

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЛЈЕНО		28. 07. 2023	
Орг. јед.			Сведност
-05	7 69 6		1

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-502/27 од 13.07.2023. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Владана Марковића под називом:

Компарација перкутаних биопсија штитасте жлезде иглама различите дебљине код неконклузивних налаза у популацији Централне Србије

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је Комисија у следећем саставу:

- **Проф. др Слободанка Митровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патологија, председник;
- **Доц. др Владимир Вукомановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан;
- **Проф. др Јовица Шапоњски**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Радиологија, члан.

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

2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат, Владан Марковић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Златни стандард за дијагностику нодуса у штитастој жлезди су ултразвучни преглед са TIRADS класификацијом (од енгл: Thyroid Imaging Reporting and Data System) и FNAB (аспирациона биопсија фином иглом, од енгл: fine nidle aspiration biopsy) са Бетесда (енгл. Bethesda, САД) цитолошком класификацијом, а на основу којих се доноси одлука о даљем праћењу, поновној биопсији или хируршком лечењу. На основу ултразвучних карактеристика нодуси добијају оцену по TIRADS класификацији од 1 до 5 са растућном вероватноћом за малигнитет. Биоптирају се нодуси са оценом 3 и величином преко 2.5 цм, са оценом 4 и величином преко 1.5цм и

са оценом 5 и величином преко 1цм. Цитолошки систем Бетесда класификације има 6 категорија са оценама од 1 до 6 са растућом вероватноћом од малигнитета: Б1 неадекватан узорак, Б2 бенигно, Б3 атипична или фоликуларна лезија неодређеног значаја, Б4 фоликуларна неоплазма или сумња на фоликуларну неоплазму, Б5 сумња на малигнитет, Б6 малигна промена. Код налаза Б1 и Б3 код којих није било могуће извести коначан закључак, биопсијска процедура се понавља након 3-6 месеци, или се ради CORE биопсија, зависно од клиничке сумње, величине нодуса и TIRADS оцене. Ризик од малигнитета код Б3 налаза се креће од 5-15%. Код промена код којих се постави сумња на лимфом, анапластични или медуларни карцином и метастазу, као и код периферно калцификованих нодуса иницијално се може учинити и CORE биопсија. CORE биопсија даје значајно мање неконклузивних налаза код папиларног карцинома штитасте жлезде и лимфома, а нешто мање и код фоликуларних лезија.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Нодуси штитасте жлезде су веома чести са појавом малигнитета у око 5% случајева. Перкутана ултразвучно навођена биопсија је златни стандард за дијагностику нодуса. Циљ ових инвазивних интервенција је боља дијагностика нодуса са малигним потенцијалом али и смањивање броја непотребних хируршких интервенција. Нарочит фокус је на резултатима претходно неконклузивних цитолошких налаза категорија Б1 и Б3 који су и даље велики изазов али и претпостављеној предности CORE биопсија у овим случајевима. Ова студија би требало да по први пут у Србији испита корелацију између FNAB и CORE биопсије са акцентом на неконклузивне налазе, као и корелацију између ултразвучне TIRADS и цитолошке Бетесда класификације, са очекиваним смањивањем броја неконклузивних налаза. Добијени резултати могу да укажу на могућност коришћења CORE биопсије са циљем адекватне дијагнозе диферентованих и нарочито недиферентованих тумора штитасте жлезде као и смањивања броја непотребних и понављаних биопсија.

2.3 Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов: Компарација перкутаних биопсија штитасте жлезде иглама различите дебљине код неконклузивних налаза у популацији Централне Србије

Циљеви:

Глани циљ истраживања

1. Поређење налаза FNA и CORE биопсија код неконклузивних Бетесда налаза 1 и 3, њихова сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, као и пратеће компликације.

Посебни циљеви

1. Поређење Бетесда налаза са ултразвучним TIRADS налазима.
2. Одређивање ултразвучних предиктивних особина код нодуса ниске, средње и високе сумње на малигнитет.
3. Поређење налаза FNA и CORE биопсија код недиферентованих тумора штитасте жлезде, лимфома и метастаза.

Хипотезе:

1. CORE биопсија има већу сензитивност, специфичност и позитивну предиктивну вредност за фоликуларне и малигне лезије у односу на FNA биопсију у неконклузивним случајевима Бетхесда 1 и 3.
2. Код Бетхесда налаза 2, 4, 5 и 6, CORE и FNA биопсије имају подједнаку сензитивност и специфичност.
3. CORE и FNA биопсије имају подједнаке компликације.
4. Постоји јасна корелација између ултразвучних TIRADS налаза и Бетесда налаза.
5. Хипоехогени ткивни нодуси лобулираних контура, са микрокалцификацијама, виши него шири су високог нивоа сумње на малигнитет.
6. Хипоехогени нодуси јасних контура без негативних предиктивних особина су средњег нивоа сумње на малигнитет.
7. Цистични, спонгиоформни, изо/хиперехогени нодуси без негативних предиктивних особина су ниског нивоа сумње на малигнитет.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничко-експериментална, контролисана студија. Студија је по свом типу ретроспективно - проспективна. Истраживање ће бити спроведено у складу са одлуком Етичког одбора референтне установе и уз писану сагласност пацијента. Истраживачи ће се придржавати правила Хелсиншке декларације и Добре клиничке праксе.

2.4.2. Популација која се истражује

Студијом ће бити обухваћено најмање 400 биопсија амбулантних и стационарних пацијената оба пола у популацији Централне Србије, старијих од 18 година, који су због биопсије нодуса у штитастој жлезди, у периоду од 2019 године до 2024 године, лечени у Универзитетском Клиничком центру Крагујевац, а који су испуњавали критеријуме за укључење у студију и нису имали ни један критеријум за искључивање.

Клинички подаци ће бити прикупљени увидом у информациони систем.

Интервенције ће се изводити у Служби за радиолошку дијагностику, а цитолошке и хистолошке анализе у Служби за патолошкоанатомску дијагностику Универзитетског Клиничког Центра Крагујевац.

2.4.3. Узорковање

Критеријуми за укључивање:

- Старост пацијента изнад 18 година
- Нодуси TIRADS 3 дужег дијаметра 25мм и већи, нодуси TIRADS 4 дужег дијаметра 15мм и већи, нодуси TIRADS 5 дужег дијаметра 10мм и већи, а са високим нивоом сумње и мањи од 10мм

Критеријуми за искључивање:

- Старост пацијента испод 18 година
- Труднице које немају индикацију за хитну биопсију.
- Фебрилна стања.
- Немогућност сарадње пацијента.
- Нерегулисани фактори коагулације.
- Инфекције коже на месту пункције.

Све интервенције ће се учинити у складу са одлуком Етичког одбора и уз писану сагласност пацијента. Ултразвучне прегледе и биопсије обављаће радиолог са 10 и више година искустава у ултразвучној дијагностици штитасте жлезде и 10 и више година искуства у перкутаном ултразвучно навођеним биопсијама. У ултразвучној дијагностици нодуса у штитастој жлезди ће се користити ултразвучни апарати високе резолуције са линеарним сондама 5 до 12 Mhz. Оцењује се максимално 4 нодуса. Процењиваће се састав, ехогеност, облик, маргине и ехогени фокуси и на основу истих ће сваки нодус добити TIRADS оцену од 1 до 5. Величина сваког нодуса ће се мерити у 3 равни. Биоптираће се нодуси са оценом 3 и величином преко 2.5цм, са оценом 4 и величином преко 1.5цм и са оценом 5 и величином преко 1цм, а у случају високе сумње на малигнитет и нодуси испод 1цм. За величину нодуса као критеријум за биопсију узима се најдужи од 3 дијаметра. Нодуси са оценом 3 и величином мањом од 2.5цм, са оценом 4 и величином мањом до 1.5цм и са оценом 5 и величином мањом од 1цм се прате ултразвучно једном годишње. У случају постојања већег броја нодуса биоптираће се доминантни нодус, односно нодус са већом TIRADS оценом, а у случају већег броја нодуса са истом TIRADS оценом биоптираће се већи нодус. Биоптира се до 2 нодуса.

FNAB ће се увек радити као иницијална биопсија осим у случају сумње на недиферентовани тумор штитасте жлезде, лимфом или метастазу, када ће се иницијално учинити CORE биопсија. Након неконклузивне FNAB учиниће се CORE биопсија у условима стерилности и локалне анестезије. Све биопсије ће бити рађене трансистмично осим када то није могуће учинити. FNAB ће се обављати иглама 26G са аспирацијом и капиларном техником без аспирације. Учиниће се 3-5 пролаза по нодусу. CORE биопсија ће се обављати аутоматским пиштољима за биопсију, иглама дебљине

18G. Учиниће се 1 до 2 пункције по нодусу. Биоптичка процедура ће се завршавати мануелном компреијом места пункције, а код свих пацијената се планира контролни ултразвучни преглед након 12 до 24 сата.

Од добијеног FNAB материјала правиће се 4 директна конвенционална цитолошка препарата (размаза), а остатак ће се наливати фиксативом. Плочице размаза ће се 30 минута сушити на ваздуху, затим бојити стандардном Н&Е методом. Фиксирани део материјала ће се центрифугирати, а његов седимент аутоматски процесуирати у апарату. Узорци CORE биопсија ће се директно стављати у 10% пуферизовани раствор формалдехида. По завршеној фиксацији, исечци ће се аутоматски обрадити у хистопроектору где се врши дехидратација, просветљивање и прожимање парафином. Технички припремљено ткиво ће се калупити у парафинске блокове, сећи на ротационом микротому у резове дебљине 3-4 μ m који се монтирају на стаклене плочице. Финално, плочице ће се бојити Н&Е методом, монтираће се канадом (*Canada balsam, Centrochem*) и након 24 сата сушења анализираће се под различитим увеличањима (x10, x20, x40, x100) светлосним микроскопом.

Процена цитолошких препарата ће бити вршена према препорукама важеће Бетесда класификације на: 1.незадовољавајуће узорке (они који не садрже 5 група са по најмање 10 фоликуларних ћелија); 2. Бенигне лезије; 3. Атипичне неодређеног значаја (вероватно бенигно); 4. Фоликуларне лезије; 5. Атипичне суспектне на малигнитет; и 6. Малигне лезије.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- примарне независне узрочне варијабле: CORE биопсије и FNAB
- секундарна независна узрочна варијабла: ултразвучна TIRADS оцена.

Зависне варијабле:

- примарне зависне исходишне варијабле: број неконклузивних налаза и број понављаних биопсија
- секундарна зависна исходишна варијабла: Бетесда цитолошко-патолошка оцена.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Статистичка анализа ће обухватити прорачун величине узорка и статистичку обраду прикупљених података.

Прорачун величине студијског узорка

Студијски узорак је израчунат узимајући величину ефекта 0.5, грешку првог типа α 0.05 и снагу студије од 0.8 коришћењем *Student's t* теста (за два независна узорка),

поређећи групе међу собом (у оба смера) у односу 1 према 1, употребом статистичког програма G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, утврђен је број испитаника према групама и он износи **64** за сваку од група. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student's t* тест за два независна узорка или *Mann-Whitney* тестом) између две групе испитаника, са снагом студије $\geq 80\%$.

2.4.6. Статистичка анализа

Статистичка обрада података вршиће се у програму SPSS (*SPSS Inc. USA*). Сви подаци биће приказани и анализирани адекватним математичко-статистичким методама примереним типу и врсти података. Клиничке и ултразвучне карактеристике биће поређене коришћењем Т теста (за два независна узорка) за континуалне варијабле док ће за анализу категоријских варијабли бити коришћени Хи-квадратни тест (енгл: Chi-square или χ^2 test) или Fisher-ов тест пре „мечовања” док ће након „мечовања” подаци бити анализирани Т тестом када говоримо о континуалним варијаблама или McNemar-овим тестом за категоријске варијабле.

Сензитивност и специфичност, позитивне и негативне предиктивне вредности, као и тачност FNA и CORE биопсија биће израчунате за дијагнозу малигнитета штитасте жлезде (тј. Бетесда дијагностичка категорија I и III), као и за одређивање хируршке индикације, коришћењем једначине у „мечованој” популацији испитаника.

Процент валидних резултата на основу којих је могуће донети закључак за FNA и CORE биопсије биће истражен и поређен са карактеристикама и величином подуса коришћењем Хи-квадратног теста или McNemar-овог теста у „мечованој” популацији. Статистички значајност ће бити сматрана вредност $P < 0.05$. Сви резултати биће приказани графички и у табелама.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Значај овог истраживања је у утврђивању корелација између ултразвучне TIRADS и цитолошке Бетесда класификације са очекиваним смањивањем броја непотребних и понављаних биопсија, као и операција штитасте жлезде. Резултати ове студије треба да покажу да увођење CORE биопсије, као комплементарне методе FNAB, у одређеним случајевима може да смањи број недијагностичких налаза, као и број понављаних FNAB.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Тема докторске дисертације и планирано истраживање су оригинални јер ова студија, као прва која ће бити урађена у нашој земљи, има за циљ да размотри и покаже значај увођења CORE биопсије, уз FNAB, као дијагностичког стандарда у евалуацији подуса штитасте жлезде. Резултати истраживања би могли помоћи у успостављању националних смерница у ултразвучној дијагностици и класификацији подуса штитасте жлезде, пре свега у прецизирању индикација за иницијалне и понављане FNAB и

CORE биопсије.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Др Владан Марковић је рођен 03.03.1975. године у Крагујевцу. Као носилац Вукове дипломе завршио је Основну школу и Прву крагујевачку гимназију, а Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу 2002 године. Након обавезног лекарског стажа и положеног Стручног испита, запошљава се и ради као лекар опште праксе у Здравственом центру Аранђеловац и сеоској амбуланти Цветојевац, Дома здравља Крагујевац. У исто време је волонтирао на Клиници за урологију и нефрологију Клиничког центра Крагујевац до 2006. Специјалистичке студије из радиологије започео је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2006. године, наставља их на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где и полаже специјалистички испит са одличним успехом 2010. године. У Служби за радиолошку дијагностику Универзитетског клиничког центра Крагујевац, у Одсеку за интервенту радиологију радио је од 2010. до 2020. године на пословима неваскуларне интервентне радиологије. Од 2020., бави се Абдоминалном радиологијом на свим радиолошким модалитетима и перкутаном биопсијама.

У току своје стручне каријере, др Владан Марковић се у земљи и иностранству, усавршавао у различитим областима радиолошке дијагностике. Учествовао је на више домаћих и међународних стручно-научних скупова и конгреса као предавач из области неваскуларне интервентне радиологије, ултразвучне дијагностике и методологије биоптирања штитасте жлезде. Објавио је већи број радова у домаћим и међународним часописима.

Студент је треће године Докторских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где од 2021. године као фацилитатор учествује у реализацији наставног процеса на Основним и Интегрисаним академским студијама.

Као први аутор, др Владан Марковић је објавио један рад у целини у часопису категорије М51, који се публикује на једном од водећих страних језика, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

- **Markovic V, Jurisic Skevin A, Grbović V, Simović S, Todorović Ž, Zdravković N, Dimitrijevic J, Zdravkovic-Petrovic N. Respiratory rehabilitation improves quality of life and functionality of covid 19 patients. Experimental and Applied Biomedical Research. 2023; doi: 10.2478/eabr-2023-0002.**

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф.др Радиша Војиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија.

Проф.др Радиша Војиновић испуњава све услове за ментора докторске дисертације у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских

студија на високошколским студијама.

Проф.др Радиша Војиновић поседује стручне и научне квалификације у складу са предметом истраживања и планираним методолошким приступом.

3.1. Компетентност ментора

1. Jovanović JD, Antonijević M, **Vojinović R**, Filipović ND, Marković Z. In silico study of inhibitory capacity of sacubitril/valsartan toward neprilysin and angiotensin receptor. *RSC Adv*, 2022; 12(46): 29719-29726.
2. Zdravkovic ND, Grbovic VM, **Vojinovic RH**, Stolic RV, Zivic JZ, Maksic MM, Zivic ZP, Andjelkovic NV, Zivic MZ, Todorovic ZD. Ascites as First Atypical and Only Clinical Manifestation of De Novo Follicular Lymphoma. *Medicina (Kaunas)*, 2022; 58 (10):1381.
3. Juskovic A, Nikolic M, Ljujic B, Matic A, Zivkovic V, Vucicevic K, Milosavljevic Z, **Vojinovic R**, Jovicic N, Zivanovic S, Milivojevic N, Jakovljevic V, Bolevich S, Miletic Kovacevic M. Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(14):7695.
4. Vulović M, Živanović-Mačuzić I, Balaban-Đurević R, Radunović A, Aksić M, Čolović M, **Vojinović R**. Differences in anthropometric measures of the orbit between Serbian and Roma population of the Central Serbia. *Srp Arh Celok Lek*, 2022. doi: 10.2298/SARH220307057V
5. Arnaut A, Milanovic P, Vasiljevic M, Jovicic N, **Vojinovic R**, Selakovic D, Rosic G. The Shape of Nasopalatine Canal as a Determining Factor in Therapeutic Approach for Orthodontic Teeth Movement-A CBCT Study. *Diagnostics (Basel)*, 2021;11(12):2345.
6. Vasiljevic M, Milanovic P, Jovicic N, Vasovic M, Milovanovic D, **Vojinovic R**, Selakovic D, Rosic G. Morphological and Morphometric Characteristics of Anterior Maxilla Accessory Canals and Relationship with Nasopalatine Canal Type-A CBCT Study. *Diagnostics (Basel)*, 2021;11(8):1510.
7. Dulović D, Rančić N, Božić K, Stamatović R, Mijušković Ž, Pešić J, Kremić Z, **Vojinović R**, Petronijević M. Assessment of enthesitis in patients with psoriasis:relationships with clinical features, screening questionnaires and quality of life – ultrasound study. *Vojnosanit Pregl*, 2020. doi: 10.2298/VSP191014041D.
8. Opancina V, Lukic S, Jankovic S, **Vojinovic R**, Mijailovic M. Risk factors for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Open Med (Wars)*, 2020;15(1):598-604.

4. Научна област дисертације

Медицина.

4.1. Научна област чланова Комисије

- 1. Проф. др Слободанка Митровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патологија, председник;
- 2. Проф. др Јовица Шапоњски**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Радиологија, члан;
- 3. Доц. др Владимир Вукомановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан.

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Владана Марковића имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

Закључак и предлог Комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно истраживачког рада кандидата, Владана Марковића, Комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

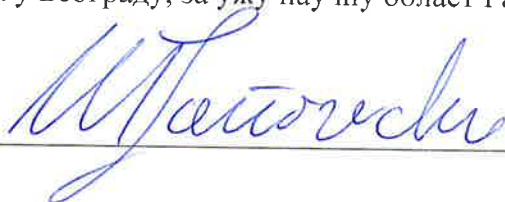
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Владана Марковића под називом: „Компарација перкутаних биопсија штитасте жлезде иглама различите дебљине код неконклузивних налаза у популацији Централне Србије“ и одобри њену израду.

Чланови комисије:

1. Проф. др Слободанка Митровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патологија, председник;



2. Проф. др Јовица Шапоњски, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Радиологија, члан;



3. Доц. др Владимир Вукомановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Нуклеарна медицина, члан.



у Крагујевцу, јули месец, 2023. година