

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.03.2015. godine, broj 4600/13, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena vrednosti semikvantitativnog bodovnog sistema simpati ko-adrenalne scintigrafije u dece obolele od neuroblastoma “

kandidata mr dr Branislave Radovi , zaposlene na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici kao asistent na katedri za internu medicinu i radno angažovana u Klini kom Centru Srbije u Beogradu, u Centru za nuklearnu medicinu. Mentor je Prof. dr Vera Artiko, komentor je Prof. dr Dragana Vuji .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragana Šobi -Šaranovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Miloš Kuzmanovi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Simon Nikoli , profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

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

Doktorska disertacija mr sci Branislave Radovi napisana je na 78 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 29 slika (8 slika, 14 grafikona i 7 tabela). Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisani epidemiologija, etiologija, histološka priroda, genetske osobine, klinička slika neuroblastoma sa tumorskim markerima i kriterijumima za njegov histološki, klinički i prognostički „stejdžing“. Opisan je dijagnostički algoritam za neuroblastom sa naglaskom na „imidžing“ tehnike (ultrazvuk i radiološke metode), posebno na nuklearnomedicinske metode. Predstavljena je i terapija neuroblastoma. Dat je pregled radiofarmaka koji se koriste u simpatičko-adrenalnoj scintigrafiji, sa detaljnim opisom radiofarmaka metajodobenzilguanidina (mIBG) koji je primenjen u istraživanju.

Opisani su razvoj i uloga semikvantitativnih bodovnih sistema u proceni planarnih adrenalosimpatičkih scintigrama u inženjerskoj pomoći u mIBG, sa modifikacijama primene ovog radiofarmaka i tumačenja simpatičko-adrenalnih scintigrama („mIBG scintigrama“) kod dece sa neuroblastomom. Dat je dosadašnji pregled literature o kliničkoj upotrebi ovih bodovnih sistema, sa naglaskom na razvoj i testiranje SIOPEN semikvantitativnog bodovnog sistema u odnosu na „Kiri“ semikvantitativni bodovni sistem.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju povezanosti oba skora SIOPEN semikvantitativnog bodovnog sistema sa tumorskim markerima neuroblastoma (urinarni nivoi metabolita kateholamina, nivoi LDH, NSE, s-feritina, umnoženost MYCN onkogen, prisustvo elija neuroblasta u biopsiji koštane srži); međusobne povezanosti oba skora SIOPEN sistema; povezanosti skorova SIOPEN i Kiri semikvantitativnih bodovnih sistema.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da su simpati ko-adrenalne scintigrafije pomoću mIBG rađene u Centru za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, u Beogradu. Jasno su predstavljene demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa jasnim biohemijskim i histološkim osobinama neuroblastoma. Objasnjeno je da su ovi podaci dobijeni iz medicinskih istorija bolesnika. Kliničke, biološke i histološke karakteristike neuroblastoma (normalni ili patološki urinarni nivoi VMA i HVA, normalni ili patološki serumski nivoi NSE, LDH i feritina; prisustvo umnoženog MYCN onkogeno u neuroblastima; prisustvo neuroblasta u aspiratu koštane srži; klinički i histološki stadijum bolesti određivan pomoću INSS odnosno INPC kriterijuma) su predstavljene u meri u kojoj su bile dostupne iz istorija bolesti pre nego što su izvršene scintigrafske studije. Opisano je izvođenje adrenalno-simpatičke scintigrafije pomoću mIBG obeleženog različitim izotopima joda, izračunavanje aktivnosti radioaktivnog joda, aplikacija radiofarmaka (mIBG) i izvođenje samog snimanja. Date su tehničke osobine obe gama kamere na kojima je vršeno snimanje kao i akvizicioni uslovi simpatičke ko-adrenalne scintigrafije pomoću mIBG kod dece sa neuroblastomom, za svaki tip gama kamere i radionuklida.

Opisani su detaljno kriterijumi za semikvantitativno bodovanje oba bodovna sistema (SIOPEN i „Kiri“). Jasno je predstavljen primer rađanja skorova pomoću oba semikvantitativnih metoda u konkretnom kliničkom slučaju. Scintigrafsko ispitivanje i bodovanje dobijenih scintigrama su sprovedeni u skladu sa etičkim na elima Helsinške deklaracije i na elima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni 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. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 89 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je osteomedularni skor dobijen pomoću SIOPEN semikvantitativnog bodovnog sistema bio statistički značajno veći i kod bolesnika koji su imali elije neuroblastoma u koštanoj srži, povezan s urinarnim nivoima VMA kao i kod dece u uznapredovalom (4. kliničkom) stadijumu bolesti. Pokazana je statistički značajna povezanost patoloških nalaza urinarnih nivoa VMA i HVA. Kod 85% pacijenata sa patološkim nalazom VMA u urinu bio je povezan i nivo HVA u urinu. Kod oko trećine pacijenata koji su na prvoj scintigrafiji imali normalne urinarne nivoe VMA, uočen je patološki nivo HVA. Ovakav nalaz studije je u saglasnosti sa literaturnim podacima koji ukazuju da je SIOPEN semikvantitativni bodovni sistem, najnoviji u nizu sličnih metoda za bodovanje planarnih scintigrama kod dece obolele od neuroblastoma, razvijen pre svega za evaluaciju pacijenata u 4. kliničkom stadijumu bolesti čija je glavna osobenost prisustvo metastaza u skeletu. Patološki urinarni nivo VMA je najsenzitivniji test u recidivu metastatske bolesti, pa se time i objašnjava njegovo odlično slaganje s osteomedularnim skorom SIOPEN bodovnog sistema u ovoj studiji, s obzirom da je najveći deo ispitanika podvrgnut koadrenalnoj scintigrafiji u smislu detekcije metastatske bolesti i njenog recidiva. Statistički značajna povezanost nalaza neuroblasta u biopatu (aspiratu) koštane srži sa povezanom osteomedularnim skorom SIOPEN bodovnog sistema dodatno potvrđuje da je scintigrafija pomoću metajodobenzilguanidina najsenzitivnija metoda detekcije prisutva koštanih metastaza.

Nikada nisu bili povezani ni osteomedularni skor SIOPEN bodovnog sistema nisu bili povezani sa patološkim serumskim nivoima LDH, NSE i feritina, kao ni sa kliničkim odnosno histološkim stadijumom bolesti. Takođe skorovi nisu bili povezani sa prisustvom umnoženog MYCN onkogeno u neuroblastima. Ovakvi rezultati studije se objašnjavaju nedovoljnim brojem ispitanika kod kojih su testirani neuroblasti na onkogen kao i činjenicom da su deca predložena scintigrafskom ispitivanju posle hirurške i/ili hemioterapijske procedure.

Studija je pokazala odličnu linearnu povezanost oba skora SIOPEN bodovnog sistema sa skorom dobijenim pomoću „Kiri“ semikvantitativnog bodovnog sistema. Ovo se može objasniti činjenicom da je osnova za razvoj SIOPEN semikvantitativnog bodovnog sistema bio zapravo „Kiri“ bodovni sistem koji je od tada bio u širokoj kliničkoj upotrebi.

Pokazana je statistički značajna povezanost mekotkivnog i osteomedularnog skora dobijenog pomoću SIOPEN bodovnog sistema, što se objašnjava metastatskom prirodom nekih oblika neuroblastoma. Veći i koštani SIOPEN skorovi imaju uoljivije veće mekotkivne SIOPEN skorove, dok se za obrnutu situaciju ne može isto tvrditi. Ipak, 31% „pozitivnih“ mekotkivnih SIOPEN bodova je pozitivno i pri bodovanju koštanog segmenta mIBG planarne scintigrafije što jeste statistički značajno.

Odlično slaganje oba bodovna sistema („Kiri“ i SIOPEN) planarnog mIBG scintigrama i u našoj studiji se objašnjava činjenicom da „Kiri“ sistem ima u sebi inkorporiran i mekotkivni skor.

Ovakav nalaz jasno govori u prilog primene oba skora SIOPEN semikvantitativnog bodovnog sistema u svakodnevnoj (rutinskoj) proceni planarnih scintigrama u injenih pomoću mIBG kod dece obolele od neuroblastoma.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Značaj semikvantitativnih bodovnih sistema u proceni scintigrama dobijenih pomoću mIBG je pokazao veći broj autora (Matthay KK. i sar., 2010., Frappaz D. i sar., 2000., Ady N. i sar., 1995.) a posebno Levington V. koja je sa saradnicima i dizajnirala SIOPEN bodovni sistem (Levington V. i sar., 2009.) prevažodno za evaluaciju simpatičko-adrenalnih scintigrama visokoriznih pacijenata sa neuroblastomom. Relativno mali broj radova je ispitivao skorove planarne simpatičko-adrenalne scintigrafije SIOPEN semikvantitativnog bodovnog sistema u kliničkim uslovima s obzirom da je sam sistem novijeg datuma

Decarolis je ubedljivo pokazao da je osteomedularni skor SIOPEN bodovnog sistema jednako dobar kao i skor „Kiri“ semikvantitativnog bodovnog sistema (Decarolis B. i sar., 2013.) te ga preporu uje za upotrebu u rutinskoj nuklearnomedicinskoj praksi. Tako e je pokazana i mo na prognosti ka sposobnost osteomedularnog skora SIOPEN sistema kod dece u 4. klini kom stadijumu neuroblastoma. Isti zaklju ak je izveden i u ovoj disertaciji koja je porede i oba skora SIOPEN bodovnog sistema sa skorom Kiri bodovnog sistema pokazala jaku linearnu povezanost.

Uloga tumorskih markera neuroblastoma kao što su metaboliti kateholamina, laktat dehidrogenaza, neuron specifi na enolaza i serumski feritin, pri dijagnozi, prognozi i le enju dece obobile od neuroblastoma su opsežno ispitivani od kad se zna za neuroblastom (Riley RD. i sar. 2004., Di Cataldo A. i sar., 2009., Simon T. i sar., 2003., Monsaingenon M. i sar., 2003., Ishiguro Y. i sar., 1982., Cooper EH. i sar., 1987., Hann HWL. i sar., 1980.) Senzitivnost testova na urinarne nivoe kateholamina u neuroblastomu se naro ito pove ava u 4. klini kom stadijumu bolesti (Barco S. i sar., 2014.). Literaturni podaci ukazuju da je prisustvo neuroblasta u bioptatu koštane srži dobar prognosti ki faktor, naro ito kod pacijenata u 4. klini kom stadijumu bolesti (Seeger RC. i sar., 1979., Morandi F. i sar., 2015.). To je posredno potvr eno u ovoj disertaciji u kojoj je pokazana statisti ki zna ajna povezanost nivoa VMA u urinu, višeg klini kog stadijuma bolesti, pozitivnog nalaza mijelograma sa osteomedularnim skorom SIOPEN bodovnog sistema.

Uticao prisustva ve eg broja kopija MYCN onkogeno u elijama neuroblastoma se pokazao zna ajnim unazad nekoliko godina u smislu toka bolesti i terapijskog ishoda (Katzenstein HM i sar., 2007., Minard V. i sar., 2000.). Ova disertacija nije pokazala da postoji povezanost prisustva umnoženog MYCN onkogeno sa skorovima SIOPEN bodovnog sistema.

Pored toga u disertaciji je pokazana vrednost i upotrebljivost oba skora SIOPEN semikvantitativnog bodovnog sistema pore enjem sa biološkim osobinama tumora što je sasvim nov na in testiranja planarne simpati ko-adrenalne scintigrafije za koji, koliko je autoru disertacije poznato, nema literaturnih podataka.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. **Branislava Radovic**, Vera Artiko, Dragana Sobic-Saranovic, Goran Trajkovic, Svetlana Markovic, Dragana Vujic, Vladimir Obradovic. Evaluation of the SIOOPEN semi-quantitative scoring system in planar simpatico-adrenal MIBG scintigraphy in children with neuroblastoma. Neoplasma. 2015; 62 (3):449-55.

E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „ **Procena vrednosti semikvantitativnog bodovnog sisema u simpati ko adrenalnoj scintigrafiji u dece obolele od neuroblastoma** “ dr Branislave Radovi predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju simpati ko-adrenalne scintigrafije pomo u metajodobenzilguanidina kod dece obolele od neuroblastoma. Ovim istraživanjem rasvetljene su mogu nosti primene jednog od semikvantitativnih bodovnih metoda u proceni scintigrama kod dece sa neuroblastomom i pružene su smernice za dalje istraživanje. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u preciznijem klini kom stejdžingu pacijenata, a sledstveno tome i terapiji primerenijoj konkretnom bolesniku.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati

doktorsku disertaciju dr Branislave Radovi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.09.2015.

lanovi Komisije:

Prof. dr Dragana Šobi -Šaranovi

Doc. dr Miloš Kuzmanovi

Prof. dr Simon Nikoli

Mentor:

Prof. dr Vere Artiko

Komentor:

Prof. dr Dragana Vuji
