

## **1. Одлука Наставно-научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-13382/3, од 23.12.2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Владимира Вукомановића, под називом:

**„Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика“**

Чланови комисије су:

1. проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник.
2. проф. др Љиљана Мијатовић-Теодоровић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан
3. доц. др Мирјана Докнић, доцент Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

## **2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

### **2.1. Кратка биографија кандидата**

Др Владимир Вукомановић рођен је 17.05.1978. године у Крагујевцу, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет у Крагујевцу, уписао је школске 1997/98. године, дипломирао 2005. године и тиме стекао звање доктора медицине. Обавио је општи лекарски стаж и положио стручни испит 2007. године.

Специјалистичке студије из области Нуклеарне медицине уписао је 2011. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, и завршио 2015. године положивши специјалистички испит са одличном оценом.

Докторске академске студије, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, уписао је школске 2010/11. године. Тренутно се налази на III години докторских академских студија, изборно подручје експериментална и клиничка интерна медицина, подподручје експериментална и клиничка истраживања у ендокринологији. Положио је усмени докторски испит 2013. године са оценом 9 (девет).

Запослен је на неодређено време у Центру за нуклеарну медицину, у Клиничком центру Крагујевац, у својству специјалисте Нуклеарне медицине. Од 2012. године запослен је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, на радном месту истраживача сарадника на Катедри за Нуклеарну медицину.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика“.

**Предмет:** Ова студија ће се бавити испитивањем сцинтиграфских карактеристика различитих радиофармацеутика у детекцији експазивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда, поређењем са другим (стандардним) морфо-функционалним дијагностичким параметрима.

**Хипотезе:**

- Сцинтиграфија са  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI има високу сензитивност и специфичност у детекцији експазивних промена хипофизе и надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације тумора/експазивних процеса.
- Сцинтиграфија са  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA има високу сензитивност и специфичност у детекцији експазивних промена хипофизе и надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације тумора/експазивних процеса.
- Сцинтиграфија са  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC има високу сензитивност и специфичност у детекцији експазивних промена хипофизе и надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације тумора/експазивних процеса.
- Постоји корелација између стандардних морфо-функционалних дијагностичких параметара и сцинтиграфских параметара наведеним радиофармацеутицима.

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је објављен рад *in extenso* у часопису категорије најмање M52 који се објављује на једном од водећих светских језика, у којем је кандидат први аутор:

**Vukomanović V, Matović M, Ignjatović V, Belić B. Rendu-Osler-Weber Syndrome: A Case Report. Maced J Med Sci 2014; 7(4):613-7. M52**

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Поремећаји ендокриних жлезда, упркос њиховим заједничким карактеристикама, одликују се израженом разноликошћу клиничке слике, која произилази из велике функционалне, структурне, ембриолошке и еволутивне хетерогености ендокриних ћелија. Посебан дијагностички изазов представљају поремећаји дуж хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине, који се манифестују као поремећаји функције и поремећаји морфологије.

Према подацима у литератури за туморе хипофизе, инциденца у свету се креће у распону од 0,4 до 8,2 на 100 000 становника, а преваленца од 19 до 28 на 100 000 становника, с тим што 28% до 37% ових тумора припада афункционалним микроаденомима. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“ на подручју централне Србије за 2012. годину, наводи да је инциденца тумора надбубрега 0,3 (жене) односно 0,6 (мушкарци) на 100 000 становника. Преваленца ових тумора у свету варира од 2% до 4%, међутим 69-75% су метаболички афункционални.

Иницијална дијагностичка процедура наведених поремећаја обухвата процену параметара функције ендокриних жлезда, праћена проценом морфолошких карактеристика магнетном резонанцом и компјутеризованом томографијом, као и нуклеарно-медицинском

проценом регионалне функције ћелија. Различити туморотропни радиофармацеутици су развијени у циљу визуализације ових процеса, специфичним или неспецифичним механизмом акумулације.

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (2-хексакис-2-метокси-изобутилизонитрил обележен радиоактивним изотопом  $^{99m}\text{Tc}$ ) је липофилни моновалентни катјон који се акумулира у митохондријама највероватније, услед негативног трансмембранског потенцијала, као последица повећаног метаболизма туморских ћелија. Такође, ћелије са смањеном експресијом п-гликопротеинског транспортног система из MDR (*multiple drug resistance*) породице, показују већу ретенцију  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Иако је механизам акумулације неспецифичан, сматра се да хиперметаболичне ћелије са повећаним бројем митохондрија интензивно реверзибилно акумулирају  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, што је случај у хиперплазији и аденомима ендокриних жлезда као и у малигним процесима.

$^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA (димеркаптосукцинатна киселина обележена петовалентним радиоактивним изотопом  $^{99m}\text{Tc}$ ), је алкални радиофармацеутик (pH-8.5) са великим афинитетом за туморске ћелије и неспецифичним механизмом акумулације. Предпостављени механизам акумулације је структурна сличност са фосфатним анјоном и акумулација у ћелији преко Na/Pi (III) котранспортног система. Повишена концентрација фосфатног анјона у туморским ћелијама и њихова ацидофилна средина, доприносе повећаној акумулацији  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA.

$^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (хидразиноникотинил-тирозин3-октреотид, обележен радиоактивним изотопом  $^{99m}\text{Tc}$ ) је аналог соматостатина који има афинитет за неуроендокрине туморе који експримирају соматостатинске рецепторе, са већим афинитетом за класу 2, а мањим за класу 3 и 5.  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC се појачано акумулира и у бенигним и малигним туморима ендокриних жлезда који експримирају наведне класе соматостатинских рецептора.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### *Значај студије*

С обзиром на то да тумори и разни експазивни процеси ендокриних жлезда представљају велики дијагностички проблем због својих функцијских активности, а самим тим и комплексности клиничке слике, очекујемо да ће резултати наше студије допринети дијагностичком разјашњењу ових обољења.

Резултати студије ће показати присуство значајне корелације између сцинтиграфског налаза као веома сензитивног параметра активности болести у односу на стандардне лабораторијске и морфолошке дијагностичке анализе.

Ако се потврди постављена хипотеза, резултати ове студије ће имати практични значај у креирању дијагностичког алгорита ових обољења, чија је инциденца последњих деценија у порасту.

### *Циљ студије*

Главни циљ ове студије је да испитају сцинтиграфске карактеристике (сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, укупна тачност) различитих радиофармацеутика у детекцији експазивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда, поређењем са другим (стандардним) морфо-функционалним дијагностичким параметрима.

У складу са главним циљем, дефинисани су и посебни циљеви:

- Утврђивање сцинтиграфских карактеристика  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI у експазивним процесима хипофизе и надбубрежних жлезда.
- Утврђивање сцинтиграфских карактеристика  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA у експазивним процесима хипофизе и надбубрежних жлезда.
- Утврђивање сцинтиграфских карактеристика  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC у експазивним процесима хипофизе и надбубрежних жлезда.
- Утврђивање комбиноване предиктивне вредности горе наведених радиофармацеутика.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Експазивни процеси хипофизе и надбубрежних жлезда представљају велики дијагностички проблем услед комплексности клиничке слике, која најпре произилази из функцијске хетерогености самих ендокриних жлезда. Док већину морфолошких поремећаја чине бенигни тумори (аденоми) који се локално и полако развијају, неки од њих понашају се као истински малигни тумори, са капацитетом метастатског ширења и фаталне еволуције.

Према подацима у доступној литератури, и званичних водича из ове области, иницијални дијагностички протокол обухвата процену параметара функције ендокриних жлезда, праћену проценом морфолошких карактеристика магнетном резонанцом и/или компјутеризованом томографијом. Подаци о нуклеарно-медицинској процени регионалне функције ћелија хипофизе и надбубрежних жлезда су оскудни и углавном се свде на већ постојеће дијагностичке алгоритме.

Примарни тумори хипофизе су честе интракранијалне неоплазме (10%-15% свих примарних тумора мозга). Упркос све већем броју епидемиолошких студија и истраживања око могућих фактора ризика у настанку ових тумора, и даље нема јасног консензуса, док је инциденца последњих година у порасту. Иако се  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, у оквиру званичних дијагностичких протокола, користе у детекцији бенигнух и малигнух тумора, само неколико студија се бавило евалуацијом тумора хипофизе. Према различитим ауторима, појачана акумулација наведених радиофармацеутика у нивоу Турског седла сфеноидалне кости, статистички значајно је повезана са присуством тумора (сензитивност 81%), али не и са физиолошком акумулацијом. Аналоги соматостатина обележени изотопом технецијума су задњих година су у фокусу, најпре због могућности примене радионуклидне терапије, с обзиром да аденоми у зависности од своје функцијске активности експримирају све класе соматостатинских рецептора.

Поремећаји дуж хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине, представљају посебан дијагностички изазов. Тумори коре надбубрежних жлезда, нарочито настали под стимулаторним утицајем хипофизних хормона, експримирају соматостатинске рецепторе. Неколико студија је сугерисало на могућу улогу  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC у дијагностици ових тумора, док се дијагностички потенцијал  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA своди на неколико клиничких случајева.

Циљ овог рада је да се, примењујући различите туморотропне радиофармацеутике, испитају сцинтиграфске карактеристике експазивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда, с обзиром да доступној литератури нема сличних података.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1 Врста студије

У питању је клиничка опсервациона, интервентна, студија пресека.

### 2.7.2. Популација која се истражује

Студијом ће бити обухваћено најмање 36 амбулантних и стационарних пацијената оба пола, старијих од 18 година, који ће због диференцијалне дијагнозе експанзивних промена хипофизе и надбубрежних жлезда у току 2015/16. године бити лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра Крагујевац, а који испуњавају критеријуме за укључење у студију и немају ни један критеријум за искључивање.

### 2.7.3. Узорковање

У студији ће бити коришћен „згодни” узорак (испитаници који задовољавају критеријуме за укључивање).

Критеријуми за укључивање:

1. старост пацијента изнад 18 година
2. постављена диференцијална дијагноза експазивног процеса (тумора) ендокрине/их жезде/а.
3. потписан формулар информисаног пристанка (дато довољно времена после детаљног информисања о студији)

Критеријуми за искључивање:

1. старост пацијента испод 18 година
2. труднице, дојиље, жене у фертилном периоду, жене које намеравају да остану трудне, жене које не користе контрацептивна средства
3. позната преосетљивост на испитиване радиофармацеутике
4. инфекције и фебрилна стања у претхоних 14 дана
5. нерегулисана артеријска хипертензија (артеријски притисак виши од 150/90 mmHg), васкуларни инцидент у протеклих 6 месеци (исхемијска болест срца, цереброваскуларна болест, периферна васкуларна болест).
6. малигне болести друге локализације
7. примена терапије која може утицати на испитиване параметре

### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Подаци који ће бити прикупљени

За сваког испитаника биће попуњен стандардизовани информисани пристанак о демографским, социо-економским подацима, као и подацима из личне и породичне анамнезе (претходне и друге хроничне болеста, тумори/експазивни процеси ендокриних жлезда, ранија излагања јонијујућем зрачењу).

Независне варијабле

- Клинички биохемијски параметри - комплетна крвна слика, протеини, албумини, С-реактивни протеин, уреа, креатинин, јонограм, мокраћна киселина, ALT, AST, у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.

- Параметри функције штитасте и параштитастих жлезда - fT4, fT3, TSH, анти-TG антитела, анти-TPO антитела, PTH, калцитонин, у RIA лабораторији Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, вредности серумског калцијума, магнезијума, фосфата и витамина D у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.
- Параметри функције хипофизе и надбубрежних жлезда - пролактин у дневном профилу у 8, 11, 13 часова, у RIA лабораторији Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац, FSH, LH, естроген, тестостерон, профил кортизолемије, дексаметазонски скрининг, одређивање нивоа инсулину сличног фактора раста 1, метаболити катехоламина у плазми (норметанефрин и метанефрин), у Централној лабораторији КЦ Крагујевац, сцинтиграфске карактеристике региона надбубрежних жлезда са мета-јод-бензил-гуанидин-ом ( $m^{131}IBG$ ).
- Параметри функције панкреаса - OGTT са 75г глукозе, са одређивањем гликемије и инсулинемије у 0, 120 минути у RIA лабораторији Центра за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац и HbA1c у Централној лабораторији КЦ Крагујевац.
- Морфолошке карактеристике региона надбубрежних жлезда (вишеслајсном) компјутеризованом томографијом, и морфолошке карактеристике селарног предела сфеноидалне кости лобање магнетном резонанцом.

#### Зависне варијабле

- Сцинтиграфске карактеристике региона хипофизе и надбубрежних жлезда, са  $^{99m}Tc$ -MIBI, у односу на околно ткиво методом оцртавања идентичних региона од интереса око подручја појачане акумулације и околног ткива, и одређивања њиховог квантитативног односа (*target-non target ratio*).
- Сцинтиграфске карактеристике региона хипофизе и надбубрежних жлезда, са  $^{99m}Tc(V)$ -DMSA, у односу на околно ткиво методом оцртавања идентичних региона од интереса око подручја појачане акумулације и околног ткива, и одређивања њиховог квантитативног односа (*target-non target ratio*).
- Сцинтиграфске карактеристике региона хипофизе и надбубрежних жлезда, са  $^{99m}Tc$ -HYNIC-TOC, у односу на околно ткиво методом оцртавања идентичних региона од интереса око подручја појачане акумулације и околног ткива, и одређивања њиховог квантитативног односа (*target-non target ratio*).

#### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

За прорачун узорка узети су резултати наших прелиминарних истраживања као и других сличних студија. Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 85% вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0,05 и *effect size* од 0,5. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма (*G\*Power software 3.2.1*) и хи-квадрат теста, израчуната је укупна величина узорка од 36 пацијената.

#### 2.7.6. Статистичка анализа

Обрада података (база и статистичка обрада) вршиће се у програму SPSS for Windows 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences for Windows, SPSS Inc. USA*). Сви подаци биће приказани и анализирани адекватним математичко-статистичким методама примереним типу и врсти података. За приказивање података користиће се дескриптивне методе: табелирање, графичко приказивање, мере централне тенденције и мере варијабилитета. За анализу података користиће се следећи тестови:

- параметарски: ANOVA, једнофакторска, двофакторска, линеарна корелација и регресија-униваријантна и мултиваријантна, као и логистичка регресија;
- непараметарски:  $\chi^2$ тест, Фишеров тест вероватноће и Kruskal-Wallis-ов тест, непараметарска Спирманова Ранг корелација.
- за анализу ретких догађаја користиће се Поасонова расподела.  
Сви резултати ће бити приказани табеларно и графички.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Прецизна процена локализације и проширености ових ендокринопатија има велики значај пре свега у онкологији, као један од предуслова успешног лечења, смањења ризика од релапса и развоја секундарних депозита малигне болести.

Резултати студије ће показати присуство значајне корелације између стандардних морфо-функционалних дијагностичких параметара и сцинтиграфских параметара наведеним радиофармацеутицима, и омогућити прецизно одређивање локализације тумора/експанзивних процеса.

С обзиром да су подаци у доступној литератури за сцинтиграфске карактеристике наведених процеса ендокриних жлезда оскудни, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални научни допринос у овој области.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Истраживање ће се обавити у виду клиничке опсервационе, интервентне, студије пресека. Студијом ће бити обухваћено најмање 36 амбулантних и стационарних пацијената оба пола, старијих од 18 година, који ће због диференцијалне дијагнозе експанзивних промена хипофизе и надбубрежних жлезда у току 2015/16. године бити лечени у Центру за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра Крагујевац, а који испуњавају критеријуме за укључење у студију и немају ни један критеријум за искључивање.

По обезбеђеном стандардизованом информисаном пристанку, прикупиће се анамнестички подаци, који се односе на наведене ендокринолошке поремећаје. Након прикупљања података, и другим одрађеним стандарним морфо-функционалним дијагностичким параметрима, приступиће се сцинтиграфској евалуацији наведених поремећаја применом туморотропних радиофармацеутика.

Очекује се да сцинтиграфија са различитим радиофармацеутицима покаже високу поузданост у процени туморске инфилтрације појединих ендокриних структура и да због тога буде позиционирана у дијагностичком протоколу за евалуацију ових обољења.

## 2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Милован Матовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина.

## 2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: клиничка интерна медицина.

## **2.12. Научна област чланова комисије**

1. проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија.
2. проф. др Љиљана Мијатовић-Теодоровић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина.
3. доц. др Мирјана Докнић, доцент Медицинског факултета у Београду за ужу научну област интерна медицина.



## Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Владимира Вукомановића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да развије нов дијагностички приступ у евалуацији експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда, применом туморотропних радиофармацеутика.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Владимира Вукомановића бити од великог научног и практичног значаја у смислу процене туморске инфилтрације појединих ендокриних структура и да због тога буде позиционирана у дијагностичком протоколу за евалуацију ових обољења.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Владимира Вукомановића под називом **„Сцинтиграфске карактеристике експанзивних процеса хипофизе и надбубрежних жлезда применом туморотропних радиофармацеутика“** и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник.

---

проф. др Љиљана Мијатовић-Теодоровић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан

---

доц. др Мирјана Докнић, доцент Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

---

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_ . 2016. године.