

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

EKSPRESIJA MOLEKULARNIH MARKERA U CITOLOŠKOM UZORKU ŠTITASTE ŽLEZDE U IDENTIFIKACIJI PRIRODE NODOZNE STRUME

Kandidat: Dr Gordana Dželetović mr sci med

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 06.10.2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije "Ekspresija molekularnih markera u citološkom uzorku štitaste žlezde u identifikaciji prirode nodozne strume" kandidata dr Gordane Dželetović, u sastavu:

1. Prof.dr Miloš Žarković
2. Prof.dr Svetislav Tatić
3. Prof.dr Milka Drezgić, profesor u penziji

Mentor: Prof.dr Božo Trbojević

Komentor:

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Dr Gordana Dželetović (r.Lukić) rođena je u Prištini 1970g. Medicinski fakultet u Prištini upisala je školske 88/89.god a diplomirala 1994 god. Od tada zaposlena na Internoj klinici –KBC Priština, na odeljenju Endokrinologije kao klinički lekar. Nakon položenog državnog ispita 1996 godine upisuje specijalističke studije iz interne medicine i posle diplomске studije na Medicinskom fakultetu u Prištini. Nakon završene specijalizacije iz interne medicine 2001 godine prelazi na Interno odeljenje ZC „Sveti Luka“ u Smederevu. Na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisuje subspecijalističke studije iz Endokrinologije školske 2002/2003 godine. Rad uže specijalizacije pod naslovom „PRIMENA METFORMINA U TERAPIJI SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA“ odbranila je 2006-te godine. Magistarski rad pod nazivom „ODNOS NIVOVA ANTITIROIDNIH ANTITELA I KLINIČKE KARAKTERISTIKE HAŠIMOTO TIROIDITISA“ odbranila je 2010-te godine na Medicinskom fakultetu u Prištini. Od avgusta 2008-me godine zaposlena na Internom odeljenju Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“ OJ Novi Sad kao internista-endokrinolog.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (Endokrinologija)

2. PREDMET RADA:

Ovo istraživanje zasnovano je na činjenici da se poslednjih godina pokazalo da nodozno izmenjena štitasta žlezda može da poveća rizik za malignu alteraciju. Razlikovanje benignog od malignog nodusa je veoma teško, pa je i donošenje odluke o hirurškom lečenju često kontraverzno zbog veoma niske specifičnosti i senzitivnosti dijagnostičkih postupaka, pri čemu određivanje molekulskih markera imunocitohemijom postaje aktuelno i poboljšava kvalitet citološke dijagnostike suspektne ili maligno transformisanih tireocita. Većina tiroidnih nodusa je benigna i obuhvata koloidne lezije, degeneracijske ciste, folikulske adenome i nodozne tiroiditise, pri čemu najveći rizik za malignu prirodu nalazimo u populaciji mladih ispod 20 godina i starijih od 60 godina. Nodozno izmenjena štitasta žlezda često je udružena sa poremećajem gutanja, osećajem stezanja u prednjem delu vrata, promuklošću i često poremećajem funkcije štitaste žlezde. Određivanje molekularnih markera rezultovaće smanjenju broja netačnih ili neadekvatnih citoloških analiza, tj. neodređenih nalaza aspirata ili seruma pacijenta, i pomoći pravovremenoj dijagnostici i lečenju nodozno izmenjene štitaste žlezde.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

Primarni ciljevi ovog istraživanja su sledeći :

1. Odrediti učestalost lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza u citološkoj dijagnostici aspiracione biopsije štitaste žlezde, primenom različitih markera
2. Uporediti dijagnostički kvalitet novih markera i standardnih dijagnostičkih postupaka
3. Odrediti optimalni marker ili kombinaciju markera za preoperativnu dijagnostiku, dobro diferentovanog karcinoma štitaste žlezde.

4. METODE ISTRAŽIVANJA

1.Klinička studija predviđa prospektivno praćenje ispitanika kod kojih je utvrđena nodozno izmenjena štitasta žlezda na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KC Srbije u Beogradu, u periodu od januara 2012 do januara 2014 godine.Studijom će biti obuhvaćeno 300 pacijenata.

2.U studiji će biti uključeni pacijenti koji pored nodozne strume imaju poremećaj tiroidne funkcije i diferentovani tiroidni karcinom.

3.Svim ispitanicima biće određen tiroidni status, trijodtironin (T3), tiroksin (T4), tireostimulirajući hormon (TSH), antitela na tiroidnu peroksidazu (anti TPO ab), antitela na tireoglobulin (anti Tg ab), tireoglobulin (Tg), i kalcitonin .

4.Svim ispitanicima radiće se UZ žitaste žlezde u sedećem stavu sa glavom zabačenom unazad pri čemu se postiže maksimalna ekstenzija vrata i u ležećem položaju, linearnom sondom viših frekvencija, tj od 7,5 MHz uz upotrebu kontaktnog gela i položajem sonde u poprečnom, uzdužnom i kosom položaju. Pregled započinje poprečnim presekom srednjeg dela vrata gde kao vodič služi vazduh u traheji oko koje se simetrično u polje i dubinu, prostiru režnjevi štitaste žlezde, gde se nizom sukcesivnih kosih preseka kranio-kaudalno ispituje žlezda u celini. Dopunsko ispitivanje se obavlja uzdužnim i kosim presecima medio-lateralno od traheje do zajedničke karotidne arterije. Nakon ispitivanja u real-time, uradiće se color Doppler Flow Imaging –a(CDFI). Pregled se obavlja na isti način kao što je prethodno opisan ultrazvučni pregled.

5.Svim ispitanicima radiće se aspiraciona punkcija štitaste žlezde tankom iglom (FNA-fine needle aspiration) pod kontrolom ultrazvuka u ležećem položaju nakon urađene uobičajene dezinfekcije kože vrata (benzin, alkohol, jod), a zatim punkciju izvoditi tankom iglom širine 0,7mm (22G) i dužine 3 cm, a pritom aspiracija obaviti brizgalicom od 20mm. Sonolucetno sredstvo će se staviti u kontejner od lateksa kako bi se obezbedila aseptičnost postupka.

6.Nakon asipacione punkcije praviće se preparat razmazom po predmetnom staklu, nakon sušenja na vazduhu, u laboratoriji preparati će se bojiti Mej Grinvlad Gimza metodom(MGG).

7. Imunohistohemijom odrediće se molekularni markeri u citološkom aspiratu štitaste žlezde i to HBME-1 (Hector Battifore mezotelial 1), galektin 3 i citokeratin 19. Nakon demaskiranja epitopa, kao primarna antitela koristiće se komercijalna monoklonska mišija antihumana antitela galektin 3, Hector Battifore mesotelial 1(HBME-1) i citokeratin 19.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Tiroidni nodusi su česti i mogu se naći u skoro svakom tiroidnom oboljenju. Većina tiroidnih nodusa su benigni i obuhvataju koloidne lezije, degeneracijske ciste, folikulske adenome i nodozne tiroiditise. Tiroidni nodusi predstavljaju čest klinički problem koji postaje još aktuelniji sa porastom prevalencije diferentovanog tiroidnog karcinoma. Palpabilni nodusi su česti u kliničkoj praksi i nalaze se u 4%-7% opšte populacije sa tendencijom porasta incidence u starijih. Najveći rizik za malignu prirodu nalazimo u populaciji mladih ispod 20 godina i starijih od 60 godina. Zračenje, stimulacija tireotropinom i onkogeni se dovode u vezu sa lezijom, ali uzrok nastanka prirode nodusa još nije rasvetljen. Pored palpatornog nalaza u dijagnostici se koristi ultrazvuk štitaste žlezde i scintigrafija, ali se prednost daje punkciji nodusa. Ispitivanje tiroidnog nodusa punkcijom štitaste žlezde tankom iglom (FNA-fine needle aspiration) i citopatološki pregled dobijenog aspirata primenjuju se unazad 60 godina. Oko 30% analiza aspirata ne daje nepobitan dokaz o prirodi lezije i rezultati se klasifikuju kao neodređeni, pri čemu je mogućnost diferentovanja maligne od benigne lezije otežana obzirom da nedostaju podaci za diferentovanje kapsule i vezu sa krvnim sudovima, što je moguće samo u histološkoj pripremi. Uobičajeno se smatra da podaci iz istorije bolesti, ili tokom pregleda koji ukazuje na zloćudnu prirodu nodusa, iako korisni retko se zapažaju, (promuklost, fiksiranost čvora za okolne organe na vratu).

Uzrast pacijenta u vreme pojave nodusa izgleda da može da menja stepen opasnosti od zloćudne prirode čvora. Posebno mlađi uzrast (18-25 godina) povećava relativnu opasnost da je čvor kancerogen za oko 1,5-2 puta.

Pol pacijenta takođe može da bude od značaja u proceni verovatnoće za malignu prirodu nodusa. Muški bolesnici sa čvorom u štitastoj žlezdi uobičajeno pokazuju 1.5-2 puta veću opasnost od karcinoma u poređenju sa ženama pacijentima. Razlog za to je i dalje nejasan i najčešće je nezavisan od uzrasta bolesnika.

Veličina nodusa nije od značaja za opasnost karcinoma, jer je veliki broj analiza dokazao prisustvo benignih i malignih lezija bez razlike u veličini nodusa.

Konzistencija nodusa je jedan od bitnijih faktora u proceni nodozne promene. Veoma tvrd i fiksiran nodus ima veći stepen rizika za malignu prirodu, međutim i benigni nodusi mogu biti veoma čvrsti ako su kalcifikovani. Neki papilarni karcinomi su cistični, a neki folikularni karcinomi postaju meki zbog krvarenja u malignom tkivu.

Prisustvo disfagije, disfonije, dispneje, promuklosti i kašlja ukazuje na malignu prirodu nodusa, ali se ovi simptomi mogu javiti i kod polinodozne strume i kod velikih benignih nodusa.

Cervikalna adenopatija uz prisustvo tiroidnog nodusa povećava stepen sumnje na prisustvo karcinoma. Pacijenti mogu imati cervikalnu limfadenopatiju bez palpabilnih tiroidnih nodusa, ali intraoperativno se detektuje mikropapilarni tiroidni karcinom.

Prvi objavljeni rezultati citopatoloških pregleda aspirata dobijenih punkcijom štitaste žlezde potiču još iz 1948 godine. Pored pouzdanih i jednostavnih postupaka punkcije štitaste žlezde (FNAC), postoje i ograničenja koja se ogledaju u nemogućnosti razlikovanja nodusa u hipercelularnoj strumi od benignih i malignih neoplazmi folikularnih ćelija. Zbog značajnog broja suspektih dijagnoza bolesnici se upućuju na operaciju koja će dati definitivnu dijagnozu prirode lezije.

Samom preoperativnom identifikacijom molekularnih markera, nakon aspiracione biopsije isključuje se ili potvrđuje postojanje tiroidnog karcinoma, obzirom da je poslednje dve decenije utrostručen broj tiroidnih karcinoma. Orlandi i saradnici u ponovljenim punkcijama nalaze saglasnost sa prvobitnom citopunkcijskom dijagnozom u 91 do 100% slučajeva. Hamburger saopštava da ponovljena punkcija potvrđuje prvu citološku dijagnozu u 91% slučajeva i zaključuje da validnost ponovnog nalaza opravdava upućivanje na hiruršku intervenciju.

OČEKIVANI REZULTATI:

Izmenjena građa štitaste žlezde predstavlja dijagnostički problem onda kada analizom citopunkcije ne možemo dobiti dijagnostički rezultat na osnovu koga se možemo sa sigurnošću odlučiti za dalje praćenje nodozno izmenjene štitaste žlezde, pri čemu je neophodno razmotriti dodatne dijagnostičke procedure kako bi se pružilo pravovremeno lečenje i izbegle moguće komplikacije. Ukoliko se dokaže da rezultati dobijeni ovim istraživanjem, tj. određivanje molekularnih markera u citološkom aspiratu nodozno izmenjene štitaste žlezde budu validni i poboljšaju kvalitet lečenja u smislu pravovremenog pristupa operativnom lečenju kod rane detekcije tiroidnog karcinoma, promenili bi se stavovi o dodatnim dijagnostičkim procedurama tokom aspiracione punkcije štitaste žlezde. Imunocitohemijske analize radile bi se kod svih pacijenata kod kojih nalaz aspiracione punkcije nije dijagnostički.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije "EKSPRESIJA MOLEKULARNIH MARKERA U CITOLOŠKOM UZORKU ŠTITASTE ŽLEZDE U IDENTIFIKACIJI PRIRODE NODOZNE STRUME" kandidata dr Gordane Dželetović značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na savremenije načine dijagnostike, prognozu i dalje lečenje nodozno izmenjene štitaste žlezde. Pored anamneze, kliničkog pregleda, određivanja tiroidnog statusa, ultrazvučnog pregleda štitaste žlezde, punkcija tiroidnih nodusa je od izuzetnog značaja, jer predstavlja značajan korak u evaluaciji tiroidnog nodusa, a određivanje molekularnih markera u citološkom aspiratu tiroidnog nodusa pouzdan pokazatelj patološke transformacije tiroidnih ćelija. Imunocitohemijski nalaz razlučiće sve postojeće dileme u smislu daljeg praćenja nodozno izmenjene štitaste žlezde ili upućivanja na hiruško lečenje. Uvođenje određivanja molekularnih markera u nodozno izmenjenoj štitastoj žlezdi smanjiće broj nedijagnostičkih nalaza citopunkcije, a samim tim poboljšati kvalitet dijagnostike i lečenja poremećene građe štitaste žlezde. To bi bio značajan pomak u prevenciji komplikacija tiroidnih maligniteta. Na ovaj način, pored naučnog istraživanja ovaj rad ima i veliki praktični, tj. klinički značaj, te na dalji tok oboljenja možemo delovati smanjenjem incidence maligne alteracije nodusa štitaste žlezde i mogućih komplikacija.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Gordane Dželetović, ali i mentora, prof. dr Boža Trbojevića, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijala, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Gordani Dželetović odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 05.12. 2011. godine

1. Prof. dr Miloš Žarković

2. Prof. dr Svetislav Tatić

3. Prof. dr Milka Drezgić