

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-449/41 од 06.06.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Саше Киковића** под називом:

„Значај ултразвучне еластрографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
3. **Проф. др Тамара Драговић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Саша Киковић је рођен 14.01.1968. године у Котор Вароши, БиХ. Основну школу и Средњу школу, смер лабораторијски техничар за микробиологију, завршио је у Сјеници као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1987/1988 године, а дипломирао 1994. године, са просечном оценом 7,74. Након дипломирања обавио је лекарски стаж и положио стручни испит. Као лекар опште праксе радио је од 1994-2000.године.

У Војномедицинској академији 2004.г. завршио је специјализацију из Интерне медицине а 2011.г. субспецијализацију из ендокринологије. Налази се на дужности Начелника одељења Клинике за ендокринологију ВМА. Члан је Српског лекарског друштва-ендокринолошка секција, ЕТА, ЕАСД. Школске 2013/2014. године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно

подручје Клиничка и експериментална интерна медицина. Умени докторски испит је положио 2018. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

Предложени наслов докторске дисертације је: „Значај ултразвучне еластрографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде“. Комисија предлаже корекцију наслова како би био прецизнији и у духу српског језика: „Значај ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде“.

Предмет:

Сагледавање значаја ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде и упоређивање са другим дијагностичким процедурама.

Хипотезе:

1. Анализом демографских, социо-економских и географских индикатора групе пацијената са бенигним фокалним лезијама, фоликуларним аденомом (ФА) и групе пацијената са малигним лезијама, диферентованим тироидним карциномом (ДТЦ) (пол, старост, степен стручне спреме, место становања и географски регион) не региструју се статистички значајне разлике.
2. Пацијенати са ДТЦ у односу на пацијенте са ФА имају анамнестички: дуже трајање болести, ранија зрачења регије главе и врата, професионалну изложеност полутантима, али не и навике (конзумација дувана и алкохола), коморбидитете и породичну анамнезу,
3. Клиничке и лабораторијске карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТЦ се међусобно не разликују: инспекцијски налаз, палпаторни налаз и лабораторијске анализе (fT4, TSH, Тиреоглобулин, Калцитонин, TGAb и TPOAb).
4. Ултразвучне карактеристике болести групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТЦ се разликују у односу на: локализацију, облик, правилност ивица, присуство хипоехогеног халоа, изглед ткива нодуса, однос димензија и анализу прокрвљености.
5. Анализа квалитативних и квантитативних параметара регистрованих методом ултразвучне еластрографије групе пацијената са ФА и групе пацијената са ДТЦ се међусобно разликују.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Саша Киковић је публиковао рад у часопису категорије M23 који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

Kiković S, Tavčar I, Dragović T, Ristić P, Karajović J, Marinković D, Perišić N, Rusović S, Hajduković Z. Insulinoma-how to achieve a reliable localization of the tumor? Vojnosanit pregl 2017; doi: 10.2298/VSP160222049K

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Примарни тироидни тумори настају из тироидног фоликаларног епитела или парафоликуларних ћелија штитасте жлезде, а ретко се ради о лимфопролиферативним болестима. Могу бити бенигни и малигни, а клинички се најчешће презентују као локализована увећања штитасте жлезде (нодуси). Дијагноза диферентованих малигнух тумора поставља се стандардном патохистолошком и имунохистохемијском анализом одстрањеног тироидног ткива. Дијагностичке методе на основу којих се поставља индикација за хируршку интервенцију су: клинички преглед (инспекција и палпација), ултразвучни преглед, сцинтиграфски преглед и цитолошка дијагностика (енгл. fine needle aspiration biopsy – FNAB, аспирациона биопсија танком иглом). Клинички преглед укључује инспекцију (визубилност нодуса при нормалном положају врата и при екстензији врата), палпацију: конзистенција (тврд или еластичан), покретљивост (покретан или непокретан). Малигни нодуси имају тенденцију да буду чвршће конзистенције и слабије покретности у односу на бенигне. Ултразвучни преглед штитасте жлезде обухвата морфолошку анализу, анализу прокрвљености ткива и еластографску анализу. Морфолошка анализа односи се на утврђивање локализације фокалних промена, правилност ивица, присуство хипоехогеног халоа и изгледа ткива нодуса (ехогеност, хомогеност, присуство микро и макрокалцификата, цистичне компоненте и димензије). Анализа прокрвљености подразумева процену степена прокрвљености у односу на околно ткиво (градирано 0-4) и тип васкуларизације (интранодални и перинодални). Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива на притисак. Резистенција на притисак нодусне промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива, али се отпори могу мерити и квантитативно, како унутар саме промене, тако и у околним ткивима, што се изражава еластографским скором.

2.5. Значај и циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је испитивање значаја методе ултразвучне еластографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива на притисак. Резистенција на притисак нодусне промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива, али се отпори могу мерити и квантитативно, како унутар саме промене, тако и у околним ткивима, што се изражава еластографским скором.

Многобројне студије указују да је ова метода еластографије веома корисна за процену различите еластичности ткива, односно за диференцијацију бенигнух од малигнух нодуса. Малигни нодуси штитасте жлезде имају мању еластичност (скор 3-4), док бенигни нодуси имају већу еластичност (скор 1-2). Одређивањем индекса отпора, добијена је још већа вредност сензитивности и специфичности што је указивало на још већу поузданост-тачност теста. За разлику од еластографског скоровања, одређивање индекса отпора представља софтверски израчунату, квантитативну меру еластичности, који може да пружи још поузданије информације. Вредности $\geq 2,5$ представљају предиктор малигности нодуса.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање представља ретроспективну, клиничку, неинтервентну студију пресека у циљу анализе дијагностичког теста – ултразвучне еластографије.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће бити обављено на пацијентима који су иницијално упућени у Клинику за ендокринологију Војномедицинске академије у циљу евалуације подозних струма (минимално 49 пацијената), а код којих је након дијагностичког поступка спроведено оперативно лечење. На основу патохистолошке анализе, пацијенти су подељени у две групе:

Група ФА. Болесници којима је патохистолошком анализом утврђено постојање бенигнух фокалних лезија тј. Различитих форми фоликуларних аденома и

Група ДТЦ. Болесници којима је патохистолошком анализом утврђено постојање малигнух лезија порекла тироцита, диферентновни тироидни карцином (папиларни и фоликуларни).

2.7.3. Узорковање

Критеријуми на основу којих би пацијенти били укључени у ово истраживање су:

1. потписан Добровољни пристанак пацијента одобрен од стране Етичког комитета ВМА
2. старост >18 год.
3. патохистолошком анализом верификован фоликуларни аденом (група ФА) или диферентновани карцином тироидне жлезде (ДТЦ).

Искључујући критеријуми за испитивану популацију су:

1. болесници са туморима штитасте жлезде који патохистолошки не припадају фоликуларним аденомима или диферентнованим карциномима штитасте жлезде
2. труднице и дојиље
3. болесници са претходним операцијама штитасте жлезде и другим болестима штитасте жлезде праћеним њеном дисфункцијом (тиреотоксикоза, манифестна хипотиреоза, акутни и субакутни тироидитис).
4. болесници са когнитивном дисфункцијом због које није могуће добити релевантне анамнестичке податке, болесници са другим малигним болестима у последњих 5 година (осим базоцелуларног карцинома коже), пацијенти са мултиплом ендокрином неоплазијом, болесници са тешком инсуфицијенцијом јетре и бубрега.
5. болесници којима је примењен радиоактивни јод у терапијске сврхе

У истраживање би били укључени пацијенти који имају све укључујуће и немају ни један искључујући критеријум.

Демографски, социо-економски и географски индикатори биће добијени стандардизованим упитником на основу медицинске документације и током интервијуа са пацијентом. У оквиру демографских података биће анализирани: пол (мушки или женски), старост, степен стручне спреме (основна школа, средња стручна спрема и факултетско образовање), место становања (град, село или приград) и географски регион (Војводина, Централна Србија или Косово и Метохија).

Анамнестички подаци биће добијени стандардизованим упитником на основу медицинске документације и током интервијуа са пацијентом, а односиће се на дужину трајања подозне промене, ранија зрачења регије главе и врата, навике (конзумација дувана и алкохола), присуство коморбидитета (малигне болести, мултипла ендокрина неоплазија, инсуфицијенција јетре и бубрега, психозе и раније лечење радиоактивним јодом), породична анамнеза (присуство или одсуство бенигну или малигну болести штитасте жлезде), професионална изложеност полутантима (једињења јода, тиоцијанати).

Резултати клиничког прегледа биће анализирани у смислу налаза инспекцијом, налаза палпацијом и лабораторијских анализа. Анализа инспекцијског налаза обухвата постојање или непостојање видљиве подозне промене при нормалном положају главе и при екстензији врата. Палпаторни налаз обухватиће палпабилност нодуса (палпабилан или непалпабилан), конзистенцију нодуса (тврд или еластичан) и покретљивост нодуса (покретан или непокретан).

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле су добијене након патохистолошке анализе и указују на постојање диферентованих карцинома тироидеје или фоликуларних аденома.

Зависне варијабле се односе на лабораторијске анализе (слободни тироксин (fT4), тиреостимулирајући хормон (TSH), Тиреоглобулин, Калцитонин, антипероглобулинска антитела (TGAb) и, антитела на тироидну пероксидазу (TPOAb)), Ултразвучне карактеристике нодуса штитасте жлезде (локализација нодуса, правилност ивица (правилна или неравна); присуство хипоехогеног халоа, изглед ткива нодуса, тип ткива, хомогеност, ехогеност, присуство калцификата екстратироидна екстензија, ивична калцификација са малим прекидом и екструзијом меког ткива димензије, анализа прокрвљености и Ултразвучном еластографијом мериће се отпор меких ткива (нодуса) у циљу откривања сумњивих промена и одређивања природе тумора.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о сензитивности еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде. Према подацима из ове студије коју су спровели Танака и сарадници сензитивност еластографије у дијагностици диферентованих карцинома штитасте жлезде је 89.1% (Tanaka K, Fukunari N, Igarashi Y, et al. Evaluation of thyroid malignancy using real-time tissue Elastography. *Eur Radiol* 2006; 16(suppl 1): 547.). Студијски узорак је израчунат узимајући да је $\alpha=0.05$, снага студије $1-\beta=80\%$, а за детекцију разлике од 10% од претпостављене сензитивности. Утврђено је да је за дате критеријуме неопходан узорак од најмање 49 пацијената

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користиће се статистички програм SPSS верзија 20.0. Резултати истраживања ће бити приказани као средња вредност \pm стандардна грешка (SE). Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле

добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користићемо параметарски *Student*-ов *t* тест, док ће се варијабле са неправилном расподелом поредити коришћењем непараметарског *Mann-Whitney* теста. За анализу стопе преживљавања мишева са сепсом, за статистичко упоређивање испитиваних група користиће се *Fisher's exact* тест за сваку од временских тачака, као и *Kaplan-Meier* анализа. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0,01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ултразвучне еластографија представља нову неинвазивну методу која има високу предиктивну вредност за детекцију тироидних карцинома, нарочито ако се користи у комбинацији са другим дијагностичким процедурама.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Тироидни нодуси представљају чест медицински проблем. Ултразвук штитасте жлезде је најчешће примењивана метода за почетну процену и избор нодуса за иглену биопсију (FNAB). Ултразвучна еластографија је неинвазивна метода у којој се мери отпор меких ткива у циљу откривања сумњивих промена и одређивања природе тумора.

Слика сумњиве промене и околног ткива приказана је различитим бојама, што означавамо као квалитативно тестирање отпора ткива а изражава се еластографским скором (1-4). Отпори се могу мерити и квантитативно, како унутар саме сумњиве промене, тако и у околним ткивима, а процењују се на основу индекса отора (енгл. strain ratio-SR). Преглед је потпуно безболан и једноставан. Заснован је на чињеницама да су сви тумори, посебно малигни (у нашем случају тироидни карциноми), чвршће структуре, због изражене пролиферације ћелија, повећане густине ткива, понекад и појачане васкуларизације и самим тим пружају већи отпор у односу на околна ткива. На притисак сондом ултразвучног апарата, боје нормалног ткива мењају се од црвене, преко жуте, до зелене, док су у туморски измењеним ткивима плавих или сиво-црних нијанси. Квантитативним мерењем, односно поређењем отпора сумњивих промена са околним ткивима региструје се пет, па и више од двадесет пута већи отпор туморског ткива, у односу на нормалне околне структуре.

3. Предлог ментора

За равноправне коменторе ове докторске дисертације се предлажу се:

1. проф. др Зоран Хајдуковић, специјалиста интерне медицине, ендокринолог, ужа научна област: интерна медицина

2. доц. др Иван Марковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом

Предложени наставници испуњававају услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама. Разлог за постојање коменторства је оправдан, с обзиром да тема докторске дисертације захтева познавање истраживачког процеса и у домену интерне медицине – ендокринологије и у домену хирургије – ендокрине хирургије.

3.1. Компетентност ментора

Проф. др Зоран Хајдуковић има дугогодишње клиничко и истраживачко искуство из области ендокринологије, при чему има читав низ радова који се односе на болести

штитасте жлезде. Радови од значаја за оцену подобности ментора за ову тему докторске дисертације су:

1. **Hajduković Z**, Kuzmić-Janković S, Kljaković-Avramović T, Sekulović L, Tukić L. Orbital lymphoma associated with Graves disease. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71 (5): 510-14.
2. Tavčar I, Kiković S, Bezmarević M, Rusović S, Perišić N, Mirković D, Kuzmić-Janković S, Dragović T, Karajović J, Sekulović L, **Hajduković Z**. A 60-year experience in the treatment of pancreatic insulinoma in the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71 (3):293-7.
3. Radjen SD, Jovelic AS, Radjen GS, **Hajdukovic ZV**, Radakovic SS. Metabolic syndrome and carotid artery intima-media thickness in military pilots. *Aviat Space Environ Med* 2011; 82(6):622-6.
4. Dragović T, Marinković D, Kuzmić-Janković S, Prelević R, Milović N, Kovačević B, **Hajduković Z**. Unrecognised adrenergic symptoms and the delayed diagnosis of urinary bladder paraganglioma. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(9):831-6.
5. Dragović T, Marinković D, Kiković S, Pejović J, **Hajduković Z**. Some specificities in the management of hyperglycemia in patients with diabetic kidney disease. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(9): 857-635.
6. Dragović T, Đuran Z, Jelić S, Marinković D, Kiković S, Kuzmić-Janković S, **Hajduković Z**. Coexisting diseases modifying each other's presentation - lack of growth failure in Turner syndrome due to the associated pituitary gigantism. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(10): 961-966.
7. Marinković D, Dragović T, Kiković S, Kuzmić-Janković S, Djuran Z, **Hajduković Z**. Fahr's syndrome and idiopathic hypoparathyroidism-A case report. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(2): 184-188.
8. Zeba S, Surbatović M, Marjanović M, Jevdjić J, **Hajduković Z**, Karkalić R, Jovanović D, Radaković S. Efficacy of external warming in attenuation of hypothermia in surgical patients. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(6):566-71.

Доц. др Иван Марковић има огромно клиничко искуство и објављен већи број веома значајних радова из ендокринологије, посебно из области малигних болести штитасте жлезде. Радови од значаја за оцену подобности ментора за ову тему докторске дисертације су:

1. Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Pupic G, Zivkovic O, **Markovic I**, Djuriscic I, Buta M, Dimitrijevic B, Rogounovitch T, Mitsutake N, Mine M, Shibata Y, Nakashima M, Yamashita S. Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia. *Endocr J.* 2011;58(5):381-93.
2. Goran M, Pekmezovic T, **Markovic I**, Santrac N, Buta M, Gavrilovic D, Besic N, Ito Y, Djuriscic I, Pupic G, Dzodic R. Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas - a single institution experience. *J BUON.* 2017;22(1):224-231.
3. Dzodic R, Buta M, **Markovic I**, Gavrilovic D, Matovic M, Djuriscic I, Milovanovic Z, Pupic G, Tasic S, Besic N. Surgical management of well-differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: 33 years of experience of a single institution in Serbia. *Endocr J.* 2014;61(11):1079-86.
4. Dzodic R, **Markovic I**, Stanojevic B, Saenko V, Buta M, Djuriscic I, Oruci M, Pupic G, Milovanovic Z, Yamashita S. Surgical management of primary thyroid carcinoma arising in thyroglossal duct cyst: an experience of a single institution in Serbia. *Endocr J.* 2012;59(6):517-22.

5. Koljević Marković A, Janković MM, **Marković I**, Pupić G, Džodić R, Delaloye AB, Parathyroid dual tracer subtraction scintigraphy: small regions method for quantitative assessment of parathyroid adenoma uptake. Ann Nucl Med. 2014; 28: 736-745,

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална интерна медицина, подручје ендокринологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
3. **Проф. др Тамара Драговић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ


На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др Саша Киковић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном истраживању које има за циљ да се сагледа значај ултразвучне еластографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде и упоређивање ове методе са другим дијагностичким процедурама које се користе током постављања дијагнозе малигних болести штитасте жлезде.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Саше Киковића, са минимално коригованим називом „**Значај ултразвучне еластрографије у постављању дијагнозе диферентованих карцинома штитасте жлезде**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник



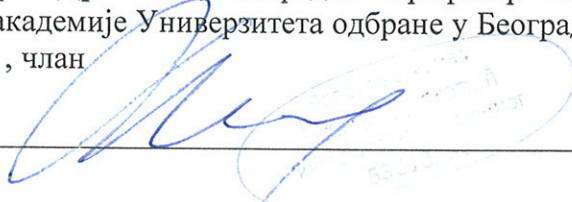
Prof. Univ. dr. sci. med.
Aleksandar ĐUKIĆ
Infarologia - endokrinolog

2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан



Проф. Др Слободанка Љ. Митровић
специјалиста патиолог

3. **Проф. др Тамара Драговић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 18. јун 2018. год