

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 7.5.2015. g., imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata **mr dr Ana Koljevi Markovi**, zaposlene na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije kao klinički lekar specijalista nuklearne medicine.

„Novi metod za kvantitativnu procenu promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu dinamskom scintigrafijom sa dva radiofarmaka“

Mentor doktorske disertacije je **profesorka Vera Artiko**.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Profesorka Dragana Šobi Šaranovi, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Profesor Radan Džodi, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Akademik profesor Dejan Popovi, profesor Elektrotehni kog fakulteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom Ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

- A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije
- B) Kratak opis postignutih rezultata
- C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature
- D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije
- E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

- A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Ane Koljevi Markovi predstavljena je na 100 strana, u osam poglavlja: uvod, radna hipoteza i ciljevi rada, pacijenti i metode, rezultati, diskusija, zaključci, literatura i spisak objavljenih radova iz doktorske disertacije. Disertacija je ilustrovana u 20 slika, 9 grafika i 7 tabela. Disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena korišćenih u tekstu

U **uvodnom** delu disertacije prikazana je bolest primarni hiperparatiroidizam, sa posebnim osvrtom na značajne razlike u dijagnostičkim metodama za pravovremeno lečenje.

U poglavlju **radna hipoteza i ciljevi** izneta je hipoteza da se novom tehnikom obrade scintigrafskih podataka dobija precizniji nalaz lezija paraštitastih žlezda u pore enju sa standardnom metodom scintigrafije paraštitastih žlezda sa dva radiofarmaka (^{99m}Tc pertehnetat i ^{99m}Tc MIBI). Za ciljeve su postavljeni: određivanje korelacije scintigrafskog nalaza u primarnom hiperparatiroidizmu sa parathormonom, kalcemijom, te histopatološki izmerenom zapreminom lezija; dizajniranje interfejsa novog softvera "Podmornica", koji omogućuje kvantitativnu procenu promena u paraštitastim lezijama (na osnovu scintigrafskih podataka), i njihovo međusobno poređenje kao i poređenje sa štitastom žlezdom i poređenje nove Podmornica metode sa rezultatima standardne metode kroz određivanje senzitivnosti, specifičnosti i interobserversku kompatibilnost.

U poglavlju **pacijenti i metode** prezentovana je: ispitivana grupa pacijenata Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije; protokoli scintigrafskog ispitivanja standardnom metodom (dvofazno snimanje, perhloratna modifikacija) a potom je prezentovan interfejs sa algoritmom procesiranja softverom Podmornice, na inženjerskoj katedri za biosignale Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Potom su navedene korišćene statističke metode a među njima je i novorazvijeni algoritam analize dinamskih krivih.

Rezultati su prezentovani u istoimenom poglavlju u sedam pododeljaka. Prvo su prikazani rezultati ispitanih histopatoloških podtipova primarnog hiperparatiroidizma u grupi 53 pacijenata, a potom su u celoj grupi (78 pacijenata) analizirani nivoi parathormona, sledili su zatim, rezultati korelacije parathormona sa nalazima standardne scintigrafske metode a nakon toga rezultati procesiranja nove Podmornica metode po histopatološkim tipovima paratiroidnih i tiroidnih lezija (adenoma i karcinoma) da bi potom bili prikazana korelacije ovih rezultata sa parathormonom i zapreminom paratiroidnih lezija. Slede i rezultati prezentovali su senzitivnost, i specifičnost standardne i nove Podmornica obrade kao i interobserversku kompatibilnost nove metode. Zatim su prikazani rezultati novorazvijenog algoritma u analizi dinamskih krivih. Naposljetku je prezentovan rezultat primene korelacione matrice za vizuelnu interpretaciju dinamskih krivih.

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 88 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje je pokazalo o ekvane epidemioške osobine ispitivanih pacijenata i zastupljenost tipova primarnog hiperparatiroidizma. Prose na makroskopska histopatološka veličina lezija bila je $< 1 \text{ cm}^3$. Nivo parathormona je u celoj grupi bio veoma visok (PTH-125pg/ml). Kod većine pacijenata grupe ispoljile su se udružene lezije štitastih i paraštitastih žlezda (68%), s tim što se karcinom štitne žlezde javio u visokom procentu (19%).

Nova metoda je za sve lezije PHPT pokazala da se na isti način prikazuju na analizi “wash out”-a radiofarmaka (dinamske vreme/aktivnost krive) i to u obliku pika koji je karakterističan ne amplitude i vremena trajanja. Za razliku od njih lezije štitaste žlezde su pokazale eksponencijalno opadajuće krive istovetnog nagiba. To je omogućilo razlikovanje lezija paraštitastih od lezija štitastih žlezda.

“Podmornica” je doprinela povećanju specifičnosti sa 64% standardnom metodom na 93%, dok je senzitivnost sa 83% povišena na 93%. Primena nove metode od strane 5 eksperata različitih profila iz različitih medicinskih ustanova pokazala je visoku interobserversku kompatibilnost.

U cilju automatizacije Podmornice je dizajniran nov metod za prepoznavanje lokacija sa tipičnim oblikom dinamskih krivih. On se zasniva na automatskoj klasterizaciji pomoću analize glavnih komponenti i može se primeniti u dinamskim CT i MRI ispitivanjima.

Uvođenjem korelacione matrice tako da se svakom koeficijentu dodeli određena boja dobija se vizuelno jasno odvajanje mesta lezije (koji može biti predstavljen jarkom bojom- visok stepen korelacije) u odnosu na udaljenije delove (niži stepen korelacije – mirnije boje). Rezultat je ovim putem slikovno jasno predstavljen- analiza funkcionog ispitivanja olakšava morfološku interpretaciju.

Navedeni podaci su od kliničkog značaja za pravovremenu dijagnozu i preoperativnu detekciju i lokalizaciju lezija primarnog hiperparatiroidizma. Dodatna vrednost je mogućnost diferencijalne dijagnoze lezija štitaste/paraštitaste žlezde. Osim toga nabrojani rezultati doprinose skraćivanju trajanja dijagnostičkog ispitivanja na nuklearnoj medicini. Novorazvijeni algoritmi obrade informacionih signala kao i analize dobijenih rezultata mogu se primeniti u drugim dinamskim ispitivanjima na gama kameri, CT i MRI.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Poboljšanja scintigrafske metode ispitivanja su važna u slučajevima kada bi dobra lokalizacija omogućila manje invazivnu operaciju, smanjenje trajanja intervencija, i mogućnost komplikacija ili reoperacija. Metode vizuelne inspekcije koja se primenjuje prema vodiču Evropske asocijacije za nuklearnu medicinu (EANM guidelines 2009.) za sve protokole snimanja, su subjektivne metode i ne obezbeđuju kvantitativne parametre što doprinosi veoma velikom individualnom rasponu senzitivnosti/specifičnosti.

U literaturi se mogu naći i različiti pristupi u analizi dinamskih scintigrama: vizuelna inspekcija pojedinačnih frejmova; crtanje regiona od interesa (ROI) i analiza dinamskih krivih koje odgovaraju ROI; parametarsko "slikanje"; i faktorska analiza. Blocklet je 1997. publikovao poređenje tri analitičke tehnike: odloženi snimci, analiza TACs uz ROIs; i faktor analiza FADS. Ustanovio je da kod paratiroidnih lezija TAC zaostaje 10 % iznad krive generisane nad tiroideom, i to 10 min od aplikacije radiofarmaka, ali je ipak dao prednost vizualnoj komparaciji u odnosu na ostale metode analize. U rezultatima disertacije ovaj odnos ide do 35%, što omogućuje novouvedena preciznija analiza. Nova tehnika procesiranja podataka na dinamskoj, ranoj fazi scintigrafije donosi preciznost lokalizacije paratiroidnih lezija, na veličini piksela u maksimalnoj rezoluciji sistema, sa uporednom kompartmentnom analizom funkcije svih 4 paratiroidne žlezde kao i parenhima normalne te patološki promenjene štitaste žlezde. Podmornica omogućuje da paratiroidne lezije "izrone", bez obzira na njihovu veličinu, broj ili nivo metaboličke aktivnosti lučenja parathormona. Na taj način se izbegavaju ponovljena ispitivanja i moguća je simultana eksploraciju svih četiri žlezde u tipičnim kao i u ekotipnim lokacijama.

Ovo omogućuje da se paratiroidne lezije detektuju a ne samo lokalizuju. Do sada je smatrano da se scintigrafijom ove lezije mogu samo lokalizovati ali ne i detektovati.

Dinamiku prolaza radiofarmaka MIBI u paratiroidnim lezijama prvi je publikovao 1992. O'Doherty. On je ustanovio da je odnos adenomatoznog i hiperplastičnog tkiva paratiroide veći i od tiroidnog tkiva ali je takođe poentirao da taj odnos nije značajno različit da bi se mogao dalje koristiti. U svojoj studiji ističe da se kritični interval za PTA pojavljuje od 15 do 27 minuta, dok je u rezultatima disertacije u intervalu 10 do 25 minuta od aplikacije.

Brojni radovi u svetu favorizuju sofisticniju tehnologiju i postavljaju limit za veličinu u detekciji patoloških lezija. U dijagnostici paratiroidnih lezija trenutno se favorizuju SPECT/CT sistemi a Podmornica metoda omogućuje dobre rezultate za detekciju i lokalizaciju malih lezija koja se može porediti sa rezultatima analiza SPECT/CT ispitivanja.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Ukupno 9 radova je objavljeno tokom pripreme disertacije, od čega je 5 radova u međunarodnim časopisima kategorije M 21 i M 23 (s tim što je kandidat prvi autor u četiri ova rada).

A. Radovi u međunarodnim časopisima

- 1.) **Koljevi Markovi A.**, Jankovi M. M., Markovi I., Pupi G., Džodi R., Delaloye A. B.. Parathyroid dual tracer subtraction scintigraphy: small regions method for quantitative assessment of parathyroid adenoma uptake. *Annals of Nuclear Medicine*. 2014:736-45. doi: 10.1007/s12149-014-0867-0.(M23)
- 2.) Jankovi M. M., Pijetlovi B., **Koljevi Markovi A.**, Todorovi -Tirnani M. V., Beatovi S. Lj., Anti V., Odalovi S., Sekuli S., Jorgovanovi N., Popovi D. B. GammaKey system for improved diagnostics with gamma cameras. *Computers in biology and medicine*. 2014:50;97-106. doi: 10.1016/j.compbiomed.2014.04.016.(M23)
- 3.) **Koljevi Markovi A.**, Jankovi M. Džodi R. Concomitant thyroid disease and elevated PTH: specificity of double phase dual tracer scintigraphy (99mTc-pertechnetate and 99m Tc-MIBI). *Nuklearmedizine*. 2013:52;127. pp. 205-207, ISSN 0029-5566, [Abstract].(M21)
- 4.) **Koljevi Markovi A.**, Jankovi MM, Pupi G, Džod R. Parathyroid adenoma uptake assessment in dual tracer scintigraphy. *European Journal Nuclear Medicine*. 2014:41(2);461 doi 10.1007/s0029-014-2901-9[Abstract].(M21)
- 5.) **Koljevi Markovi A.**, Markovi I, Pupi G, Džodi R. Parathyroid dual tracer, dual phase scintigraphy in thyroid nodular disease and solitary parathyroid adenoma: pearls, miscellaneous and pitfalls. *Eur J Nucl med* 2013: 40:S457.[Abstract].(M21)

B. Radovi u zbornicima sa međunarodnih kongresa

- 1.) Miler-Jerkovi V., Jankovi M. M., **Koljevi Markovi A.**, "Clustering of time activity curves for uptake pattern assessment in dynamic nuclear medicine imaging", Proc of 12th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering NEUREL 2014, IEEE Catalog Number CFP14481-CDR: 147-151, ISBN 978-1-4799-5886-3.
- 2.) Jankovi M., Jankovi M. M., **Koljevi Markovi A.**, Semiautomatska lokalizacija paratiroidnih tumora na dinamskim sestamibi scintigramima, Proc of the 22nd Telecommunications forum TELFOR 2014, IEEE Catalog Number CFP1498P-CDR: 955-958, ISBN 978-1-4799-6190-0.

C. Radovi u zbornicima sa nacionalnih konferencija

- 1) Jankovi M. M., **Koljevi Markovi A.**, Popovi D. B., "Labview aplikacija za analizu dinamskih krivih na malim lezijama u nuklearnoj medicini," 57. ETRAN 2013: ME 1.9 1-5, ISBN 978-86-80509-68-6.
- 2) Jankovi M. M., Miler Jerkovi V., **Koljevi Markovi A.**, Popovi D. B., "Algoritam za procenu raspodele radiofarmaka u malim lezijama na dinamskim scintigrafskim snimcima," 58. ETRAN 2014: ME 1.1 1-4, ISBN 978-86-80509-70-9.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija: Novi metod za kvantitativnu procenu promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu dinamskom scintigrafijom sa dva radiofarmaka dr Ane Koljevi Markovi predstavlja originalni naučni doprinos.

Nov metod "Podmornica" za kvantitativnu procenu promena u primarnom hiperparatiroidizmu doprineo je otkrivanju scintigrafski tipičnih nalaza bolesti primarnog hiperparatiroidizma i stvoren je novi algoritam analize koji se pokazao efikasnim u grupi promašaja standardne interpretacije, povećavajući i senzitivnost i specifičnost metode i detekciju lezija <1cm³. Ono omogućava uštedu u vremenu jer se izbegavaju ponavljanja akvizicionog protokola - druga faza odloženih snimanja 60. do 120. minuta kao i ponavljanje ispitivanja sa modifikacijom kalijum perhloratom u slučajevima udruženih bolesti štitaste i paraštitastih žlezda. Takođe je omogućena istovremena, simultana eksploracija svih paratiroidnih žlezda na tipičnim kao i na atipičnim i intratiroidnim lokacijama. Novi metod omogućuje detekciju paratiroidnih promena nezavisno od tiroidne žlezde. Originalni novostvoreni algoritam za analizu dinamskih krivih se može primeniti u PET, CT i MRI sistemima.

Ova doktorska disertacija je urađena po svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran a metodologija 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 vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorku disertaciju dr Ane Koljevi Markovi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktor medicinskih nauka.

U Beogradu

20. maj 2015.

Mentor:

Profesorka Vera Artiko

lanovi komisije:

1. Profesorka Dragana Šobi Šaranovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

2. Profesor Radan Džodi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

3. Akademik profesor Dejan Popovi , profesor Elektrotehni kog fakulteta u Beogradu
