

ОБРАЗАЦ 6

17.06.2024			
Сред	05 6496	Број	Број

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**  
**ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ**  
**УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 20.5.2024. године (број одлуке: IV-03-380/20) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „**Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом**”, кандидата **Светлане Коцић**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор, **Владимир Вукомановић**, доцент за ужу научну област **Нуклеарна медицина и Радиша Војиновић**, ванредни професор за ужу научну област **Радиологија**.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ**

**О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

<b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>
1.1. Наслов докторске дисертације: Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидетекторском компјутеризованом томографијом
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера): Докторска дисертација је написана на 107 страна, цитирано је 248 референци, резултати су представљени кроз 35 табеле, 47 графикона, наведене су 2 једначине и подељена у 7 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија и Закључак. У Уводу је описана етиопатогенеза експанзивних процеса надбубрежних жлезда, класификациони системи и актуелне смернице у дијагностичком-терапијском алгоритму. Постављен је главни циљ и хипотезе истраживања. Главни циљ је да се испитају карактеристике мултидетекторске компјутеризоване томографије (MDCT) у детекцији и карактеризацији експанзивних процеса надбубрежних жлезда. У дијагностичкој процени ових тумора коришћена је и скинтиграфија аналогом соматостатина тирозин3-октреотидом обележеним радиоактивним изотопом $^{99m}\text{Tc}$ ( $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC). У поглављу материјал и методе детаљно је описана методологија истраживања ове клиничко-неинтервентне, ретроспективно-проспективне студије пресека. Истраживање је спроведено у УКЦ Крагујевац, у периоду 2019-2022. године и одобрено од стране Етичког комитета УКЦ Крагујевац, под деловодним бројем 01/22.199, датум 17.06.2022. Резултати истраживања су јасно приказани, и показују статистичку значајност ЦТ параметара у карактеризацији ових промена, као и позитивну корелацију ЦТ са скинтиграфијом, У

Дискусији су детаљно анализирани добијени резултати и компарирани са подацима из литературе. Литература је адекватно одабрана, а референце су усклађене. У Закључцима су потврђене хипотезе студије и формирано закључци.

### 1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):

Предмет истраживања су експанзивни процеси надбубрежних жлезда, њихова прецизна детекција, испитивање морфолошких и динамских карактеристика на мултидетекторској компјутеризованој томографији, као и корелација са сцинтиграфијом туморотропним радиофармацеутиком  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ . Примарни експанзивни процеси надбубрежних жлезда су хетерогена група тумора, што највише произилази из њихове различите ембрионалне и функционалне разноликости, и резултира варијабилном клиничком сликом. Због специфичне локализације и разноликости клиничке слике ови процеси често представљају дијагностички изазов за клиничара. Да би се избегао висок степен лажно негативних налаза, дијагностичке процедуре требају бити доступне и имати високу специфичност и сензитивност. Мултидетекторска компјутеризована томографија са контрастним средством уз примену високо специфичног динамског алгоритма је брза и доступна дијагностичка процедура, која омогућава прецизну локализацију, морфолошку и функцијску евалуацију патолошких промена надбубрежних жлезда. Сцинтиграфија аналогом соматостатина тирозин<sup>3</sup>-октреотидом обележеним радиоактивним изотопом  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ ) има афинитет за туморе који експримирају соматостатинске рецепторе и има високу сензитивност и специфичност и омогућавајући прецизну локализацију експанзивних промена надбубрежних жлезда.

### 1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Хипотезе истраживања :

1. Мултидетекторска компјутеризована томографија са контрастним средством поседује високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда и евалуацији локализације, морфолошких и динамских карактеристика експанзивних промена.

Резултати истраживања динамског протокола уз апликацију једног контрастног средства мултидетекторском компјутеризованом томографијом показују високу сензитивност и специфичност у детекцији, процени локализације, анализе морфолошких и динамских карактеристика и може значајно допринети диференцијацији секреторне активности. Анализом морфолошких параметара је показано да је липидна компонентна значајно чешћа код нефункционалних промена, док су остали морфолошки параметри без значајности у односу на функционалну активност експанзивних промена. Анализом динамских *MDCT* параметара је показано да су вредности параметара апсолутног испирања (*APW*) и релативног испирања (*RPW*) значајни за диференцијацију секреторне активности. У групи кортикалних аденома вредности динамских параметара *APW*, *RPW* и одложене фазе значајни за диференцијацију секреторне активности аденома.

2. Сцинтиграфија са  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације тумора/експанзивних процеса.

Резултати ове докторске дисертације показују да сцинтиграфија са  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације. Семиквантитативна анализа сцинтиграма са  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  има дијагностичку моћ за откривање тумора надбубрежних жлезда као и диференцијацији секреторне активности код кортикалних аденома

3. Постоји корелација између морфолошких и функцијских радиолошких и сцинтиграфских параметара.

Резултати истраживања показују да у групи пацијената са експанзивним променама надбубрежних жлезди постоји статистички значајна позитивна корелација између сцинтиграфије радиофармацеутиком  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  и  $MDCT$ . У групи пацијената са кортикалним аденомима је показана статистички значајна позитивна корелација између сцинтиграфије радиофармацеутиком  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  и  $MDCT$ . Такође, резултати указују да ће вредности динамског параметра  $APW$  на  $MDCT$  значајно корелирати са вредностима  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$  односа на сцинтиграфији.

#### 1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању у оквиру ове докторске дисертације је одговарајући и у потпуности усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Дизајниран је протокол истраживања, које је спроведено током 4 посете пацијената. Клиничка евалуација и радиолошка дијагностика надбубрежних жлезда испитаника спроведена је током прве три посете, а у четвртој је извршена сцинтиграфија. У првој посети код свих пацијената вршена је евалуација свих методолошко дефинисаних критеријума за укључење у студију и разматрани критеријум иа искучење. Након детаљног упознавања пацијената о протоколу истраживања, сваки испитаник, или његов законски заступник је својеручно и својевољно потписао дефинисани образац информисаног пристанка. Рађен је детаљан клинички специјалистички преглед, прикупљени су потребни анамнестички подаци, који укључују демографске, социо-економске, личне и породичне податке о постојању хроничних болести, дисфункцији или експанзивним процесима ендокриних жлезди. Свим пацијентима су рађене прецизно дефинисане хематолошке и биохемијске анализе у Служби за лабораторијску дијагностику УКЦ Крагујевац. У току друге посете рађена је функционална ендокринолошка евалуација, која је подразумевала биохемијску анализу хормона хипофизе и надбубрежних жлезда у Центру за нуклеарну медицину УКЦ Крагујевац. У току треће посете пацијентима је урађена мултидетекторска компјутеризована томографија прецизно дефинисаним протоколом у Служби за радиолошку дијагностику УКЦ Крагујевац. Снимање се обављало на 64–слајсном апарату *Aquilion<sup>TM</sup>* (*Toshiba, Otawara, Japan*) дебљина пресека 0,5мм, са аутоматским системом модулације дозе. Протокол снимања се састојао од 4 фазе: прво се снима нативна фаза без једног контрастног средства, након чега се врши аутоматско апликовање контрастног средства у дози од 1,5мл по килограму телесне масе, брзине апликације од 4ммол/с. Након 25 секунди од апликације контраста врши се снимање артеријске фазе, у 70 секунди венска фаза, а након 15 минута одложена фаза. Анализа добијених снимака се обавља на радној аквизиционој станици (*Vitrea advance, Japan*) и састојала се од прецизне квалитативне и квантитативне анализе морфолошких и динамских параметара у дефинисаном региону од интереса у регији туморске промене надбубрега у свим фазама прегледа. У току четврте посете пацијентима је урађена сцинтиграфија радиофармацеутиком  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  (*Tektrotyd<sup>®</sup> Polatom, Hungary*) у Центру за нуклеарну медицину УКЦ Крагујевац. Сваком пацијенту је иницијално урађена сцинтиграфија целокупног тела, а потом и циљана сцинтиграфија дефинисаног региона. Обрада томографских података рађена је софтверским алатима за реконструкцију (*Syngo-E.cam<sup>TM</sup>*), Добијени подаци су приказани у све три равни (трансверзалној, короналној и сагиталној) у *SPECT* модалитету, а потом је рађена квалитативна и семиквантитативна анализа- Квалитативна анализа добијеног сцинтиграма је дефинисана као позитиван налаз, који подразумева јасну визуелизацију фокалне зоне појачане акумулације радиофармацеутика у региону надбубрежних жлезда, која компаративно треба да буде јачег интензитета од познате физиолошке акумулације у суседним бубрезима или негативан налаз, подразумева одсуство визуелизације фокалне зоне појачане акумулације радиофармацеутика у региону надбубрежних жлезда. Обзиром да квалитативна анализа има једино локализацијску вредност, сви добијени налази су побрађивани даљом семиквантитативном анализом. Семиквантитативна анализа подразумева оцртавање региона од интереса око претходно детектоване фокалне зоне појачане акумулације на добијеним аквизиционим томографским пресецима. Софтверски алати, делови система гама камере (*Syngo-E.cam<sup>TM</sup>, Siemens*), омогућавају да се у региону од интереса прецизно нумерички чита број детектованих импулса по појединачном пикселу добијене дигиталне слике и тиме

омогућавају квантитативну процену акумулације радиофармацеутика у циљном ткиву. У нашем истраживању учињена је подела експанзивних процеса надбубрежних жлезда у зависности од секреторне активности на две групе: секреторна група (коре и сржи) и нефункционална група. Даљом анализом у групи кортикалних аденома извршена је додатна подела на секреторне и нефункционалне аденоме. Контролну групу је представљао контралатерални здрав надбубрег. Свим прикупљеним подацима и добијеним резултатима пацијената ради заштите приватности додељен је персонализован истраживачки број, који је познат једино истраживачу. Сви подаци су анализирани адекватним математичко-статистичким методама, који су усклађени са врстом и типом података. Подаци су приказани у табелама и графиконима уз пропратну дискусију истих.

#### 1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Детаљном анализом докторске дисертације може се закључити да се испуњени сви циљеви истраживања. Извршена је анализа свих морфолошких и динамских ЦТ параметара експанзивних процеса надбубрежних жлезда код сваког испитаника. Добијени резултати показују да ова метода има високу сензитивност и специфичност у детекцији и функционалној карактеризацији експанзивних процеса. Такође урађена је квалитативна и семиквантитативна анализа сцинтиграфије код сваког пацијента. Резултати показују да семиквантитативна анализа сцинтиграма са  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  има дијагностичку моћ за откривање тумора надбубрежних жлезда као и секреторне активности код кортикалних аденома. Урађена је кореалција ове две дијагностичке процедуре и показано је да постоји статистички значајна позитивна корелација између сцинтиграфије радиофармацеутиком  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  и *MDCT*.

#### 1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

1. Мултидетекторска компјутеризована томографија са динамским протоколом уз апликацију контрастног средства има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда. омогућава одређивање локализације, анализу морфолошких, динамских карактеристика и може значајно допринети диференцијацији секреторне активности.
2. Експанзивне промене надбубрежних жлезда свих димензија могу да испоље секреторну активност. Не постоји статистичка значајност димензије промена у односу на функционалност.
3. Облик, маргине и хомогеност структуре експанзивних промена надбубрежних жлезди не показују статистичку значајност у односу на функционалност промена.
4. Липидна компонента је статистички значајно чешћа код нефункционалних промена у односу на секреторне промене. У групи кортикалних аденома присуство липидне компонентне је без статистичке значајности у односу на функционалност.
5. Присуство калцификација, некрозе, цистичне дегенерације и септација у експанзивним променама надбубрежне жлезде немају статистичку значајност у диференцијацији секреторне активности.
6. Анализом динамских *MDCT* параметара у групи испитаника са секреторним експанзивним променама постоји статистичка значајност у вредностима *APW* и *RPW* у односу на нефункционалне промене. На основу добијених резултата може се закључити да су *APW* и *RPW* значајни параметри за диференцијацију секреторне активности.
7. У групи испитаника са секреторним аденомима добијена је статистички значајна разлика у вредностима *APW*, *RPW* и одложене фазе у односу на нефункционалне аденоме. На основу

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

добијених резултата може се закључити да су *APW*, *RPW* и одложена фаза значајни параметри за диференцијацију секреторне активности

8. ROC анализа је показала статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност *APW*, *RPW* и одложене фазе у предикцији секреторне активности кортикалних аденома.

9. ROC анализа је показала статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност *APW* и *RPW* у предикцији величине кортикалних аденома.

10. Сцинтиграфија са  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  има високу сензитивност и специфичност у детекцији експанзивних промена надбубрежних жлезда, и омогућава прецизно одређивање локализације експанзивних процеса. Семиквантитативном анализом сцинтиграма, постоји статистички значајна разлика између групе испитаника са дијагностикованим секреторним аденомом у односу на групу са нефункционалним аденомом. На основу добијених вредности може се закључити да семиквантитативна анализа сцинтиграма са  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  има дијагностичку моћ за откривање тумора надбубрежних жлезда као и секреторне активности код кортикалних аденома

11. ROC анализа је показала статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност вредности  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$  односа у предикцији секреторне активности кортикалних аденома

12. ROC анализа је показала високу статистичку значајност, високу сензитивност и специфичност вредности  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$  односа у предикцији величине кортикалних аденома

13. У групи испитаника са експанзивним променама надбубрежних жлезди постоји статистички значајна позитивна корелација између сцинтиграфије радиофармацеутиком  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  и *MDCT*.

14. У групи испитаника са кортикалним аденомима постоји статистички значајна позитивна корелација између сцинтиграфије радиофармацеутиком  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$  и *MDCT*. Резултати указују да ће вредности *APW* на *MDCT* значајно корелирати са вредностима  $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC T/NT}$  односа на сцинтиграфији.

15. Узимајући у обзир значај правовремененог откривања, прецизне карактеризације и могуће функционалне диференцијације експанзивних промена надбубрежних жлезда, резултати овог истраживања могу се схватити и као прилог стандардном дијагностичком алгоритму.

Рад: 1. Kocic S, Vukomanovic V, Djukic A, Saponjski J, Saponjski D, Aleksic V, Ignjatovic V, Vuleta Nedic K, Markovic V, Vojinovic R. Can MDCT Enhancement Patterns Be Helpful in Differentiating Secretary from Non-Functional Adrenal Adenoma? *Medicina*(Kaunas)2023;60(1):72.doi: 10.3390/medicina60010072. (M22)

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: *multidetector computed tomography*, *scintigraphy*,  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ ), *adrenal glands*, *expansive processes* нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Светлана Коцић под називом „Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидекторском компјутеризованом томографијом “ представља резултат оригиналног научног рада.

Извештај о плагијаризму показао је минималан степен преклапања и то искључиво на местима која су била неопходна, односно, као последица навођења имена институција, афилијација

чланова комисије, методологије која је слична методологији коришћеној у сличним истраживањима, општих стручних имена, фраза и података, као и библиографских података о коришћеној литератури. У свим осталим деловима научно-истраживачког рада није присутна никаква врста плагијаризма, што је и потврдио софтвер за проверу докторске дисертације на плагијаризам. Резултати изложени у докторској дисертацији су објављени у раду који су публикован у часопису M22 категорије. Сходно наведеном, спроведено истраживање представља оригиналан докторски пројекат и резултат је рада докторанта Светлане Коцић.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Примарни експанзивни процеси надбубрежних жлезда се одликују разноликошћу клиничке слике, која произилази из различите ембриолошке и функцијске, хетерогености, као такви представљају велики дијагностички и терапијски изазов. Актуелне смернице, иако добро дизајниране, показују неколико тачки разилажења, а тичу се протокола снимања, радиолошког и клиничког праћења, индикација за биопсију као и дијагностичког и терапијског алгорита промена које нису окарактерисане као бенигне или малигне. Узимајући у обзир наведене тачке разилажења, и растућу прецизности радиолошких модалитета, постоји стварна потреба за прецизнијим наменским радиолошким протоколом снимања. Досадашње студије су анализирале дијагностичке перформансе ЦТ параметара само у циљу диференцијације бенигну од малигну промена. По нашим сазнањима дијагностичка моћ динамских ЦТ параметара у диференцијацији функционалног статуса експанзивних промена надбубрежних жлезда до сада није у потпуности истражена. Резултати нашег истраживања показује велики дијагностички капацитет ЦТ прегледа у прецизнијој идентификацији, још значајније функционалној карактеризацији експанзивних промена. Узимајући у обзир значај правовременог откривања, прецизне карактеризације бенигне од малигну промена, али и веома значајне функционалне диференцијације експанзивних процеса надбубрежних жлезда, резултати овог истраживања могу се схватити и као прилог стандардном дијагностичком алгоритму. Такође могу бити од великог значаја у одлуци о даљем терапијском протоколу, што још више доприноси смањењу будућих компликација, ефикаснијем лечењу и бољем планирању здравствених ресурса.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Завршена докторска дисертација кандидата Светлана Коцић под називом „Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидекторском компјутеризованом томографијом”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације. Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану ове докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актима Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Радиолошке карактеристике експанзивних процеса надбубрежних жлезда мултидекторском компјутеризованом томографијом”, кандидата **Светлане Коцић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

**Чланови комисије:**

  
Весна Игњатовић, доцент

Факултет медицинских наука у Крагујевцу  
Ужа научна област Нуклеарна медицина

**Председник комисије**

  
Јовица Шапоњски, ванредни професор

Медицински факултет Универзитета у Београду  
Ужа научна област радиологија

**Члан комисије**

  
Тања Миличић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Београду  
Ужа научна област интерна медицина

**Члан комисије**