

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Значај перфузионих и дифузионих параметара добијених магнетно-резонантним прегледом и компјутеризованом томографијом у преоперативној процени микроваскуларне густине и инвазивности хепатоцелуларног карцинома

Кандидат: Др Катарина Стошић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од 10.10.2025. године, под бројем: 21/VIII-3/2-КС именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације "Значај перфузионих и дифузионих параметара добијених магнетно-резонантним прегледом и компјутеризованом томографијом у преоперативној процени микроваскуларне густине и инвазивности хепатоцелуларног карцинома" кандидата др. Катарине Стошић, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
Др Александра Ђурић Стефановић	Професор	Радиологија	МФУБ
Др Никица Грубор	Професор	Хирургија	МФУБ
Др Биљана Марковић	Професор	Радиологија	Стоматолошки факултет

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Јелена Ковач	Професор	Радиологија	МФУБ
др Марко Даковић	Професор	Физичкохемијске методе у медицини и медицинским истраживањима	Факултет за физичку хемију

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научно већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Катарина Стошић, рођена 31.1.1993. године у Лондону. Уписала је Медицински факултет Универзитета у Београду 2011. године. Дипломирала је 2017. године са просечном оценом током студирања 9.69. Од 2018. године је запослена у Центру за радиологију Универзитетског клиничког центра Србије, на одељењу дигестивне радиологије. Специјалистичке студије из области радиологије је уписала 2019. године на Медицинском факултету у Београду, а завршни специјалистички испити положила са одличним успехом у априлу 2023. Докторске студије на смеру „Радиологија са нуклеарном медицином“ уписала је 2017. године на Медицинском факултету у Београду, под менторством проф. др Јелена Ковач.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. **Stošić K (corresponding author)**, Milošević S, Kovač JD. Spontaneous Cholecystocutaneous Fistula: a Rare Complication of Chronic Cholecystitis. *J Gastrointest Surg.* 2022 Jul;26(7):1542-1544. doi: 10.1007/s11605-022-05262-8. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35167042. **M21; IF 3,2 ½ 1,6**
2. Mitrovic-Jovanovic M, Grubor N, Milosevic S, Jankovic A, **Stosic K**, Ostojic S, Ninic A, Micev M, Djokic Kovac J. Total Pancreatectomy for Multicentric Cystic Neuroendocrine Tumor of the Pancreas: A Case Report. *Diagnostics (Basel).* 2022 Apr 15;12(4):1003. doi: 10.3390/diagnostics12041003. PMID: 35454051; PMCID: PMC9028915. **M22; IF 3,6**
3. Kovač JD, Janković A, **Stošić K**. The "thread sign" in IPNB. *Abdom Radiol (NY).* 2022 Apr;47(4):1503-1504. doi: 10.1007/s00261-022-03425-4. PMID: 35119509 **M22; IF 2,4 ½ 1,2**
4. Mitrovic-Jovanovic M, Tadic B, Jankovic J, **Stosic K**, Lukic B, Cvetic V, Knezevic Dj. Endovascular treatment of a pseudoaneurysm of the posterior inferior pancreaticoduodenal artery as a complication of chronic pancreatitis: a case report. *J Int Med Res.* 2022 Feb; 50(2):3000605221083441. doi: 10.1177/03000605221083441. PMID: 35225703 PMCID: PMC8987367 **M23; IF 1,671**
5. Reljic M, Tadic B, **Stosic K**, Mitrovic M, Grubor N, Kmezic S, Ceranic M, Milosavljevic V. Isolated Splenic Metastasis of Primary Lung Cancer Presented as Metachronous Oligometastatic Disease-A Case Report. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jan 15;12(1):209. doi: 10.3390/diagnostics12010209. PMID: 35054377 PMCID: PMC8775270 **M21; IF 3.706**
6. Djuric-Stefanovic A, Saponjski D, **Stosic K**, Milosevic S. Ectopic thyroid nodes in the mediastinum – report of two cases. *Srp Arh Celok Lek.* 2022 vol 150 (3-4):196-199. Doi:10.2298/SARH210828022D **M23; IF: 0.2**
7. Jovanovic MM, Saponjski D, Stefanovic AD, Jankovic A, Milosevic S, **Stosic K**, Knezevic D, Kovac J. Giant pseudoaneurysm of the splenic artery within walled of pancreatic necrosis on the grounds of chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2021 Feb;20(1):87-89. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.02.012. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32234361. **M22; IF 3,78 2 ½ 1,89**
8. Milosevic S, Kovac JD, Lazic L, Mitrovic M, **Stosic K**, Basaric D, Tadic B, Stojkovic S, Rasic S, Ivanovic N, Skrobic O. "Bezoar Egg"-A Rare Cause of Small Bowel Obstruction. *Diagnostics (Basel).* 2024 Feb 7;14(4):360. doi: 10.3390/diagnostics14040360. PMID: 38396399; PMCID: PMC10887705. **IF 3,0**
9. Milošević S, Bubanja M, Zugic A, Mitrovic M, **Stosic K**, Tosic V, Vasin D, Djuric-Stefanovic A. Appendiceal Intussusception: A Rare Diagnosis and the Role of Imaging in Its Detection. *Diagnostics (Basel).* 2025 Jan 23;15(3):256. doi: 10.3390/diagnostics15030256. PMID: 39941186; PMCID: PMC11816855. **IF 3,0**
10. Velickovic D, Stosic K, Stefanovic AD, et al. The Importance of Early Detection and Minimally Invasive Treatment of Pseudoaneurysms Due to Chronic Pancreatitis: Case Report. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(5):714. Published 2024 Apr 26. doi:10.3390/medicina60050714 **IF 2.4**
11. Sarac D, Badza Atanasijevic M, Mitrovic Jovanovic M, Kovac J, Lazic L, Jankovic A, Saponjski DJ, Milosevic S, **Stosic K**, Masulovic D, et al. Applicability of Radiomics for Differentiation of Pancreatic Adenocarcinoma from Healthy Tissue of Pancreas by Using Magnetic Resonance Imaging and Machine Learning. *Cancers.* 2025; 17(7):1119. <https://doi.org/10.3390/cancers17071119> **IF 4,55**
12. Zivanovic M, Mitrovic-Jovanovic M, **Stosic K**, et al. Spontaneous Terminal Ileum GIST Perforation Causing an Acute Abdomen in an Elderly Patient-A Rare Case. *Diagnostics (Basel).* 2025;15(14):1816. Published 2025 Jul 18. doi:10.3390/diagnostics15141816 **IF 3,3**
13. Jankovic A, Daković MŽ, Atanasijevic MB, et al. Potential Role of T2-Weighted Kurtosis in Improving Response Prediction of Locally Advanced Rectal Cancer as Additional Tool Gained from Standard MRI Examination. *Biomedicines.* 2025;13(12):3003. Published 2025 Dec 8. doi:10.3390/biomedicines13123003 **IF 3,9**

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (Радиологија и нуклеарна медицина)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет рада ће бити анализа функционалних и морфолошких параметара ХЦЦ-а добијених преоперативним неинвазивним техникама (МР преглед абдомена са ИВИМ техником, хистограмска анализа и ЦТ перфузија) и њихово поређење са патохистолошким утврђеном микроваскуларном густином, патохистолошким градусом и микроваскуларном инвазијом. Испитиваће се дијагностичка тачност преоперативних неинвазивних техника за одређивање микроваскуларне густине, патохистолошког градуса и микроваскуларне инвазије у поређењу са хистопатолошким налазом.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Проценити морфолошке и функционалне параметре од значаја за преоперативну предикцију микроваскуларне густине, патохистолошког градуса и микроваскуларне инвазије ХЦЦ-а применом МР прегледа са ИВИМ техником, хистограмске анализе и ЦТ перфузије.
2. Испитати постојање повезаности између процењених морфолошких и функционалних параметара ХЦЦ-а са преоперативном микроваскуларном густином, патохистолошким градусом и микроваскуларном инвазијом утврђеним хистопатолошким анализом.
3. Евалуирати дијагностичку тачност морфолошких и функционалних параметара дијагностике у неинвазивној, преоперативној процени микроваскуларне густине, патохистолошког градуса и микроваскуларне инвазије ХЦЦ-а у поређењу са хистопатолошким налазом као златним стандардом.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Постоји повезаност између процењених морфолошких и функционалних параметара ХЦЦ-а добијених преоперативним неинвазивним техникама (МР преглед са ИВИМ техником, хистограмска анализа и ЦТ перфузија) и хистопатолошким утврђене микроваскуларне густине, патохистолошког градуса и микроваскуларне инвазије. Испитиване преоперативне неинвазивне технике показују задовољавајућу дијагностичку тачност за одређивање микроваскуларне густине, патохистолошког градуса и микроваскуларне инвазије у поређењу са хистопатолошким налазом.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање је дизајнирано као студија пресека. Истраживање ће се одвијати у одсеку дигестивне радиологије Центра за радиологију, Универзитетског клиничког центра Србије, у периоду од децембра 2022. до децембра 2025. године. Планирано је да у студију буде укључено 67 болесника са патохистолошким потврђеним хепатоцелуларним карциномом јетре. Довољан број испитаника је процењиван засебно за сензитивност и специфичност, као основне мере дијагностичке тачности, што је примарни циљ овог истраживања, а као коначан број узет је већи од ова два. Процена је извршена на основу података из литературе о преваленцији микроваскуларне инвазије хепатоцелуларног карцинома и дијагностичке тачности МР прегледа са ИВИМ техником у преоперативној евалуацији пацијената, уз вероватноћу одбацивања нулте хипотезе (алфа грешка) од 0.05 и максимално прихватљиво одступање (д) од 0,15. Добијено је одобрење за спровођење ове студије од стране етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије са бројем одлуке 920/13. Пацијентима код којих је постојала сумња на постојање хепатоцелуларног карцинома на основу ултразвучног прегледа или клиничке слике са туморским маркерима, су рађени преоперативни МР преглед абдомена, као и МДЦТ преглед са перфузионом серијом, највише две недеље пре операције. У студију су били укључени само пацијенти којима је урађена ресекција јетре са патохистолошким потврдом хепатоцелуларног карцинома.

Критеријуми за укључивање су: 1) спроведена хируршка ресекција јетре; 2) патохистолошка потврда хепатоцелуларног карцинома након операције са имунохистохемијским одређивањем микроваскуларне густине (МВД); 3) учињен преоперативни МР преглед са гадоксетатом (динатријум гадоксетат, ПРИМОВИСТ) и "IVIM-DWI" серијом; 4) учињена ЦТ перфузија јетре. Критеријуми за искључивање су: 1) друга патохистолошка дијагноза; 2) пацијенти који имају контраиндикације за преглед МР-ом (метални импланти); 3) изостанак оперативног лечења; 4) технички неадекватно учињен неки од наведених ЦТ или МР прегледа; 5) екстрахепатична метастатска болест у тренутку дијагнозе.

Инструменти мерења: У преоперативној дијагностици ће се радити МР преглед абдомена на апарату јачине 1,5 Т. МР преглед се ради по протоколу који обухвата стандардне T1W и T2W секвенце, као и дифузионе секвенце са 7 б вредности (0, 10, 25, 50, 200, 500 и 800 sec/mm²) и динамске постконтрастне студије користећи T1W секвенцу са супресијом масти, након примене хепатоспецифичног контрастног средства. Анализираће се квантитативни ИВИМ изведени параметри укључујући привидни коефицијент дифузије (АДЦ), Д (прави дифузиони коефицијент), Д* (псеудодифузиони коефицијент) и ф (перфузиона фракција) који су изведени из "IVIM-DWI" прегледа са 6 вредностима од 0, 10, 25, 50, 200, 500 и 800 sec/mm² користећи софтверски програм (GE Medical Solutions, MADC, USA). Коришћењем софтверског програма МИПАВ, у коме се ручним цртањем региона од интереса (РОИ) на сваком пресеку тумора врши хистограмска анализа тумора којом ће се одређивати перцентили, медијана, минимум и максимум вредности сигнала као и карактеристике РОИ-а, као што су ентропија, коефицијент асиметрије и коефицијента спљоштености. Квантитативним и квалитативним евалуирањем тумора ће се одређивати следећи параметри: величина тумора, ивице и облик тумора, постојање туморске капсуле, интензитет сигнала у T2W секвенци, хиперинтензитет у артеријској фази прегледа, присуство „wash out“-а у портовенској или одложеној фази прегледа и присуство интратуморске хеморагије и масти.

Проучавање ЦТ перфузионе серије ће бити рађено применом комерцијално доступног софтвера за ЦТ перфузију којим је омогућено мерење перфузионих параметара тумора: брзине протока (BF- "blood flow"), волумена циркулишуће крви (BV- "blood volume") и средњег транзитног времена (MTT- mean transit time).

Свим пацијентима ће се радити и патохистолошка анализа тумора са имунохистохемијом за одређивање следећих параметара: хистолошки тип, микроваскуларна густина (МВД), градус тумора (по Едмондсон-Стеинер класификацији), микросателитоза, микроваскуларна инвазија, тип васкуларне дистрибуције.

Довољан број јединица посматрања израчунат за процену претпостављене величине ефекта коефицијента корелације од 0.35 (умерена јачина ефекта), уз вероватноћу одбацивања нулте хипотезе (алфа грешка) од 0.05 и снагу теста од 0.80 износи 62 (16).

У раду ће се од метода дескриптивне статистике користити мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (интервал варијације, стандардна девијација и интерквартилни ранг) и релативни бројеви. Од метода аналитичке статистике користиће се: а) методе идентификације емпиријских расподела, б) методе за процену значајности разлике и то: Студент-ов т тест (за невезане и везане узорке), једнофакторска АНОВА, АНОВА за поновљена мерења, тест суме рангова, тест еквивалентних парова и Крускал-Валис-ова АНОВА за нумеричке варијабле у зависности од нормалности расподеле и броја испитиваних група, као и Хи-квадрат и Фишер-ов тест за категоријалне варијабле. Од мера дијагностичке тачности биће израчунате сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, као и укупна дијагностичка тачност. Резултати ће бити представљени табеларно и графички. Статистичка анализа ће бити урађена коришћењем софтвера "IBM SPSS Statistics 29 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL)".

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

Код високо градусних ХЦЦ-ова се очекују ниже вредности Д (прави дифузиони коефицијент) и ф (перфузиона фракција) добијене ИВИМ МР техником због повишене целуларности тумора и снижене ефективне перфузије унутар таквог ткива. Хистограмска анализа тумора омогућава процену хетерогености ткива, те се очекује да ће високоградусни тумори и МВИ позитивни тумори имати веће вредности куртосис-а и „skewness“-а. Више вредности ЦТ перфузионих параметара (БВ, БФ и ХАФ) се очекује да ће бити повезане са вишим градусима тумора и вишим вредностима МВД-а.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Савремени трендови у лечењу болесника са хепатоцелуларним карциномом се све више темеље на индивидуалном приступу сваком пацијенту узимајући у обзир стадијум болести, карактеристике тумора, функцију јетре и опште стање пацијента. За овакав приступ од великог је значаја правовремена и тачна дијагностика, која ће поуздано пружити информације о стадијуму болести, градусу тумора, као и микроваскуларној густини тумора и микроваскуларне инвазије као показатеље инвазивности тумора. МР преглед абдомена са “IVIM DWI” прегледом, као и ЦТ перфузионе серије су дијагностичке методе чије се могућности још увек испитују, те би планирано испитивање требало да укаже на предности анализе морфолошких и функционалних параметара у евалуацији микроваскуларне густине, градуса тумора и микроваскуларне инвазије ХЦЦ-а што би омогућило одабир најоптималније терапије за сваког пацијента.

На основу анализе литературе, резултати претходних истраживања још увек нису дали прецизне опште прихваћене одговоре да ли МР преглед са дифузионом серијом и хистограмском анализом, као и ЦТ перфузионе серије имају могућност евалуације микроваскуларне густине, градуса тумора и микроваскуларне инвазије ХЦЦ-а. У циљу правилне процене дијагностичког значаја морфолошких и функционалних параметара МР и ЦТ дијагностике у неинвазивној, преоперативној процени микроваскуларне густине, патохистолошког градуса и микроваскуларне инвазије ХЦЦ-а неопходна су даља испитивања. Резултати нашег испитивања би требало да допринесу бољем разумевању и прецизнијој функционално-молекуларној карактеризацији хепатоцелуларног карцинома, што би омогућило бољи индивидуални приступ лечења сваког пацијента.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *Journal of Hepatology*. 2022; 6: 1598-1606.
2. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022; 400: 1345-1362.
3. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73 (Suppl 1):4-13.
4. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A. et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 6.
5. Varghese N, Majeed A, Nyalakonda S, Boortalary T, Halegoua-DeMarzio D, Hann H-W. Review of Related Factors for Persistent Risk of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. . 2024; 16(4):777.
6. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693.
7. Yvamoto EY, Ferreira RF, Nogueira V et al. Influence of vascular endothelial growth factor and alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma. *Genet Mol Res*. 2015; 21;14(4):17453-62.
8. Berretta M, Cobellis G, Franco R et al. Features of microvessel density (MVD) and angiogenesis inhibitors in therapeutic approach of hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(22):10139-10150.
9. Murakami K, Kasajima A, Kawagishi N, et al. Microvessel density in hepatocellular carcinoma: prognostic significance and review of the previous published work. *Hepatol Res*. 2015;45(12):1185-94.
10. Collettini F, Elkilany A, Seta MD, et al. MR imaging of hepatocellular carcinoma: prospective intraindividual head-to-head comparison of the contrast agents gadoxetic acid and gadoteric acid. *Sci Rep*. 2022;12(1):18583.
11. Fowler KJ, Bashir MR, Fetzer DT et al. Universal Liver Imaging Lexicon: Imaging Atlas for Research and Clinical Practice, *Radiographics* 2023, 43(2): e239001.
12. Ippolito D, Pecorelli A, Querques G et al. Dynamic Computed Tomography Perfusion Imaging: Complementary Diagnostic Tool in Hepatocellular Carcinoma Assessment From Diagnosis to Treatment Follow-up, *Acad. Radiol*. 2019; 26:1675-1685.
13. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology. *Radiology*. 2014;272(2):322-44.
14. Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular Carcinoma and Diffusion-Weighted MRI: Detection and Evaluation of Treatment Response. *J Cancer*. 2016;7(11):1565-70.
15. Wang L, Cong R, Chen Z et al. Determination of prognostic predictors in patients with solitary hepatocellular carcinoma: histogram analysis of multiparametric MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2023;48(11):3362-337.
16. Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):325-39.
17. Zhao W, Liu W, Liu H, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with IVIM diffusion-weighted MR imaging and Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197488. Published 2018 May 17. doi:10.1371/journal.pone.0197488

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "Значај перфузионих и дифузионих параметара добијених магнетно-резонантним прегледом и компјутеризованом томографијом у преоперативној процени микроваскуларне густине и инвазивности хепатоцелуларног карцинома" кандидата др Катарина Стошић значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на испитивање дијагностичке тачности преоперативним неинвазивних метода МР и ЦТ прегледа у предвиђању вредности микроваскуларне инвазије, патохистолошког градуса и микроваскуларне густине ХЦЦ-а у поређењу са патохистолошким налазом.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Катарине Стошић, али и ментора 1, проф. др Јелене Ковач и ментора 2 проф. др Марка Даковића, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјла, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Катарини Стошић одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 9.2.2026. године

1. Проф. др Александра Ђурић Стефановић

2. Проф. др Никица Грубор

3. Проф. др Биљана Марковић