

УПУТСТВО ЗА ПИСАЊЕ ИЗВЕШТАЈА О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ  
– обавезна садржина –  
(Свака рубрика мора бити попуњена.)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију 28.10.2014. Научно-наставно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: Председник: 1. Проф. др Сања Стојановић, редован професор, ужа научна област, Радиологија, 15.10.2009. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Члан: 2. Доц. др Драгана Богдановић-Стојановић, доцент, ужа научна област Радиологија, 18.5.2014. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду Члан: 3. Академик проф. емеритус Бранимир Гудурић, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Наташа (Младен) Првуловић Буновић</p> <p>2. Датум рођења, општина, република: 26.09.1975. Нови Сад, Република Србија</p> <p>3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе: 21.01.2009., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, „Магнетно резонантна спектроскопија у диференцијацији бенигних од малигних тумора дојке“</p> <p>4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Радиологија</p>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
„Дигитална мамографија и томосинтеза у детекцији и радиолошкој БИ РАДС категоризацији туморских лезија дојке“
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p>Навести кратак садржај са назнаком броја страна поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p> <p>Докторска дисертација је написана у складу са општим правилима писања научнограда и упутствима за писање докторске дисертације Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. Дисертација је компонована према стандардним правилима за писање оваквог садржаја: увод ( 86 страна), циљеви и хипотезе (1 страна), материјал и методе (4 страна), резултати (24 страна), дискусија ( 27 страна), закључци (2 стране). На крају је дат списак коришћене литературе. Докторска дисертација је написана на укупно 176 стране, садржи 15 слика, 35 табеле, 12 графика, 3 прилога и 218 литературних навода.</p>

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација обухвата следеће делове:

1. Увод (86 страна). Уводни део је опсежан и на почетку се описује епидемиолошка ситуација карцинома дојке у свету и код нас. Наводи се податак да ће свака осма жена развити карцином дојке током живота, а процењује се да у току 2014. године бити 232 670 нових случајева инвазивног карцинома дојке у САД-у, а 62570 неинвазивних карцинома. У Србије се годишње региструје око 4000 новооткривених случајева, а умире око 1600 жена, што је 18% смртности од рака. Карцином дојке је глобални социјално здравствени проблем. Наведена је патохистолошка класификација карцинома дојке по пореклу ћелија из којих исходи карцином, као и најновија класификација Светске здравствене организације. Наведен је и хистолошки градус овог карцинома као и позната ТНМ класификација. Посебан део увода су изнети фактора ризика за настанак карцинома дојке. Детаљно је описан историјски развој мамографије као суверене методе за дијагностику рака дојке. Описана је структура и функција дигиталних мамографа, као и томосинтеза као ревитализована деривативна техника дигиталне мамографије. Описана је улога томосинтезе која танким слојевитим пресецима побољшава сензитивност у детекцији карцинома. Приказане су и друге методе дијагностике карцинома дојке, а посебно су наглашени ултразвучни преглед и магнетно резонантни имиџинг. Посебно су истакнуте методе биопсије суспектних лезија у дојкама, као и савремени методи лечења овог карцинома. Објашњена је и улога БИ РАДС класификације промена у дојци, те значај овог категорисања сликовних промена у дојци и носи висок степен симплификоване објективизације лезија у дојци.
2. Циљеви и хипотезе (1 страна) : У овом сегменту су јасно дефинисани циљеви дисертације уз очекиване резултате (хипотезе)
3. Материјал и методе (4 страна) : У првом делу је приказан основни узорак пацијенткиња и начин његовог формирања. Наглашено је да узорак репрезентује све пацијенте из различитих индикационих подручја која условљавају извођење дигиталне дијагностичке мамографије, као и дпоунске дигиталне томосинтезе, затим су наведени фактори укључења и искључења у студију. Најважнији фактор укључења у овој вишегодишњој студији је био извођење двопројекционе мамографије и симултане двопројекционе томосинтезе (ЦОМБО систем). Објашњена је укратко техника прегледа, као и сама процедура мамографског снимања. Наведен је и протокол испитивања болесника, технике позиционирања дојке, њихове компресије, обрада снимљениог материјала, интерпретација налаза, праћење болесника, као и архивирање снимака и описа добијених налаза. Дати су подаци о уређају за дигиталну мамографију и дигиталну томосинтезу, начин њиховог функционисања, као и преглед основних компоненти овог апарата. Наглашене су индикације према БИ РАДС категоризацији за извођење биопсије дојке (биопсија вођена ултразвуком – цоре биопсија и мамографски вођена вакуум асистирана биопсија). На крају су наведене статистичке методе у обради добијених података. У анализи су пацијенти групе БИРАДС 1,2 3 били „негативни“, а групе 4 и 5 су били „позитивни“. У испитивању дензитета дојки и патолошких промена ова дихотомија налаза је урађена поделомом на две групе: АЦР 1 и 2 (масне дојке) и група АЦР 3 и 4 (густе, glandуларне) дојке.
4. Резултати (24 страна). У првом делу су приказани општи и демографски подаци који се односе на узорак пацијенткиња. У проспективној студији испитано је 740 жена, снимање са дигиталним мамографом и томосинтезом (2Д+3Д мамографија) је урађено на укупно 864 дојке. Иначе, кандидат је статистичку обраду базирао на броју дојки, а не на броју пацијентата. Разлози су двојаки : поједине жене су имале билатералне карциноме, а са друге стране у ампутирана је дојка, што би довело до статистичке некоректности уколико би се баратало искључиво са бројем пацијентата. Просечна старост испитаница је износила 53,5 година, а највише жена (31,0) био је у шестој деценији живота. Према систему класификације АЦР процењиван је волумен glandуларно ткива у дојци, тзв. „густина“ или дензитет, који је био највиши од 42% у категорији АЦР 2, а најмањи у категорији АЦ 4 од 7,5% екстремно густих glandуларних дојки. Дихотомизирана густина дојки на две категорије : АЦ1 и 2 (масне дојке) чинила је 57,9%, а АЦР 3 и 4 (густа дојка) било је 42,1% испитаних дојки. На 2Д мамограмима најчешћа категорија у БИ РАДС систему била је категорија 3, која је чинила 41,7% снимљених дојки, затим категорија БИ РАДС 2 од 20,4%, а најмања у групи БИ РАДС 5 где их је било 7,3%. У групи „негативан“ налаз (БИ РАДС 1,2 и 3) било је 80% испитаних дојки, а 20% дојки у групи „позитиван“ налаз. Важан резултат је да томосинтеза показује значајну рекатегоризацију налаза, те је БИ РАДС 1 група највећа до 38,9% испитаних дојки, а затим група БИ РАДС 2 (сигурно бенигне лезије) са 30,2% испитаница, док је

група БИ РАДС 5 износила 9,4% испитаница. Најосетљивија категорија је БИ РАДС 3 која показује сигнификантан пад у односу на 2Д маммографију и рекласификацију у групи БИ РАДС 1 у 20,4% случајева од укупног броја испитаних дојки. Ови резултати говоре да су тзв. неперманентни налази, од којих је у 90% случајева била асиметрија виђена на 2Д маммографији, сада на 3Д је презентована као нормалан налаз. Дефинитиван налаз у дојкама је био нормалан налаз у 332 дојки (38,4%), бенигне лезије 407 (47,1%), и малигне лезије у 125 дојки (14,5%). Постоји значајна разлика ( $p < 0,001$ ) у дистрибуцији налаза БИ РАДС система, 2Д маммографије и и коначне дијагнозе. У групама БИ РАДС 1, 2 и 3, када се упореде са БИ РАДС 4 и 5 у односу на дефинитивне налазе, запажа се статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) између ове две дихотомизираних групе БИ РАДС система. Ове две групе БИ РАДС система обрађене са резултатима томосинтезе (3Д маммографије) показују врло високу разлику ( $p < 0,001$ ). У групи болесница са малигнитетом 3Д техника је детектовала 118 од 125 карцинома, а 2Д маммографија 103 од 125 испитаних дојки ( $p < 0,001$ ). Сензитивност 3Д маммографије у односу на 2Д износи 94,4% према 82,4%. Ова разлика указује на врло високу сензитивност томосинтезе у односу на дигиталну маммографију. Специфичност 3Д томосинтезе је нешто виша од 2Д маммографије 92,0% према 90,5%. Негативна ППВ је изузетно висока у 3Д техници 99,0% према 96,8% у 2Д техници. Урађена РОЦ анализа која показује статистички значајну разлику у предиктивним вредностима 3Д маммографије ( $p < 0,001$ ). Површина испод РОЦ криве (АОЦ) за 2Д маммографију износио је  $0,878 + 0,0022$ , а за 3Д маммографију  $0,943 + 0,0015$ .

Што се тиче структуре дојке исказане кроз две дихотомизираних групе АЦР 1 и 2 и АЦР 3 и 4 и није уочена разлика у детекцији малигнух лезија ( $p = 0,214$ ). Између ове две групе нема ни у свим осталим дојкама (нормалне, бенигне, малигне) ( $p = 0,420$ ). Међутим, број неприказаних карцинома са 2Д техником износио је 7 у групи АЦР 3 и 4, док је групи АЦР 1 и 2 износио 0. Укупан проценат лажно негативних налаза у првој групи био је 0%, а у другој 3Д техником у групи АЦР 1, 2 износио је 0, а у групи АЦР 3 и 4 износио је 11,7%.

У две категорије жена, старије од 50 година и млађе од 50 година није уочена статистичка разлика у дистрибуцији малигнух тумора ( $p = 0,378$ ), без обзира на примењени модалитет.

У радиолошкој пракси процењује се стабилност једне технике као и њена репродукцибилност. Овде је то урађено путем процене интерообсервер варијабилности између два независна интерпретатора налаза. Подударност у налазима је добијена у 94,1%, један радиолог је имао у 5,9% случајева даун стаге у налазима у односу на другог ( $\text{Каппа} = 0,879$ ). Поред тога, урађена је и процена визбилности лезија у дојкама према Генноро-вој петостепеној скали визбилности (1= лезија се не види, 5= лезија се веома добро приказује). Овде је 3Д техника сигнификантно супериорнија ( $p < 0,001$ ). Тестиране лезије су показале да су подједнако визибилне на 2Д и 3Д у 62%, 3Д маммографија је супериорнија у 30%, а 2Д маммографија је била супериорнија у 8% испитаних дојки.

**VI** Списак научних и стручних радова који су објављени или прихваћени за објављивање на основу резултата истраживања у оквиру рада на докторској дисертацији

**уз напомену:**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Првуловић Н. Магнетно-резонантна спектроскопија у диферентовању малигнух од бенигнух тумора дојке. Магистарски рад. Одбрањен јануара 2009. Медицински факултет у Новом Саду. (M72)
2. Djilas-Ivanovic D, Prvulovic N, Bogdanovic-Stojanovic D, Vicko F, Sveljo O, Ivkovic-Kapicel T. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: mammographic, ultrasound, MRI and MRS features. Arch Gynecol Obstet. 2009 Feb 28. DOI 10. 1007/s00404-009-1004-5. PMID : 19252921. (M23)
3. Диздаревић, С. Првуловић, Н. (2012). Друге радиолошке методе претраге дојки: ЦТ и МР дијагностика дојке. У: С. Бенеш Мирић, ед. 2012. Ултразвучна дијагностика дојке. Тузла: Босанска Ријеч, стр. 237-269.

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

Евалуација нове дијагностичке методе је показала да је најефикаснији систем комбиновања дигиталне мамографије (2Д) и томосинтезе (3Д). Ове технике су комплементарне јер се раде практично истовремено са истом компресијом дојки, без репозиционирања пацијенткиње. Томосинтеза доприноси да се неперманентне лезије, најчешће фокална асиметрија дојке, у 20,4% свих испитаника (176 дојки), бивају рекласификоване у категорију БИ РАДС 1. Ово значи да нису потребне додатне пројекције снимања нити позивање пацијентиња на контролни преглед. Друго, пацијенткиње из групе БИ РАДС 5 након 3Д мамографије не показују ни један уредан налаз, већ у 93,8% се дијагностикује малигнитет, а у преосталим случајевима бенигне промене. Висока сензитивност теста 3Д мамографије од 94,4% је сигнификантно виша од сензитивности 2Д мамографије која показује сензитивност од 82,4%. Такоше је специфичност 3Д томографије виша од 2Д, иако није тако убедљива као сензитивност и износи 92,0% према 90,5%. РОЦ анализа је показала статистички значајне разлике ( $p < 0,001$ ) у предиктивним особинама 3Д у односу на 2Д мамографију. Поред тога, комбинација 2Д+3Д мамографија је успешнија у детектовању карцинома у дензним дојкама где је проценат лажно негативних мамограма износио 11,7%, за категорију АЦР 3 и 4. 2Д мамографија је дијагностиковала 103/125, а 2Д+3Д мамографија 118/125. Видљиво је да седам карцинома у овој студији није дијагностикован ни са 2Д нити 3Д техником, већ је дијагностиковано помоћу ултрасонографског прегледа. У дензним дојкама ове две методе посебно анализиране не показују значајне разлике у нивоу детекције бенигну и малигну лезија у тзв. Масним и гландуларним дојкама. Нису уочене разлике у обе методе у детектовању лезија у зависности од старости пацијенткиња, менструалног и хормонског статуса. Између два интерпретатора је постојала висока подударност у интерпретацији налаза (Каппа = 0,879). Испитивана визибилност лезија једном и другом методом је показала да је 3Д једнака са 2Д у 62%, да је 3Д супериорнија у 30% од 2Д технике, а да је у 8,0% 2Д била супериорнија од 3Д мамографије.

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

**НАПОМЕНА:** Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Целокупни резултати су приказани врло јасно и прегледно. Интерпретација резултата обављена концизно и недвосмислено. Објашњења су логична и убедљиво описују предности недостатке дигиталне мамографије и дигиталне томосинтезе у детекцији патолошких лезија у дојци. Најбољи резултати су постигнути комбинацијом ова два метода, било да се ради о детекцији несталних мамографских налаза, претежно фокалне асиметрије, или у класификацији туморских сенки или архитектуралних дисторзија, као и процени микрокалцификација. На овај начин се постиже значајно прецизнија и поузданија дијагностика карцинома у дојкама. Због тога комисија позитивно оцењује начин приказивања и тумачења резултат истраживања у оквиру докторске дисертације.

**IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

**НАПОМЕНА:** Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање.

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме: Комисија оцењује да је докторска дисертација урађена у складу са образложењем које је наведено у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе: Дисертација садржи све битне елементе што подразумева јасно дефинисање теме истраживања, детаљан опис методологије рада, јасан приказ резултат уз коректну анализу, дискусију, закључке и одговарајућу литературу.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци: Резултати ове докторске дисертације дају оригинални допринос медицинској науци, а посебно радиологији и онкологији. Значај истраживања је полтенцијално врло важан за систематске прегледе жена у оквиру раног превентивног откривања карцинома дојке (сцреенинг), а још више у дијагностичком имидингу дојке када треба невизибилне или једва визибилне лезије дојке јасно кларификовати. Перцептивна способност радиолога је на класичним мамографским уређајима лимитирана због анатомског шума који прикрива (маскира) лезије у ткиву дојке. Слојевити снимци дебљине од свега 1 мм демаскирају скривене промене и омогућују бољу поросторну резолуцију и детектовање патолошких промена. Из овог истраживања се види да је откривен сигнификантно већи број карцинома када је комбинована 2Д и 3Д мамографија, а да су у исто време отклоњене суспектне фокалне кондензације које могу дати лажно позитивне налазе.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања: Детаљним увидом Комисија није уочила недостатке који би евентуално могли утицати на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.

<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
<ul style="list-style-type: none"><li>- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана</li><li>- да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни, односно измени) или</li><li>- да се докторска дисертација одбија</li></ul>
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже: На основу вредновања докторске дисертације у целини, као и њених појединачних делова, позитивно оцењеним садржајним и методолошким аспектима спроведеног истраживања, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду да се докторска дисертација Мр сци др Наташе Првуловић Буновић под насловом „Дигитална мамографија и томосинтеза у детекцији и радиолошкој БИ РАДС категоризацији туморских лезија дојке“ прихвати и да се покрене поступак за њену јавну обраду.

датум:

17.12.2014. Нови Сад

#### ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

\_\_\_\_\_  
а. Проф.др.сци.мед.др Сања Стојановић

\_\_\_\_\_  
б. Доц.ср.сци мед.др Драгана Богдановић-Стојановић

\_\_\_\_\_  
с. Академик.проф.емеритус Бранимир Гудурић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈЕ ПРЕДАТИ СЛУЖБИ У ДЕСЕТ ПРИМЕРАКА ( ДВА ОРИГИНАЛА И ОСАМ КОПИЈА ) И НА ЦД-У У PDF ФОРМАТУ.