlja naprednu tehniku koja, iako još uvek nije detaljno ispitana kod pacijenata sa karcinomom rektuma, ima velike mogućnosti u predikciji odgovora na primenjenu terapiju. Takođe, opisana je histogramska analiza parametara dobijenih magnetno-rezonantnim pregledom kod pacijenata sa karcinomom rektuma i njihov potencijalni doprinos u predikciji odgovora na nHRT. Detaljno je opisan hirurški i hemioradioterapijski protokol kod ovih pacijenata.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja dijagnostičke tačnosti pojedinih morfoloških parametara magnetno-rezonantnog pregleda za predviđanje odgovora na nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapređovanim karcinomom rektuma u korelaciji sa histopatološkim nalazom kao zlatnim standardom. Takođe, ispitivan je značaj histogramске analize morfoloških i funkcionalnih parametara magnetno-rezonantnog pregleda određenih pre i posle terapije za procenu i predviđanje ishoda nakon nHRT, kao i značaj volumetrijske analize u proceni i predikciji odgovora lokalno uznapređovalog karcinoma rektuma na nHRT.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisan tip studije, vremenski okvir istraživanja i selekcija ispitanika. Istraživanje je sprovedeno po tipu kohortne studije u Odseku digestivne radiologije Centra za radiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od 2020. do 2023. godine. Pojašnjena je selekcija ispitanika, i jasno su pokazani kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata iz studije, kao i ceo način praćenja pacijenata. Detaljno su opisani instrumenati merenja sa analizom morfoloških i funkcionalnih parametara. Pregledi su snimani po istom protokolu, koji je uključivao: standardne T2-weighted TSE sekvence u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni, debljine preseka 5mm, T2-weighted TSE sekvencu u koronalnoj i aksijalnoj ravni visoke rezolucije (debljine preseka 3mm) perpendikularno na dužu osovину tumora/analni kanal, kao i difuzioni imidžing (DWI) sa različitim b vrednostima ($b = 0 \text{ s/mm}^2$, $b = 800 \text{ s/mm}^2$) primenom single shot echo-planar sekvence. Iz navedenih b vrednosti, automatski su primenom monoeksponecijalnog matematičkog modela generisane vrednosti mape prividnog koeficijenta difuzije (ADC).

Opisano je detaljno koji parametri su analizirani: lokalizacija tumora, kraniokaudalni dijametar tumora, prisustvo ektramuralne propagacije tumora, limfonodalni status, procena tumorske infiltracije mezorektalne fascije (MRF), procena ektramuralne vaskularne invazije po Smithu, lokalni stadijum tumora pre i nakon nHRT. Analiza tumora na oba navedena pregleda (staging i restaging) vršena je na osnovu važećih preporuka Evropskog udruženja gastrointestinalnih i abdominalnih radiologa (ESGAR, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, eng.) Osim navedenog, procenjen je stepen odgovora tumora na primenjenu terapiju uz analizu standardnih i ciljanih T2-weighted TSE sekvenci, DWI parametara i ADC. Korišćen je scoring sistem koji je uspostavila MERCURY (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study) grupa za mrTRG. Konstrukcija mrTRG zasnovana je na patološkom TRG (pTRG). Klasifikacija mrTRG-a se oslanja na relativnu prevalenciju intenziteta fibroznog ili tumorskog signala unutar tumora. Objasnjeno je da u kontekstu radiologije, stepen 1 označava kompletan radiološki odgovor koji karakteriše prisustvo linearnog ili polumesečastog ožiljka. Stepen 2 označava skoro potpun odgovor, pri čemu se na MR pregledu detektuje gusta fibroza bez vidljivog rezidualnog tumora, sugerišući minimalnu rezidualnu bolest ili odsustvo tumora. Stepen 3 odgovara umerenom odgovoru, gde više od 50% područja pokazuje fibrozu ili mucin, praćen vidljivim signalom tumorskog tkiva. Stepen 4 ukazuje na minimalan odgovor na lečenje, pri čemu na MR nalazu dominira signal tumorskog tkiva prožet manjim fokusima fibroze ili prisustva mucina. Stepen 5 označava odsustvo odgovora na terapiju, koji karakteriše vizualizacija tumora gotovo istog kakav je bio na inicijalnom MR pregledu ili značajan rast tumora. Na kraju, svi pacijenti su klasifikovani u dve grupe: responderi (pTRG 1,2) i ne-responderi (pTRG 3–5).

Patohistoški nalaz smatran je zlatnim standardom za procenu dijagnostičke tačnosti pojedinih metoda MR pregleda. Za sve pacijente patohistološki nalazi analizirani su od strane patologa Odeljenja za patologiju Klinike za digestivnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Analiza je uključivala više parametara od kojih su za ovu studiju najznačajniji stadijum bolesti, gradus tumora kao i patološki odgovor tumora na primenjenu terapiju prema Mandaratu (pTRG; TRG 1 — potpuni odgovor, TRG 2 — skoro potpuni odgovor sa gustom fibrozom, TRG 3 — umeren odgovor sa više od 50% fibroze, TRG 4 — slab odgovor sa suptilnim oblastima fibroze pri čemu preovlađuje tumorsko tkivo, TRG 5—bez odgovora).

Dalje, korišćenjem softverskog programa MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis, and Visualization*, eng.), razvijenog od strane Centra za informacione tehnologije pri američkom National Institutes of Health (NIH) određivan je volumen tumora na inicijalnom i

postterapijskom MR pregledu kao i njihova razlika. Za histogramsku analizu u daljem postupku korišćene su odgovarajuće alatke, generisan je histogram piksela unutar odabranog regiona i dobijani kvantitativni podaci o slici analizom distribucije intenziteta piksela, pri čemu su analizirani sledeći histogramski parametri: srednja vrednost (*mean*), standardna devijacija (*standard deviation*), medijana (*median*), entropija (*entropy*), koeficijent zakrivljenosti (*kurtosis*), koeficijent asimetrije (*skewness*) kao i 5. i 95. percentil.

U delu statističke analize opisane su metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija, minimalne i maksimalne vrednosti, percentili). Atributivni podaci prikazani su apsolutnim i relativnim učestalostima. Od metoda analitičke statistike korišćeni su: t test za dva zavisna uzorka i t test za dva nezavisna uzorka (parametarski testovi), Mann Whitney U test i Hi-kvadrat test (neparametarski testovi). Receiving operation characteristics (ROC) analiza je korišćena za procenu dijagnostičke vrednosti različitih morfoloških i funkcionalnih parametara dobijenih MR pregledom. Mere dijagnostičke tačnosti testirane su na osnovu osetljivosti, specifičnosti, pozitivnih i negativnih prediktivnih vrednosti. Osetljivost je definisana kao procenat pacijenata koji imaju skor ≥ 1 među pTRG odgovorima. Specifičnost je definisana kao procenat pacijenata koji imaju skor < 1 među onima koji nisu odgovorili na pTRG. Pozitivna prediktivna vrednost je definisana kao procenat pTRG odgovora među pacijentima koji imaju skor ≥ 1 . Negativna prediktivna vrednost je definisana kao procenat pacijenata koji nisu odgovorili na pTRG među pacijentima koji imaju skor < 1 . U svim analizama nivo statističke značajnosti je postavljen na $p \leq 0,05$. Za statističku analizu, korišćen je statistički softver SPSS verzija 25 (Čikago, IL, SAD).

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

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

Literatura sadrži spisak od 174 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Značaj volumetrijske i histogramske analize parametara dobijenih magnetno-rezonantnim pregledom u proceni i predviđanju odgovora

karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju“autora dr Aleksandre Janković, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opših mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorantovih istraživanja, koji su proistekli iz diseracije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ove studije pokazuju da stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom (mrTRG) predstavlja dobru meru dijagnostičke tačnosti, sa senzitivnošću od 50% i specifičnošću od 85,7%. Dijagnostičke performanse T stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 82,4%, 87,0%, 66,7% i 94,0%, dok su dijagnostičke performanse N stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 75,0%, 89,4%, 78,3% i 87,5%. Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u pokazala je da postoji značajna razlika u vrednostima kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno više vrednosti kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere. Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u pokazala je da postoji značajna razlika u volumenu nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno niži volumen nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere. Ova studija uvela je novi skor za predviđanje odgovora na nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, koji je nastao kombinovanjem mrTRG i stepena regresije volumena tumora, pri čemu su rezultati pokazali veliku šansu za predviđanje odgovora kod pacijenata sa regresijom zapremine tumora $\geq 75\%$ i mrTRG stepenom 1 i 2. Dijagnostičke performanse novog sistema bodovanja su pokazale senzitivnost od 81,8% i specifičnost od 71,4%.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Neri i saradnici su u svojoj studiji poredili stopu smanjenja zapremine tumora merenu MR volumetrijom nakon preoperativne hemioradioterapije i patološkog stepena regresije tumora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Rezultati njihove studije pokazali su da stopa smanjenja zapremine tumora merena MR volumetrijom nakon nHRT dobro korelira sa kompletnim patološkim odgovorom i da MR volumetrija predstavlja

prognostički faktor za procenu odgovora tumora nakon preoperativne hemioradioterapije, pri čemu volumen tumora može biti koristan biomarker za planiranje hirurške procedure i postoperativne adjuvantne hemoterapije. I ovo istraživanje dobilo je slične rezultate, pri čemu je pronađena statistički značajna razlika u volumenu tumora nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe. Responderi su imali statistički značajno niži volumen nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere, dok je AUC za regresiju volumena tumora iznosila 0,724.

Pored navedenog, značaj volumetrije istraživali su i Xiao i saradnici u svojoj randomizovanoj studiji. Oni su ispitivali stope smanjenja zapremine tumora merene trodimenzionalnom 3D-ROI MR volumetrijom u predviđanju patološkog odgovora tumora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Rezultati studije su pokazali da postoji značajna korelacija između stope smanjenja zapremine tumora merene MR i patološkog odgovora i da se stopa smanjenja zapremine tumora pokazala kao dobar faktor u predviđanju povoljnog odgovora, sa dobrom senzitivnošću i specifičnošću. Slično gore navedenim studijama, i ova predmetna studija pokazala je visoku dijagnostičku tačnost stope smanjenja zapremine tumora u predviđanju patološkog odgovora sa senzitivnošću od 68,2% i specifičnošću od 81,6%, za stepen regresije zapremine tumora veći od 75%. Slično, Nougaret i saradnici su identifikovali 70% kao optimalnu graničnu vrednost smanjenja zapremine volumena tumora za predviđanje odličnog histološkog odgovora sa senzitivnošću od 86% i specifičnosti od 100%.

Što se tiče parametara histogramске analize, Azamat i saradnici su u svojoj studiji imali za cilj da procene odgovore na nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma analizom teksturnih karakteristika prvog reda MR pregleda koristeći T2-weighted sekvence i ADC mape. U ovoj retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala pacijente sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma podvrgnutim MR pregledima pre i posle nHRT-a, određivane su teksturne karakteristike lezija kod pacijenata sa kompletnim odgovorom i poređene sa pacijentima koji nisu imali kompletan odgovor. Patološki kompletan odgovor je predviđen sa ADC vrednošću od $1310 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, sa senzitivnošću od 72%, specifičnošću od 77%, i tačnošću od 78,1%. Kao rezultat konverzije tumorskih ćelija u fibrozu, skewness pre i posle nHRT pokazivala je statistički značajnu razliku u grupi pacijenata sa kompletnim odgovorom u poređenju sa grupom sa nekompletnim odgovorom ($p=0,001$ za pacijente sa kompletnim odgovorom naspram $p=0,482$ za pacijente sa nekompletnim odgovorom). U ovoj predmetnoj studiji pronađena je statistički značajna razlika u vrednosti kurtosis-a nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički

značajno više vrednosti kurtozi-sa nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere ($p=0,024$) dok rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku skewness -a i ostalih morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na pTRG ($p>0,05$).

Ulogu ADC i 18F-FDG PET histogramске analize ispitivali su Krimi i saradnici u studiji koja je uključivala 22 pacijenta sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Autori su imali za cilj da istraže analizu histograma T2-weighted sekvence, vrednosti ADC mape i 18F-fuorodeoksiglukoze (18F-FDG) pozitronske emisione tomografije (PET), kao i korelaciju ovih parametara sa patološkim odgovorom nakon primenjene preoperativne nHRT. Mean, skewness i kurtosis izračunati su iz VOI svakog modaliteta (T2-weighted sekvence, PET i ADC mape). Rezultati studije pokazali su da pojedini parametri histogramске analize značajno koreliraju sa patološkim odgovorom, a izdvojena je analiza histograma SUV vrednosti PET pregleda sa pozitivnom korelacijom između SUV srednjih vrednosti i TRG-a koja može biti prediktor odgovora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Za razliku od navedenog, u ovom istraživanju rezultati histogramске analize morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u nisu pokazali značajnu razliku u vrednostima aritmetičke sredine, standardne devijacije, skewness, medijane, 5. i 95. percentile.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Jankovic A, Kovac JD, Dakovic M, Mitrovic M, Saponjski D, Milicevic O, Djuric-Stefanovic A, Barisic G. MRI Tumor Regression Grade Combined with T2-Weighted Volumetry May Predict Histopathological Response in Locally Advanced Rectal Cancer following Neoadjuvant Chemoradiotherapy-A New Scoring System Proposal. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(20):3226. **M22, IF 3.0**
2. Janković A, Kovač J. MR volumetrija i histogramska analiza u dijagnostici lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma. *Med Podml* 2025, Vol. 76 Br.2
DOI 10.5937/mp76-49082. **M53**

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj volumetrijske i histogramске analize parametara dobijenih magnetno-rezonantnim pregledom u proceni i predviđanju odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju“ dr Aleksandre Janković predstavlja

originalni naučni doprinos u proceni i predikciji odgovora karcinoma rektuma na primenjenu nHRT. Imajući u vidu da se savremeni trendovi u lečenju bolesnika sa karcinomom rektuma sve više temelje na individualnom pristupu svakom pacijentu pre svega na osnovu lokalnog stadijuma bolesti, godina i komorbiditeta pacijenta, navedeni rezultati ovog istraživanja imaju višestruk naučni značaj. Za ovakav pristup od velikog je značaja pravovremena i tačna dijagnostika, koja će pouzdano pružiti informacije o lokalnom stadijumu bolesti. MR je dijagnostička metoda čije se mogućnosti još uvek ispituju, te je i ovo istraživanje ukazalo na prednosti analize postojećih i novih morfoloških i funkcionalnih parametara u evaluaciji odgovora na hemioradioterapiju bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma što bi moglo da doprinese odabiru najoptimalnije terapije za svakog pacijenta. Bitno je istaći i da su rezultati do sada sprovedenih studija često prilično ograničeni u svojoj veličini, te da su potrebne veće, multicentrične, prospektivne studije kako bi se procenila reproduktivnost i izvodljivost premeštanja naprednih MR tehnika, odnosno pregleda sa volumetrijskom i histogramskom analizom iz istraživačkog u kliničko okruženje. Standardizacija softvera i hardvera se takođe mora postići kako bi se omogućila uporedivost među studijama i kako bi se onkološka zajednica uverila da MR može obezbediti pouzdane prognostičke i prediktivne biomarkere. Njegovo uključivanje u rutinsku kliničku praksu moglo bi snažno uticati na tretman pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, što bi omogućilo i unapredilo personalizovaniji tretman za svakog pacijenta.

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 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 Aleksandre Janković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.07.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandra Đurić-Stefanović

Prof. dr Velimir Marković

Prof. dr Sanja Stojanović

Mentor:

Doc. dr Jelena Kovač

Komentor:

Prof. dr Goran Barišić
