

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana V. Koljević Marković

**NOVI METOD ZA KVANTITATIVNU
PROCENU PROMENA U
PARAŠTITASTOJ ŽLEZDI U
PRIMARNOM HIPERPARATIROIDIZMU
DINAMSKOM SCINTIGRAFIJOM SA DVA
RADIOFARMAKA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ana V. Koljević Marković

**NEW METHOD FOR QUANTITATIVE
ASSESSMENT OF PARATHYROID
LESIONS IN PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM BY DYNAMIC
DUAL TRACER SCINTIGRAPHIC
INVESTIGATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor:

Prof. dr Vera Artiko, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Prof. dr Dragana Šobić Šaranović, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

Prof. dr Radan Džodić, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

Prof. dr Dejan Popović, dopisni član SANU,

Univerzitet u Beogradu – Elektrotehnički fakultet

Datum odbrane: _____ 2015.

Ovaj rad posvećujem pacijentima i zahvaljujem im se na veri, poverenju i saradnji.

ZAHVALNICA

Prvo želim da se zahvalim svojoj porodici na ljubavi kojom su me podržali. Sa ponosom mogu da kažem da moja ćerka nije bila uskraćena za prisustvo i aktivno učešće njene mame u svakodnevnom životu: svaki dan provodile smo bar dva sata u parku na Kalemegdanu sa društvom iz vrtića. Baš tu, sa decom, u prirodi, polako su mi se u glavi slagale načini realizacije. Svako veče se završavalo čitanjem priča i razgovorom. Raditi i imati porodicu je za mene najveća sreća. Ali, ni toliko ne bih uspela da nije bilo moje majke Miroslave Koljević. Majka mi je usadila mišljenje da mogu od svog života da učinim ono što ja hoću, isključivo svojim radom, prenela mi je malo njenog smisla za matematiku i neprekidno mi je pomagala. Takođe se zahvaljujem svom suprugu Miloradu Markoviću, neustrašivom oficiru, pilotu, profesoru fizičke kulture, specijalcu antiterorizma, vrsnom matematičaru, međunarodnom instrukturu i aktivnom ronocu, vodiču speleologu i još mnogo drugih stvari- na poštovanju koje mi je pružio i ujedno, mu se izvinjavam, što ga nisam uvek pratila, kada je on to želeo.

Kao drugo želim da se zahvalim mojim divnim kolegama sa odeljenja za nuklearnu medicinu- dobrim ljudima koji nesebično, humano i profesionalno obavljaju rad sa onkološkim pacijentima: primarijusu Slobodanu Tasiću, doktoru Četku Peroviću, glavnom tehničaru Draganu Kragoviću, višim tehničarima: Dragoslavu Dimitrijeviću, Jovanović Milji, Jelači Snežani i Emiliji Stanković, kao i Nataši Cvetković i fizikohemičarki Snežani Tarabić. Zahvaljujem im se na divnom kolegijalnom ponašanju, neposrednom pomoći u kliničkim ispitivanjima, razumevanju i ohrabrivanju. Veoma se ponosim ovim kolegama. Njihova angažovanost prevazilazi potrebe samo rutinskog posla i svako od njih je posvećen umetnosti i lepoti nuklearne medicine. Uprkos teškim vremenima u kojima živimo njihova kultura i dostojanstveno ponašanje mnogim pacijentima vratili su poštovanje za našu struku.

Izvanrednu zahvalnost dugujem budućoj docentkinji katedre za signale elektrotehničkog fakulteta dr Milici Janković. Moja je velika sreća da smo zajedno sarađivale jer delimo istu strast prema naučnom istraživanju koje hranu dušu, a bavimo se oblastima koje su veoma različite. Naše različitosti su uz obostranu toleranciju i poštovanje doprinele izgrađivanju uspešne saradnje i jednog divnog prijateljstva. Veliku zahvalnost za pažnju, strpljenje i korekcije dugujem profesorki nuklearne medicine i emeritusu Madam Angelika Bishof Delaloya iz bolnice CHUV Laussane, Švajcarska. Zahvaljujem se profesoru dr Dejanu Popović, što mi je ukazao poverenje te iz svog domena omogućio razvoj interpretacije signala i praktičnu primenu u kliničkoj nuklearnoj medicini. Zahvaljujem se profesoru Milovanu Matoviću na dobronamernim kritikama koje su dale pravo usmerenje, na samom početku razvoja ideje o

novom softveru. Zahvaljujem se kolegama radiologu doktorki V. Vuković i fizičarki M. Mihajlović, na pomoći u odabiru primera za ilustraciju teze. Zahvaljujem se observerima metode Submarine: primarijusu dr Zeljki Aleksić i dr Mirjani Milićević, Zdravstveni centar Zaječar, Srbija, dr. Ljiljani Bojić, Klinički centar Crne Gore, Podgorica. Zahvaljujem se mr Veri Miler-Jerković na izvanrednoj analizi iz medicinske statistike.

Želela bih da iskažem svoje poštovanje i zahvalnost mojim učiteljima i profesorima nuklearne medicine profesorkama Veri Artiko Petrović, Dragani Šobić Šaranović i docentu Nebojši Petroviću. Oni za mene predstavljaju istinsku inspiraciju, da jedino zalaganje, rad i posvećenost donose rezultate, čija se vrednost priznaje i van granica naše zemlje. I na kraju se zahvaljujem na poverenju i izražavam duboko poštovanje profesoru dr Radanu Džodiću koji pleni svojom neverovatnom energijom, upornošću, radom, strogošću ali i otvorenosti za prihvatanje kreativnosti.

Istraživanje prikazano u ovoj disertaciji je realizovano u saradnji sa Elektrotehničkim Fakultetom u Beogradu, katedrom za signale. Ovaj doktorat je naučni dokaz inicijalne teze koja se razvila u toku neposrednog kliničkog rada. Možda ću biti u prilici da realizujem i neke druge ideje koje su takođe nastale iz svakodnevnice rutine. Za oblast dijagnoze paratiroidnih lezija u vrhunskim naučnim časopisima neophodan uslov je SPECT/CT ispitivanje ili PET/CT sa J 124. U našoj zemlji ove tehnike se ne rade, jer SPECT/CT aparat ne postoji kao ni pozitronski radiofarmak J 124. Nema sumnje, da imamo za nijansu bolje uslove da bi publikovali u najboljim svetskim časopisima. Nuklearna medicina implementira nanotehnologiju i tehniku informacionih sistema, čiji je nagli razvoj obeležio 20. vek. Za nas "nuklearce" se podrazumeva da moramo da pratimo novitete u struci koja se dinamično menja svake godine, da bi ostali dobri dijagnostičari i klinički lekari. Mnogo je teže biti dobar doktor u praksi, nego objaviti naučni rad. Da li će ovaj rad nešto promeniti, vreme će pokazati. U svakom slučaju nastao je novi software, kao i niz radova, i tri doktorata u srodnim oblastima medicine, elektrotehnike i statistike.

Problematika ove teze odnosi se na bolest koja je teška za dijagnozu čak i kada postoje neprijatne, unapredovale komplikacije. Da bi se rešenje problema realizovalo, trebalo je prevazići finansijsku ograničenost uslova u kojima radimo i povezati se sa drugima. Otuda je moj lični dobitak višestruk, jer sam provela mnogo prijatnih trenutaka tokom rada i stekla nove saradnike i prijatelje.

NOVI METOD ZA KVANTITATIVNU PROCENU PROMENA U PARAŠTITASTOJ ŽLEZDI U PRIMARNOM HIPERPARATIROIDIZMU DINAMSKOM SCINTIGRAFIJOM SA DVA RADIOFARMAKA

Rezime:

Cilj: Cilj ovog istraživanja je bio razvijanje metoda za kvantifikaciju paratiroidnog adenoma u scintigrafskom ispitivanju sa dva radiofarmaka.

Pacijenti i metode: Ispitivanu grupu su činila ukupno 78 pacijenata starosti 58(19-80) godina, operisanih zbog povišenih vrednosti paratiroidnog hormona (PTH) mediane 125(70-658)pg/ml u sklopu primarnog hiperparatiroidizma (PHPT). Prema protokolu Evropske Asocijacije za Nuklearnu Medicinu (2009.) preoperativna scintigrafsko ispitivanje obavljeno je korišćenjem dva radiofarmaka: ^{99m}Tc -pertehnetata i ^{99m}Tc -MIBI. Ispitivanje se odvijalo u dve faze: rana faza dinamskog snimanja i kasna faza-odloženi statički snimci vrata i medijastinuma u odgovarajućim kosim položajima prema ultrazvučnom nalazu paratiroidnog adenoma. Prilikom interpretacije nalaza koristili smo standardnu obradu: subtrakcija i vizualna interpretacija svih pojedinačnih snimaka. Za dopunsku interpretaciju razvili smo softver za obradu dinamske faze u kome se postavlja mreža željene veličine sa regionima po izboru $\text{ROI} \geq 6\text{mm}$ (ova solucija nije postojala u komercijalnom softveru) da bi mogli da analiziramo promene nivoa opadanja radioaktivnosti u tkivu tiroidne i paratiroidnih žlezda. Ovaj softver je dizajniran u Labview programu i nazvali smo ga Podmornica.

Histopatološka ispitivanja su kod 53/78 pacijenata potvrdili PHPT, dok je kod ostalih 25/78 pacijenata operisana nodозна tiroidna žlezda. U našoj grupi se pokazao visok procenat maligne bolesti štitaste žlezde 15/78 (19%) pacijenata. PHPT grupa (53 pacijenata) se sastojala od: 44 pacijenata sa solitarnim paratiroidnim adenomom (PTA), 8 pacijenata sa hiperplazijom i jedan pacijent sa paratiroidnim karcinomom. Mediana makroskopskog volumena PTA je bila 796 (15-6125) mm^3 . Udružene bolesti PHPT i nodularna tiroidna žlezda bile su prisutne kod 36/53 pacijenata, a među njima je 8 pacijenata imalo karcinom tiroidne žlezde.

Rezultati: PHPT se prezentovao tipičnim oblikom kasnog pika na krivama opadanja radioaktivnosti sa srednjim vremenom početka pika u 15.(10-25) minutu, srednjom

vrednosti amplitude $19 (\pm 5)\%$ iznad krive tiroidna žlezde i trajanjem 6(4-9) min, dozvoljavajući na ovaj način da PTA izroni na videlo (kao podmornica), nezavisno od tiroidnih lezija. Preuzimanje radiofarmaka paratiroidnih adenoma iznosilo je u trenutku maksimuma $1.35 (\pm 0.21)\%$ u odnosu na normalno tiroidno tkivo.

Rezultati analize vreme/aktivnost/krive (TAC) u normalnom tkivu tiroide, benignih nodusa i malignih lezija pokazali su opadajuće eksponencijalne krive. Analiza nagiba TACs u tiroidnom tkivu, tiroidnim benignim i malignim lezijama (linearizovana i fitovana r kvadratom) pokazala je ekvivokalne nalaze sa negativnim nagibom - 0.04.

Lažno pozitivni i lažno negativni nastali su kod udruženih tiroidnih nodusa i PHPT.

Podmornica analiza je pokazala bolju senzitivnost i specifičnost u detekciji malih lezija, u hiperplazijama, i konkomitatnoj nodularnoj bolesti štitaste žlezde.

Zaključak: Primena naše nove Podmornica analize potvrdila je prisustvo tipičnog PHPT nalaza što se pokazalo efikasnim u grupi potencijalnih promašaja standardne interpretacije, povećavajući senzitivnost i specifičnost standardnog algoritma. Produžena MIBI akumulacija je bila prisutna i kod benignih i kod malignih nodusa tiroide sa indntičnim nagibom TAC. To je omogućilo detekciju paratiroidnih promena nezavisno od tiroidne žlezde.

Ključne reči: Paratiroidni , Adenom, MIBI, Vreme/aktivnot/krive, Podmornica

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: nuklearna medicina

UDK

broj:

NEW METHOD FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF PARATHYROID LESIONS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM BY DYNAMIC DUAL TRACER SCINTIGRAPHIC INVESTIGATION

Abstract:

Objective The aim was quantitative assessment of parathyroid adenoma (PTA) uptake in dual tracer dynamic scintigraphy.

Methods In 78 patients median age 58 (19-80) years, surgically treated for primary hyperparathyroidism (PHPT), with parathyroid hormone (PTH) median 125(70-658)pg/ml we performed preoperative parathyroid scintigraphy. According to EANM guidelines we applied subtraction and double phase protocol (2009.) using two tracers: ^{99m}Tc -pertechnetate and ^{99m}Tc - MIBI. In addition to standard subtraction processing and visual interpretation of delayed MIBI planar images of neck and mediastinum in oblique sections (positions according to ultrasound PTA localisation), we developed *Submarine* processing software that enables selecting custom regions grid sizes $\geq 6\text{mm}$ (as this solution was not present in commercial software) to follow time activity curve changes in thyroid tissue and PTA. This software was designed in Labview environment and we named it Submarine.

Histopathology in 53/78pts revealed PHPT and 25/78pts thyroid nodular disease only, thyroid malignancy occurred in total of 15/78 (19%)pts. PHPT group included: 44 solitary PTA, 8 pts with hyperplasia and one parathyroid carcinoma. The median macroscopic volume of PTA was 796 (15-6125) mm^3 . Concomitant PHPT and thyroid nodular disease occurred in 36/53pts, among them 8pts had thyroid malignancies.

Results PTA showed typical pattern of late peak on time activity curves characterized by: median start time on 15. (10-25) min, the peak amplitude mean 19 (± 5)% above thyroid declining washout curve and duration of peak 6 (4-10) min, allowing parathyroid adenoma to “emerge” like *submarine*, independent from thyroid tissue and lesions. The ratio of PTA-to-normal thyroid uptake at peak maximum was 1.35 (± 0.21). The thyroid TACs results: normal, benign nodular and malignancy were all presented by declining exponential curves. The slope analysis of TACs in normal thyroid tissue, thyroid benign and malignant lesions (linear fitted logarithm of TAC) showed no difference (the same negative slope: -0.04).

False positive/negative results occurred in patients with concomitant thyroid nodular disease and PHPT.

Submarine processing was sensitive in detection of small lesions, in hyperplasia and concomitant thyroid nodular disease.

Conclusions The novel Submarine processing confirmed specific PHPT pattern and was effective in the group with potential pitfalls of standard interpretation, increasing sensitivity and specificity of standard processing subtraction algorithm. Prolonged MIBI accumulation was present in malignant as well as benign thyroid nodules with identical TAC slope. This fact enabled the detection of parathyroid lesions independently from thyroid gland.

Keywords: Parathyroid – Adenoma – MIBI – Time activity curves – Submarine

Scientific area: medicine

Specific scientific area: nuclear medicine

UDK number:

SADRŽAJ

1. Uvod	18
1.1. Uvod o primarnom hiperparatiroidizmu	18
1.1.1. Epidemiologija	18
1.1.2. Embriologija, anatomija i fiziologija	20
1.1.3. Histologija i patohistologija	21
1.1.4. Etiologija, patofiziologija i onkogeneza	21
1.1.5. Klinička slika primarnog hiperparatiroidizma	23
1.1.6. Klinička slika paratiroidnog karcinoma	24
1.1.7. Dijagnoza primarnog hiperparatiroidizma	25
1.1.7.1. Laboratorijska dijagnostika	25
1.1.7.2. Konvencionalna dijagnostika	25
1.1.7.3. Diferencijalna dijagnoza	26
1.1.8. Konzervativno lečenje	27
1.1.9. Hirurško lečenje: indikacije, eksploracija i histopatološko ispitivanje	27
1.2. Uloga dijagnostike u lokalizacija hiperfunkcijskog paratiroidnog tkiva	29
1.2.1. Ultrasonografski pregled vrata	29
1.2.2. 4D CT, SPECT/CT i DCE-MRI	30
1.2.3. Scintigrafija paraštitastih žlezda u primarnom hiperparatiroidizmu	30
1.2.3.1. Radiofarmaci za scintigrafije paratiroidnih adenoma	32
1.2.3.2. Protokoli scintigrafskog ispitivanja: Vodič Evropskog Udruženja za Nuklearnu Medicinu (EANM) 2009.	35
1.2.3.3. Interpretacija scintigrafskog nalaza u udruženim bolestima štitaste i paraštitastih žlezda	36
1.2.3.4. Kvantitativna obrada snimaka	37
2. Radna hipoteza i ciljevi	37
3. Pacijenti i metode*	38
3.1. Pacijenti	38
3.2. Metode	39
3.2.1. Protokol scintigrafskog ispitivanja	39
3.2.2. Procesiranje podataka konvencionalni pristup	39
3.2.3. Procesiranje podataka softverom Podmornica	40
3.2.4. Interpretacija nalaza	42
3.2.4.1. Subtrakciona analiza i odloženi snimci	42
3.2.4.2. Interfejs i Algoritam – novorazvijeni Podmornica software	43

3.2.5. Novorazvijeni algoritam analize dinamskih krivih	45
3.2.6. Statistika	47
4. Rezultati	48
4.1. Rezultati operativnog lečenja i histopatoloških analiza	48
4.2. Rezultati konvencionalne analize i PTH vrednosti.....	49
4.3. Rezultati Podmornica analize	56
4.3.1. Solitarni paratiroidni adenom	56
4.3.1.1. Tipičan TAC nalaz paratiroidnog adenoma.....	56
4.3.1.2. Parametri TAC paratiroidnog adenoma.....	58
4.3.1.3. Korelacija parametra amplitude pika TAC paratiroidnog adenoma prema veličini i nivou parathormona	59
4.3.2. Paratiroidna hiperplazija.....	59
4.3.3. Paratiroidni karcinom	61
4.3.4. Rezultati analize u tiroidnoj žlezdi, tiroidnim adenomima i karcinomima	64
4.4. Senzitivnost i specifičnost konvencionalne i Podmornice analize kod PHPT ...	66
4.5. Interoperserska reproducibilnost Podmornica analize.....	69
4.6. Rezultati novorazvijenog algoritma u analizi dinamskih krivih.....	69
4.7. Rezultati primene korelacione matrice za vizuelnu interpretaciju dinamskih krivih.....	73
5. Diskusija	74
6. Zaključci	82
7. Literatura	84
8. Objavljeni radovi iz doktorske disertacije	93
BIOGRAFIJA.....	95

SPISAK SKRAĆENICA

Skraćenica	Puni naziv
CT	kompjuterizovana tomografija
DK	dinamska kriva
EANM	Evropsko Udruženje Nuklearne Medicine
MEN	multipla endokrina neoplazija
MIBI	Hexakis (2-methoxy-2-methylpropylisonitrile)
MRI	magnetna rezonanca
nTAC	normalizovana dinamska kriva vreme/radioaktivnost
PET	pozitronska emisiona tomografija
PHPT	primarni hiperparatiroidizam
PT	paratiroidni tumor
PTH	parathormon
PTA	paratiroidni adenom
ROI	region od interesa,
SPECT	Eng. Single Photon Emission Tomography (SPECT)
TAC	kriva vreme/radioaktivnost
HCA	Eng.Hierarchical Cluster Analysis
PCA	Eng. Principal Component Analysis

SPISAK SLIKA

Slika 1. Intraoperativni snimak tiroidnog nodusa i paratiroidnog adenoma (iz arhive hirurga i asistenta dr sci Ivana Markovića)	28
Slika 2. Histopatološki uzorak: a.) Paratiroidni adenom. i b.) Struma adenomatosa glandulae thyroideae. (He –staining 4X. snimak patologadr Gordane Pupiće)	28
Slika 3. Formula ^{99m} Tc-MIBI : Heksakis (2-metoksi-2-metilpropilisonitril) tehnećijum (^{99m} Tc).....	33
Slika 4: Interfejs Podmornice	42
Slika 5. Rezultati Podmornice sa interfejsom mreže i korespondirajućim funkcijama: izabrano je šest ROI (5x5 piksela) sa odgovarajućim normalizovanim vreme/aktivnost krivama (nTAC). Levi gornji paratiroidni adenom prikazan je u grafiku E. Tiroidna opadajuća nTACT je izabrana u desnom lobusu (grafik B). Eksploracija sve četiri tipične lokalizacije paratiroidnih žlezda je pokazala prisustvo još jednog adenoma gornje desne paratiroidne žlezde - grafik A. nTAC – normalizovana vreme/aktivnost kriva, PTA – paratiroidni adenom, ROI – region od interesa, TAC – vreme/aktivnost kriva.....	44
Slika 6.: Primer rezultata scintigrafskog ispitivanja donjeg levog paratiroidnog adenoma pozicioniranog iza nodusa štitaste žlezde. Pacijent (DM) PTH 134 pg/ml, histopatološki volumen PTA 1.62cm ³ A.Subtrakcioni rezultati daju kao rezultat fokus u nodusu levog lobusa, koji je na MIBI skenu jasno izdvojen u odnosu na sken pertpehentatom. B. Kasni MIBI sken prikazuje manji fokus u poređenju sa rezultatom subtrakcije prezentujući donji levi PTA.....	52
Slika 7. Primer analize pojedinačnih dinamskih sekvenci za male PTA u hiperplaziji sa dva PTA:, na levoj donjoj i gornjoj poziciji, udruženih sa polinodozno promenjenom štitastom žlezdom- subtrakcioni snimka ne izdvaja jasno obe lezije dok se na 20 frejmu dinamike mogu uočiti.	53
Slika 8.: Primer scintigrafskih rezultata ispitivanja u lokalizaciji donjeg desnog paratiroidnog adenoma kada je bilo potrebno ponovljeno ispitivanje uz dodatak pehloratnog koraka, za ubrzano ispiranje radiofarmaka iz štitaste žlezde: pozitivan PTA iza nodusa. U pacijenta (SM), PTH 166 pg/ml, verifikovan PTA donji desni veličine 1.875 cm ³ , konvencionalnom metodom rezultira negativnom subtrakcijom a aktivnost u celoj štitastoj žlezdi zaostaje, na odloženim snimcima čak i do 120 minuta. Perhloratno ponovljeno ispitivanje jasno izdvaja na subtrakciji, u 60 min PTA. A.Subtrakcioni rezultat je negativan B.Kasni MIBI sken prikazuje zaostalu aktivnost u tiroidei, sa nepravilnošću donje lateralne ivice desnog lobusa C. Subtrakcioni rezultati ponovljenog ispitivanja uz primenu ubranog “wash out”a (perhloratna modifikacija) pokazuju fokus aktivnosti istmično D.Kasni MIBI sken jasno izdvaja fokus u donjem desnom PTA	54
Slika 9.: Primer lažno negativnog nalaza klasične interpretacije kod pacijenta sa udruženim nodusom tiroide i paratiroidnim adenomom iza nodusa. A.US nalaz nodusa desnog lobusa (29.4 x 27.1mm) B. Subtrakcioni rezultati pokazuju vezivanje MIBIja u lateralnom delu desnog lobusa, pertehnetat negativan C. Kasni MIBI (120.minut) sken vizualizuje celu tiroideu D. Kasni snimak na ponovljenom ispitivanju perhloratom	

rezultira u fokusu koji odgovara nodusu desnog lobusa E. Kasni profilni snimak prikazuje nodus tiroide	55
Slika 10.: Primer konvencionalne i Podmornica analize u hiperplaziji: A.subtrakcioni snimak negativnog rezultata B.Kasni sken prikazuje zaostalu aktivnost u celom lobusu C.Pozitivan nalaz Podmornica analize koji je verifikovana hiperplazija: donji desni PTA (volumen 96 mm ³) i gornji desni PTA (volumen 24 mm ³) intratiroidno lokalizovan....	61
Slika 11.: Scintigrafskio ispitivanje paratiroidnog karcinoma: Subtrakcioni snimak i 18. snimak dinamske akvizicije.....	62
Slika12.: Interfejs Podmornica analize za paratiroidni karcinom sa izdvajanjem lezije leve gornje paratiroidne žlezde.....	62
Slika 13.: Recidivantna bolest paratiroidnog carcinoma daje negativan subtrakcijski nalaz u regionu vrata.....	63
Slika 14.: Scintigram regiona toraksa kod recidivantne bolesti, godinu dana kasnije od prvobitne dijagnoze, sa razvojem metastaza u plućima- ukazuje na zahvaćenost pluća.63	63
Slika 16.: Primer Podmornica analize u konkomitantnih PTA i tiroidnih lezija. A. Papilarni karcinom levog lobusa i donji levi PTA (volume 160 mm ³) sa grafikom Podmornica analize B. C. Podmornica analiza kod pacijenta iz primera 4.1.1. konvencionalne obrade, koja ni sa perhloratnom modifikacijom nije lokalizovala PTA. Crvenom bojom označena je lokacija donjeg desnog PTA kao i njegov TAC, dok je ljubičastom bojom označen tiroidni adenom.....	65
Slika 17.: Primer hiperplazije sa ektopičnim adenomom prikazan je na konvencionalnoj analizi, Podmornica analizi i CT snimku. Tokom hirurške intervencije operisan je desni donji PTA, histopatološki verifikovan (volumen 480 mm ³) ali ektopija levo nije operisana. Posle perioda od 4 godine SPECT i CT su locirali isti ali sada dovoljno uvećan ektopični donji levi PTA (volumen 600mm ³). A. Konvencionalno prvo ispitivanje- pozitivna subtrakcija: donji levi ektopični PTA. B. Odloženi, kasni planarni snimak daje negativan rezultat C., D. i E. Podmornica analiza: dimenzije pojedinačne ROI je 4x4 piksela (6x6mm), prikazan je frejm 15. T/A krive su normalizovane: PTA1- donji desni PTA parametri- start 12 min, trajanje 9 min, amplitude 11.5%, “uptake ratio” pika 1.23; PTA 2- ektopični donji levi PTA: start pika 10 min, trajanje 7 min, amplitude 10.6%, “uptake ratio” pika 1.27 G. Pozitivan SPECT – I H. CT: ektopični levi donji PTA.	69
Slika 18.: Rezultat manuelnog zaokruživanja ROI koje pripadaju PT. (A) 17. frejm dinamskog scintigrama. ROI1 i ROI2 se nalaze na mestima paratiroidnih lezija (obuvataju sve male ROI dimenzija 5x5 piksela koje imaju PT pik sličnih parametara, a u opsegu referentinih vrednosti PT pika (B) Dinamske krive za ROI1 i ROI2.....	70
Slika 19.: Primer primene korelacione matrice sa izborom boje za vizualizaciju paratiroidnog adenoma: (A) 24. frejm dinamske studije paratiroidne žlezde sa obeleženom pozicijom lezije (4x4 piksela, 6x6 mm). (B) Dinamske krive koje odgovaraju označenim ROI.....	74
Slika 20. Primer pacijenta koji je imao operaciju cele štitaste žlezde sa histopatološkim nalazom papilarnog karcinoma. Godinu dana kasnije kliničari su postavili sumnju da li	

je nastao recidiv karcinoma štitaste žlezde. Podmornica analiza omogućila je diferencijalnu dijagnozu- nalaz ide u prilog PTA a isključuje recidiv papilarnog karcinoma 80

SPISAK GRAFIKA

- Grafik 1.** Odnos intaktnog serumskog parathormona i nivoa kalcijuma u pacijenata sa hipoparatiroidizmom, pseudohipoparatiroidizmom, neparatiroidne hipokalcemije, primarnog hiperparatiroidizma i sekundarnog hiperparatiroidizma (sa odobrenjem GJ Stewler (1). 19
- Grafik 2.** Dinamske krive (DK): opadajuća tiroidna DK (ljubičasta boja) i Paratiroidna lezija (PL) kriva sa parametrima u crnoj boji (početak pika [T], trajanje [D], amplituda [A]). Zelena kriva predstavlja odnos PL vs. tiroidea (veći od 100%, tj. >1). 45
- Grafik 3.** Algoritam obrade podataka, DK – dinamska kriva, HCA - eng. Hierarchical Cluster Analysis, PCA - eng. Principal Component Analysis..... 47
- Grafik 4.** Razlika u obliku normalizovanih dinamskih krivih (nDK) u slučaju normalnog tiroidnog tkiva, normalne paratiroidne žlezde i paratiroidne lezije 57
- Grafik 5.** (A) Originalna i cubic spline (balance parameter=0.8) filtrirana dinamska kriva sa označenim pikom od interesa. Parametar T je trenutak početka pika (B) Uveličani segment originalne dinamske krive sa obeleženim parametrima pika: amplituda (A), trajanje (D) i površina (area). nDK – normalizovana dinamska kriva... 57
- Grafik 6.** Zbirni rezultati svih paratiroidnih adenoma: Grafik A-srednje vrednosti ($\pm$ standardna devijacija) prosečna normalizovana vreme/aktivnost kriva (pojedinačne krive su normalizovane svojom maksimalnom vrednošću pika). Grafik B: Histogrami trajanja pika. Grafik C: histogram amplitude pika i grafik D histogram površine pika. 58
- Grafik 7.** Prikaz rezultata poređenja eksponencijalnih TAC linearnim r kvadrat fitovanjem sa parovima prosečnih vrednosti u normalnom tkivu štitaste žlezde, benignim i malignim lezijama, statističkom “cluster” metodom. 64
- Grafik 8.:** Rezultat primene različitih metoda HCA. Kolona 1 pokazuje dendograme za Complete (A), Ward (B), Single (C) Average (D) i Mcquilly (E) metode (odozgo naniže). Kolona 2 prikazuje grafike Hubertovih indeksa (HI) za svaku od metoda klasterizacije. Kolona 3 prikazuje vizuelnu interpretaciju rezultata klasterizacije za svaku od metoda. Dimenzija malih ROI u koloni 3 je 5x5 piksela (1.5x1.5 mm) 71
- Grafik 9.:** Normalizovane dinamske krive za 4 klastera, dobijene Average metodom (nDK, crna boja). Reprezentativne dinamske krive dobijene pomoću PCA za svaki klaster (crvena boja). 72

SPISAK TABELA

Tabela 1. Poređenje performansi standardnih tehnika paratiroidne scintigrafije	31
Tabela 2. Algoritam softvera Podmorince	40
Tabela 3. Histopatološki nalazi pacijenata cele grupe: histopatološki nalazi (PTA-paratiroidni adenom i PTC-paratiroidni karcinom)	49
Tabela 4. Rezultati konvencionalnog scintigrafskog ispitivanja- kombinovana analiza subtrakcija sa kasnim snimcima, pehloratna modifikacija i uporedno odgovarajući nivoi parathomona u pozitivnim/negativnim rezultatima	50
Tabela 5. Konvencionalna analiza (K), konvencionalna analiza sa perhlorat modifikacijom (K + P) i Podmornica analiza- senzitivnost i specifičnost	67
Tabela 6. Scintigrafija vs. histopatologija u PHPT: uporedni pregled konvencionalne i Podmornica analize.....	67
Tabela 7. Primer automatske klasterizacije kod pacijenta sa hiperplazijom: broj glavnih komponenti i odgovarajuće varijanse za Average metod hijerarhijske klasterizacije	73

1.Uvod

Doktorska disertacija „Novi metod za kvantitativnu procenu promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu dinamskom scintigrafijom sa dva radiofarmaka“ je rezultat devetogodišnjeg 2006.-2014. praktičnog i istraživačkog rada na odeljenju nuklearne medicine Instituta za Onkologiju i Radiologiju SR Srbije. Njena realizacija je obavljena u saradnji sa elektroinženjerom Laboratorije za biomedicinsko inženjerstvo i tehnologije na Elektrotehničkom fakultetu u Beogradu kod profesora Dejana Popovića, dopisnog člana SANU. Naučni doprinos ove teze je u najvećoj meri ostvaren od 2012-14., kada je razvijena ova metoda koja obuhvata softverske alate specifične namene i nove statičke algoritme.

1.1. Uvod o primarnom hiperparatiroidizmu

1.1.1. Epidemiologija

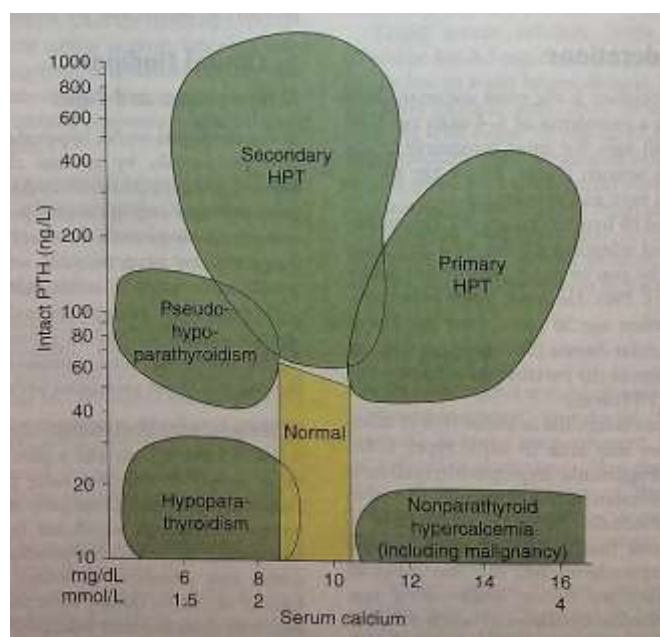
Primarni hiperparatiroidizam (PHPT) je najčešći uzrok hiperkalcemije sa prevalencom 1-4 slučajeva na 1000 ljudi. Smatra se čestom bolesti endokrinog sistema. Javlja se najčešće u u sedmoj deceniji kod žena (74%) s tim što je pre 45. godine prevalenca je ista kod žena i muškaraca (1-5).

PHPT se može javiti kao nasledna bolest u 10% slučajeva kao jedna od manifestacije multiple endokrine neoplazije (MEN). U MEN 1 podtipu, multiglandularni hiperparatiroidizam je obično inicijalna bolest i prisutan je u 90% slučajeva, dok je u MEN 2 manje čest u poređenju s MEN 1, javlja se kao solitani adenoma i blažeg je toka bolesti. Familijarni hiperparatiroidizam se može javiti i van sindroma MEN, i to udružen sa tumorom vilice, što je veoma redak autozomno dominantni poremećaj sa trijasom koji čine hiperparatiroidizam, osifikatni fibrom mandibule/maksile i lezije bubrega (ciste, hamartomi, Wilmsov Tumor) (1,6,7).

Patološke lezije primarnog hiperparatiroidizma (PHPT) mogu biti najčešće solitarni adenomi, ređe multiglandularna bolest (do 15%) i veoma retko karcinom (<1%). Pacijenti sa multiglandularnom bolesti mogu imati dve, tri ili sve četiri adenomatozne žlezde, s tim što je incidenca duplih adenoma 1.9-12% u osoba starijih od 60 godina. (1-4) Ako se javi pre 30.godine života veća je verovatnoća za hiperplaziju (36%incidenca) ili paratiroidni karcinom (5%) (8).Paratiroidni karcinom je najređi tumor endokrinog

sistema, češći je kod pacijenata sa veoma visokim vrednostima kalcemije ($\leq 3.5\text{mmol/l}$) a u momentu dijagnoze obično su već palpabilni i sa trocifrenim vrednostima PTH (detaljnije u poglavlju 1.1.6.) (9)

PHPT se karakteriše povišenom proliferacijom ćelija paratiroidnih žlezda i sekrecijom parathormona (PTH) koja je nezavisna od kalcemije. Grafik 1. predstavlja bolesti koje menjaju odnos nivoa parathormona i kalcijuma u serumu- preuzeto iz knjige Papadakis M.: Current Medical Diagnosis and Treatment. 2014.(1). Poremećaj- hiperkalcemija, se u ekonomski razvijenim zemljama danas otkiva u rutinskim godišnjim kontrolama dok su pacijenti asimptomatski. Simptomatski pacijenti otkrivaju se razvijenim znacima poremećaja kostnog sistema odnosno sumiranim nespecifičnim kliničkim znacima “bones, stones, abdominal groans, psychic moans with fatigue overtones”.(1,10)



Grafik 1. Odnos intaktnog serumskog parathormona i nivoa kalcijuma u pacijenata sa hipoparatiroidizmom, pseudohipoparatiroidizmom, neparatiroidne hiperkalcemije, primarnog hiperparatiroidizma i sekundarnog hiperparatiroidizma (sa odobrenjem GJ Stewler (1).

1.1.2. Embriologija, anatomija i fiziologija

Paraštitaste žlezde se razvijaju počev od 5. nedelje gestacije i obično ih ima četiri. Gornje dve paraštitaste žlezde potiču od dorzalnog dela četvrtog brahijalnog faringealnog nabora, zajedno sa lateralnim lobusima tiroidne žlezde. Spuštaju se posterioriono put gore u odnosu na regiju tiroide a pozicionirane su iza nje. U 40% mogu migrirati posteriorno prema ezofagusu. Donje paraštitaste žlezde se razvijaju od dorzalnog dela trećeg brahijalnog nabora zajedno sa timusom, spuštaju se uz donje polove lobusa štitaste žlezde i njihov definitivni položaj može biti varijabilan.

Lokacija paraštitastih žlezda može biti u kapsuli tiroide, ili izvan nje, mogu biti intratiroidne, u tireotimičnom ligamentu, u timusu ili medijastinumu a ukoliko ne migriraju, zaostaju visoko u vratu uz bazu lobanje, ispod ugla mandibule, ili pak iznad gornjih paratiroidnih žlezda a pored timusa koji nije spušten.

Broj paratiroidnih žlezda može biti veći od četiri (u 5% populacije) i ove dodatne akcesorne žlezde razvijaju se od krila embrionalnih nabora, pa mogu biti locirane u krikoidnoj hrskavici ili u medijastinumu, ali su najčešće u regiji timusa. U retkim slučajevima genetskog sindroma DiGeorge broj paratiroidnih žlezda može biti smanjen ili su odsutne.

Boja i konzistenca paraštitastih žlezda je raznovrsna u zavisnosti od procenta masnih ćelija i celularnosti, a oblik im može biti ovalni, vretenasti, bilobarni ili multilobarni. Veličina žlezda varira od 4mm do 7mm a težine se kreće do 50mg. Odlikuje ih kratka vaskularna peteljka s tim što su obložene masnim tkivom.

Paratiroidne žlezde kontrolišu homeostazu kalcijuma sekretujući paratiroidni hormon (PTH) sa ciljnim delovanjem na kosti, bubreg i creva, kao i na homeostazu fosfata i vitamina D. Metabolički efekti PTH su višestruki: a.- povećanje reapsorpcije kalcijuma u distalnim tubulima bubrega, b.- urinarna ekskrecija fosfata kroz inhibiciju natrijumfosfat kotransportera NPT2a, c.- stimulacija aktivnosti hidroksilaze i sintezu aktivne forme vitamina D (1,25-dihidroholekalciferola koji se još naziva kalcitrol), d.- povećanje apsorpcije kalcijuma iz gastrointestinalnog trakta kroz stimulaciju produkcije kalcitrola, e.- stimulacija osteoklastne/osteoblastne aktivnost kosti, f.- oslobađanje kalcijuma i fosfata iz kosti u serum. U primarnom hiperparatiroidizmu dejstvo PTH na

ciljne ograne odvija se preko ćelijskih receptora i stimulaciju cikličnog adenozin monofosfata (cAMP) koji se u povišenom nivou nalazi u urinu (9).

1.1.3. Histologija i patohistologija

Paraštitaste žlezde su sačinjene od glavnih i oksifilnih ćelija, s tim što je normalan odnos ćelija prema masnom tkivu 1:1. Hipercelularno paratiroidno tkivo je karakterisano gubljenjem masnih ćelija. U paratiroidnim adenomima je povišen broj glavnih ćelija, koje su uvećane, sa većim jedrom i nejednakih veličina ali inkapsulisane. Svetle ćelije se u povišenom broju javljaju u pojedinačnim uvećanim žlezdama u adenomima i hiperplaziji primarnog hiperparatiroidizma. Nuklearni pleomorfizam je znak za diferencijaciju adenoma od hiperplazije. Ukoliko postoji hiperplazija dve žlezde, mogu biti zahvaćene asimetrično, s tim što žlezda koja nije makroskopski uvećana ima mikroskopske znake endokrine hiperfunkcije. Karcinom se javlja iz parenhimskih ćelija i teško ga je histološki diferencirati u odnosu na adenome. Karcinom paraštitaste žlezde nije inkapsulisan, njegova prosečna veličina je obično veća (do 3 cm) u odnosu na adenome i vrši invaziju okolnih struktura.(10,11)

1.1.4. Etiologija, patofiziologija i onkogeneza

Solitarni paratiroidni adenomi su tumori nastali iz mutacija somatskih ili germinativnih paratiroidnih prekursor ćelija. Direktan uzrok nastanka ovih mutacija nije poznat. PHPT može biti sporadičan ili porodični. Familijarni PHPT se može sresti veoma retko ili je u sklopu multiple endokrine neoplazije i to u tipu hiperplazije paraštitastih žlezda.

Ustanovljeno je da je kod osoba sa kliničkim nefamilijarnim PHPT češća mutacija gena MEN1, i vitamin D receptor gena (CASR I HRPT2/CDC73). U paratiroidnim karcinomima detektovane su genetske mutacije koje dovode do smanjenog dejstva supresije tumora odnosno do pojačanog dejstva gena koji dovode do onkogeneze. MEN1 gen je tumor supresor čije somatske mutacije vode povećanoj ekspresiji protein aciklin D 1, dok delecija regiona na 13. hromozomu uzrokuje nekompletno formiranje BRCA2 tumor supresor gena. (12,13)

Patofiziologiju primarnog hiperparatiroidizma je prvi opisao Fuller Albright ispitujući regulaciju metabolizma kalcijuma i fosfora ali se uticaj i mehanizam dejstva vitamina D utvrdio naknadno.

Delovanje povišenog nivoa parathormona reflektuje se najizraženije na bubrege i kostni system: u tubularnom epitelu izaziva pojačanu fosfaturiju, kaliuriju i natriuriju sa retencijom jona kalcijuma, magnezijuma i vodonika što dovodi do hipofosfatemije i hiperkalcemije. Takođe dolazi do povećane resorpcije kosti kao i mobilizacije fosfata i citrata koji se izlučuju urinom. Međutim kalcijum i magnezijum se u najvećoj meri preko glomerula resorbuju pa stoga njihov nivo u serumu raste. I hidroksiprolin (iz kolagena matriksa kosti) se prilikom resorpcije kosti pojačano izlučuje urinom. Kako je funkcija tubula za reapsorpciju kalcijuma ograničena (postoji prag ("threshold"), vremenom dolazi do hiperkaliurije. U tankom crevu se povećava reapsorpcija kalcijuma, najverovatnije pod dejstvom PTH na bubrege i sintezom aktivne forme vitamina D (holekalciferol D 3 u bubrezima odn. kalcitrol). Kalcitrol je važan za transport kalcijum, fosfata kao u ćelijama osteoklasta, enterocita i keratinocita. U manjku vitamina D (malapsorpcija, nedovoljan unos ili izbegavanje sunčeve svetlosti) nivo PTH je u porastu.

Hiperkalcemija doprinosi obostranoj nefrolitijazi, prisutnoj u 20 do 55% bolesnika. Ova hiperkalcemija ima tendenciju recidiva sa nizom komplikacija među kojima su: nefrokalcinoza, nekoncentrisana mokraća– poliurija i polidipsija koja liči na insipidni dijabetes. Hiperparatiroidizam dovodi do smanjenja koštane mase osteolizom i kompenzatornog pojačavanja aktivnosti osteoblasta radi održavanja ravnoteže. U ovom procesu osteoliza prevladuje sa kliničkim slikama koje se mogu ispoljiti kao: osteoporoza, demineralizacija kosti, bolovi pri hodu. U današnje vreme retko se viđa uznapredovala forma osteitis fibrosa cystica sa savitljivim kostima i sa prelomima bez dislokacije fragmenata.

U gastrointestinalnom traktu dolazi do promena zbog hiperkalcemije: pojačana sekrecija želuca, formiranje ulkusa, inapetencija, nausea i vomitusi. Ponekad se može razviti pankreatitis. Bolesnici gube u telesnoj težini relativno brzo- više od 10 kg za nekoliko meseci do godinu dana.

Niz polimorfnih smetnji u nervnom sistemu uzrokuje: slabost, smušenost, dezorijentaciju i neurotske poremećaje.

1.1.5. Klinička slika primarnog hiperparatiroidizma

Esencijalne kliničke manifestacije PHPT su uzrokovane hiperkalcemijom, hiperkalciurijom i povišenim prometom ("turnover") u kostima pa se klinički znaci mogu okvirno grupisati na komplikacije hiperkalcemije, skeletne, bubrežne i ostale komplikacije.

Ipak, izdvaja se grupa asimptomatskih pacijenata sa povišenim PTH ali normokalcemijom, što se može smatrati najranijom fazom bolesti koji su obično sa suptilnim neurobiheviornalnim simptomima kao što su umor i slabost, gubitak apetita i mršavljenje. Pažljivo ispitivanje može otkriti slabost proksimalnih mišića, nespecifični ilicitis, simptome depresije, letargije, nejasnih bolova.

U današnje vreme se retko sreće u potpunosti razvijena slika hiperkalcemija sa komplikacijama koje čine bubrežni poremećaji: urolitijaza, nefrokalcinoza, renalna insuficijencija; u kostnom sistemu: osteoporoza, frakture, osteomalacija, psudogiht. Ostale manifestacije mogu se tome pridružiti- u gastrointestinalnom sistemu: anoreksija, nauzeam gorušica, mršavljenje, zatvor a retko bolovi u abdomenu, peptički ulkus ili pancreatitis.

Simptomi koji se mogu razviti od CNSa: fatig, insomnia, anksioznost, depresija i kognitivna disfunkcija, dok su neuromuskularni znaci: malksalost, grčevi i mišićni bolovi i oslabljeni refleksi dubokih ligamenata.

Bubrežne manifestacije: poliurija, polidipsija, u 18% pacijenata sa PHPT postoji renalna kalkuloza, a u onih sa asimptomatskim PHPT 7% ima asimptomatsku kalcijumsku nefrolitijazu.

Druge manifestacije PHPT ispoljavaju se u kardiovaskularnom sisitemu: hipertenziju, EKG može pokazati skraćenje Q-T interval, blok, bradiaritimije, hipertrofiju leve komore, kalcifikaciju zalistaka I neosetljivost na digitalis.

Kalcijum se može taložiti u malim krvnim sudovima čineći vaskularnu rigidnost, hondrokalcinozu, trakasto taloženje kalcijuma u kornei (keratopatija). Svrab može biti prisutan.

Promene na kostima mogu biti neznatno izražene. Dolazi do gubitka kortikalne mase, u korist trabekularne kosti. Niska gustina kosti se tipično ističe u zlgobovima. Postmenopauzne žene su sklone asimptomatskim vertebralnim frakturama. Iako je značajna demineralizaicija kosti netipična za blagi hiperparatiroidizam, osteitis fibroza

cistika može da se prezentuje patološkim frakturama ili “brown” tumorima ili cistama vilice. Moguće su artralgijske i te bolovi u nogama. Radiološki može prikazati dekalcinacija, subperiostalna resorpcija na falangama, okrajcima klavikula, nestanak dure incisive, hondrokalcinoza, a ređe deformacije kostiju, patkasti hod, formiranje grbe, kokošje grudi i osteitis fibrosa cystica.

Hiperparatiroidizam tokom trudnoće kod 67% razvije komplikacije kao što su renalna kalkuloza, hiperemeza, slabost mišića, kognitivne promene, ili hiperkalcemične krize. Fetusi u 80% mogu dobiti komplikacije- prevremen porodaj, tetanija ili hiperparatiroidizmom.

1.1.6. Klinička slika paratiroidnog karcinoma

Paratiroidni karcinom smatra se najređim karcinomom endokrinog sistema sa incidencom 0.0015 na 100000, s tim što je u Americi incidenca nešto veća (do 0.0058). Ovaj karcinom se širi lokalno (za razliku od većine karcinoma koji se šire u limfne žlezde), a veličina tumora nema uticaja na prognozu, tako da se njegova invazivnost određuje kliničkim i histopatološkim znacima a ne klasičnom TNM klasifikacijom.

Morbiditet paratiroidnog karcinoma je određen veoma visokom (trocifrenom) sekrecijom PTH sa posledičnom hiperkalcemijom. Muškarci mlađi od 45 godina imaju agresivniji tok bolesti. Recidivi paratiroidnih karcinoma sreću se u 80-85%, sa preživljavanjem manjim od 50% za 10 godina.(7,11,14)

Konvencionalno lečenje hiperkalcemije sprovodi se rehidracijom, diureticima i antiresorptičnim agensima (bifosfonati i mitramicin).

Hirurško lečenje sastoji se od resekcije tkiva cele zahvaćene paratiroidne žlezde, i tiroidnog lobusa. Uz eksciziju snopa mišića, paratrahealnog fibrolimfatičnog kompartmana i susednih mekih tkiva, uz očuvanje rekurentnog laringealnog nerva izuzev ako je i on zahvaćen. Delovi sternokleidomastoidnog mišića takođe mogu da se reseciraju. Iako nije uobičajeno širenje u limfne noduse praktikuje se limfadenektomia odgovarajućeg nivoa prema lokaciji tumora.

Adjuvatna radioterapija u visokorizičnih pacijenata daje rezultate u produžavanju slobodnog intervala i pojave lokalnog recidiva.

1.1.7. Dijagnoza primarnog hiperparatiroidizma

U dijagnozi PHPT značajni su laboratorijski parametric (hiperkalcemija udružena sa povišenim parathormonom) i klinička slika. Imidžing metode konvencionalne dijagnostike nisu od značaja u dijagnozi PHPT.

1.1.7.1. Laboratorijska dijagnostika

Dijagnoza primarnog hiperparatiroidizma se postavlja kliničkom slikom i određivanjem laboratorijskih parametara: serumskog kalcijuma ili jonizovanog kalcijuma i intaktnog PTH, uz normalne ili povišene vrednosti kalcijuma ($<2.2\text{mmol/l}$), dok je PTH je uvek povišen ($<62\text{pg/ml}$). Dvadesetočetvoročasovni kalcijum iz urina daje podatak o kalciuriji i može isključiti familijarnu hiperkalcemiju kada je odnos kalcijuma prema klirensu kreatinina ispod 0.1. Udružene laboratorijske abnormalnosti uključuju smanjen nivo fosfata, a mogu biti prisutni i promenjeni nivoi hlorida, urea, kreatinina, hidroksi prolina i alkalne fosfataze.

Nivo parathormona u serumu ili plazmi određuje se imunoradiometrijskom metodom ELSA-PTH i to aktivne sekvence sačinjene od 84 aminokiselina. Monoklonska antitela na čvrstoj fazi imunoradiometrijskog kita su specifična za srednji region - C terminalni deo od 34. Do 84. aminokiseline, a izotopom ^{125}J obeležena poliklonska antitela koja se naknadno dodaju, prepoznaju sekvencu od 1.-34. molekula PTH, tako da ovaj ostaje u "sendviču" između čvrste faze ^{125}J anti PTH trasera. Nevezani ^{125}J traser, se lako ispere a radioaktivnost vezana u ELISA je proporcionalna koncentraciji PTH u uzorku. Postupak ove metode je proizvođača IBA Cis International i za gornju granicu normalnih vrednosti uzima se 62 pg/ml (donja granica je 11 pg/ml a prosečnom se smatra vrednost od 32 pg/ml).

1.1.7.2. Konvencionalna dijagnostika

Ultrasonografsko ispitivanje vrata i scintigrafija ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI) se mogu koristiti u preoperativnom planiranju doprinoseći tačnoj lokalizaciji paratiroidnih adenoma u vratu, ektopiji i utvrđivanju broja adenoma. US doprinosi lokalizaciji u vratu dok su scintigrafija, komjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI) metode izbora za medijastinalne fokuse. Hibridni SPECT/CT skeneri preciziraju anatomske lokacije ektopičnog fokusa i odnose sa susednim anatomske strukturama.

U odmakloj fazi bolesti radiografski snimci pokazuju nefrolitijazu, subperiostalnu resorpciju, istanjivanje distalne trećine klavikule kao i osteitis fibroza cystica u denzitometrija koja daje znake osteopenije/osteoporoze.

1.1.7.3. Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi hiperkalcemije treba prvo isključiti artefakte: rezultat hiperkalcemija mora se ponoviti, zato što visoka koncentracija serumskih proteina naročito albumina utiče na relativno povećanje kalcijum, pa je iz toga razloge bolje ispitivati jonizovani kalcijum. Poremećaji kao što su hipovitaminoza D, dehidracija i hipertrigliceridemija povećavaju kalcemiju, potom mlečno alkalni sindrom, hipertiroidizam, neki lekovi (tiazidni diuretici i litijum), a ukoliko se unose velike količine kalcijuma i vitamin D zajedno sa tiazidnim diureticima dolazi do trazitorne hiperkalcemije.

Hiperkalcemija u onkologiji se javlja u karcinomima dojke, pluća, pankreasa, uterusa, hipernefroma, paragangliomima i slično, zbog sekretovanja PTH related proteina koji ima tercijarnu strukturu homolognu PTH i dovodi do resorpcije kosti. U ovim slučajevima PTH je nizak. Multipli mijelom je kod starijih ljudi često uzrok hiperkalcemije ali i ostale srodne bolesti hematološkog sistema po sličnom principu.

Granulomatozne bolesti na čelu sa sarkoidozom imaju makrofage sintetišu koji u povećanoj količini $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.

U diferencijalnoj dijagnozi su takođe familijarna hipokalcijurična hiperkalcemija, adrenalna insuficijencija Morbus Addison (zbog blokiranosti tubularne renalne apsorpcije), imobilizaciona hiperkalcemija (i M. Paget) i ostalo- hipertirotoza povećava koštani obrt, a terapija bisfosfonatima povećava za 20% kalcemiju i serumski PTH.

Normalan ili povišen PTH isključuje malignitet, kalcijum i vitamin D intoksikaciju.

Mada sporadično PHPT se javlja u naslednim sindromima kao što je multipla endokrina neoplazija (MEN), sindrom viličnog tumora i hipokalcijurična hiperkalcemija. U MEN 1 postoji udruženost sa tumorima hipofize i insulinomom a u MEN 2 sa feohromocitomom i medularnim tiroidnim karcinomom. (15)

1.1.8. Konzervativno lečenje

Konzervativno lečenje se primenjuje u lakšim asimptomatskim slučajevima sa odgovarajućim higijensko-dijetetskim režimom uz unos veće količine natrijum- hlorida i po potrebi diuretika, bifosfonata, kalcitonina i dr. Potrebna je adekvatna hidracija, smanjen unos kalcijuma do 1000 mg dnevno i kontrola nivoa vitamina D kao i izbegavanje tiazidnih diuretika. Bifosfonati se mogu koristiti u inhibiciji resorpcije kosti, kao i estrogen/progesteron u menopazi i kalcijum receptor agonisti.

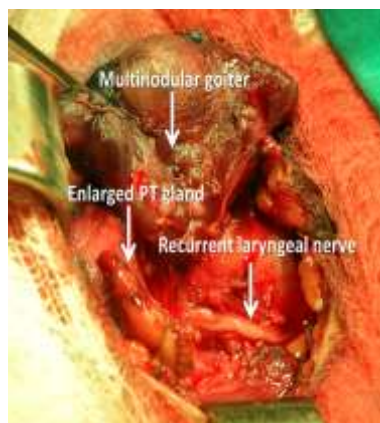
1.1.9. Hirurško lečenje: indikacije, eksploracija i histopatološko ispitivanje

Hirurško lečenje je prva linija terapije kod simptomatskih pacijenata. Američko udruženje onkoloških hirurga (16) daje preporuku indikacija za operativno lečenje: kalcemija preko 1mg/dl (0.25mmol/l iznad gornje granice); kreatinin klirens manji od 60mg/min; kalciurija veća od 400 mg za 24 sata; gustina kosti na bilo kom mestu; T scor manji od 2.5 ili prethodne frakture i starostno doba manje od 50 godina.

Hirurški pristup se planira prema preoperativnom nalazima uključujući: fizički pregled, US vrata, scintigrafsko ispitivanje i laboratorijske analize koji ukazuju na primarni hiperparatiroidizam. U svim slučajevima izvodi se horizontalna incizija vrata do 5 cm dužine, na 2-3 cm iznad jugularne jame. U slučajevima solitarnog paratiroidnog adenoma sa jasnom preoperativnom dijagnozom, metoda izbora je pristup sa zadnje strane odvajanjem snopova sternoklavikularnog mišića. Ona omogućuje direktan pristup arteriji carotis komunis i centralnom kompartmanu vrata, uz izbegavanje ozleđivanja tiroidne žlezde, krvnih sudova, indentifikaciju laringealnog nerva i jednostavniju lokalizaciju paratiroidnih žlezda. Pažljiva eksploracija centralnog kompartmana je obavezna za vizualizaciju paratiroidnih žlezda, pogotovu onih manjih dimenzija. Eksploracija treba da obuhvati prostor medijalno od karotidne arterije prema traheji i ezofagusu i od gornje tiroidne vaskularne peteljke prema gornjem medijastinumu uključujući mobilizaciju lobusa tiroidne žlezde. Paratiroidektomija se izvodi minutno po ligaciji vaskularnog stabla.

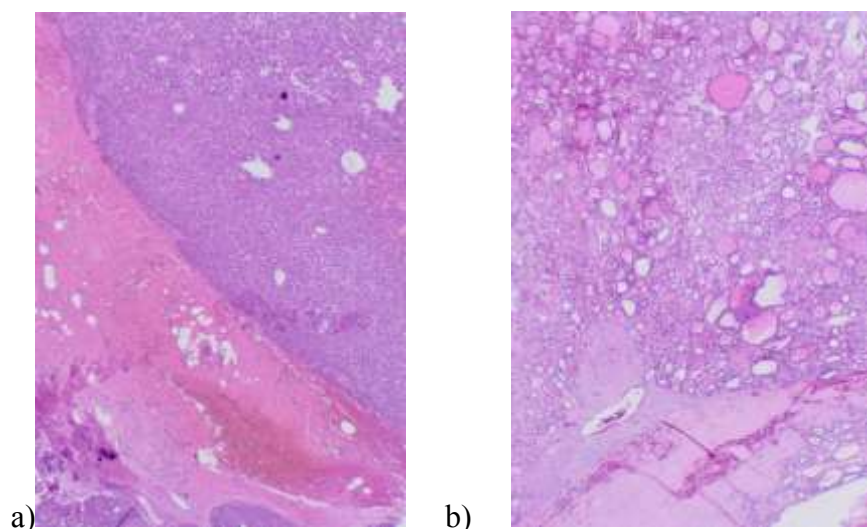
Uzorci tkiva se odmah šalju za histološko ispitivanje pošto se ponekad limfni nodus ili lobuli masnog tkiva uklone greškom. U slučajevima kada je indikovana simultana tiroidna operacija (Slika 1) izvodi se klasičan medijalni pristup sa deljenjem

sternotiroidnih mišića da bi otkrili štitnu žlezdu. Prvo se izvodi paratiroidektomija da bi se izbeglo otklanjanje zdravih prilikom tiroidektomije i/ili disekcije limfnih nodusa. Hirurško iskustvo je ključni činilac u identifikaciji i otklanjanju paratiroidnih adenoma.



Slika 1. Intraoperativni snimak tiroidnog nodusa i paratiroidnog adenoma (iz arhive hirurga i asistenta dr sci Ivana Markovića)

Uzorci ekstirpiranog tkiva se pripremaju u formalinu za histopatološko ispitivanje u klasičnom modalitetu koje uključuje dehidracije, parafinske infiltracije, sečenje tromilimetarskih preseka i bojenje hematoxilin-eozinom. (Slika 2 iz arhive Instituta za onkologiju Srbije.)



Slika 2. Histopatološki uzorak: a.) Paratiroidni adenom. i b.) Struma adenomatosa glandulae thyroideae. (He –staining 4X. snimak patologadr Gordane Pupiće)

1.2. Uloga dijagnostike u lokalizacija hiperfunkcijskog paratiroidnog tkiva

Za lokalizaciju adenomatoznog paratiroidnog tkiva se koriste ultrazvučni pregled (US) vrata i scintigrafija paraštitastih žlezda, dok se u slučajevima prethodno operisanih pacijenata sa recidivirajućim simptomima a nekonkluzivnom konvencionalnom dijagnozom primenjuje multifazni skener sa kontrastom i pregled magnetnom rezonancom.

1.2.1. Ultrasonografski pregled vrata

Ultrasonografski pregledi su dijagnostički modalitet u širokoj upotrebi. Na US pregledu vrat paratiroidni adenom je demarkirana hipoehogena homogena masa, što se jasno razlikuje od hiperehogene štitaste žlezde. Uvećane paraštitaste žlezde “tonu” menjajući položaj, spuštajući se dole i unazad a gornje unapred, tako da se lako lociraju. Prednost US je u analizi anatomske odnose uvećanih paratiroidnih žlezda bilo adenoma ili hiperplazija sa okolnim strukturama vrata. Abnormalne žlezde se prikazuju kao ovalne, pasuljastog oblika ili ređe kao multilobularna hipoehogena masa locirana nazad, put dole u odnosu na štitnu žlezdu. Kolor Dopler US pregled detektuje granu donje arterije štitaste žlezde koja snabdeva polove. Delom ili kompletno cistični paratiroidni adenom se retko sreće (2%). Lažno pozitivni i negativni rezultati pripisuju se nodusima tiroide ili reaktivnim limfnim žlezdama. Da bi smanjili lažno negativne nalaze potrebno je pregledati centralnu regiju vrata i karotide celom dužinom. US vrata ne može detektovati duboko položene retrosternalne ili medijastinalne paratiroidne lezije, ektopiju ili intratiroidnu lokalizaciju. Senzitivnost preoperativne dijagnostike se povećava udruženom primenom sa scintigrafskim ispitivanjem u jednom aktu od strane istog obsevera (17). U slučajevima kada su udruženi adenomi tiroidnih i paratiroidnih žlezda i u endemskoj nodoznoj tiroidnoj bolesti, kombinovana primena UZ zajedno sa scintigrafijom pridonosi ispravnoj dijagnozi.

1.2.2. 4D CT, SPECT/CT i DCE-MRI

Za lokalizaciju abnormalnih paratiroidnih žlezda lociranih retrotrahealno, retroezofagealno ili medijastinalno, koristi se kompjuterizovana tomografija (CT). Multifazni ili četvorodimenzionalni CT je superioran u preciznoj lokalizaciji s obzirom da se princip detekcije bazira na činjenici da u hiperfunkcijskim adenomima brzo preuzimanje u arterijskoj fazi i ispiranje u venskoj fazi. Zbog značajne radijacione doze ova metoda se preporučuje samo kod prethodno operisanih pacijenata sa sumnjom na ponovnu bolest (18,19).

Hibridni skeneri SPECT/CT objedinjuju anatomske i funkcijske dijagnostike ektopičnih lezija dajući podatak o njihovoj tačnoj lokalizaciji i veličini, u narušenoj strukturi posle operativnih zahvata, pa se smatraju metodom izbora u ovim slučajevima (6,20). Prema evidenciji "Internacionalne Atomske Evropske Agencije" kroz datoteku NUMDAB projekta iz avgusta 2014. (www.iaea.org) 71.7% kamera u svetu su planarne gama kamere i SPECT kamere, a svega 12.9% kamera su SPECT/CT. Iz ekonomskih razloga, SPECT/CT uređaji nisu dostupni mnogim zemljama u svetu.

Dinamski MRI sa kontrastom (DCE-MRI) uz odgovarajuću dodatnu obradu kvantifikacijom signala (po vokselima i minimiziranjem buke kao i modaliteta akvizicije) otvara mogućnost detekcije sa maksimalnom preciznošću u odvajanju zdravog od tumorskog paratiroidnog tkiva, mada se ova metoda još uvek smatra veoma skupom.(21)

1.2.3. Scintigrafija paraštitastih žlezda u primarnom hiperparatiroidizmu

Paratiroidna scintigrafija je metoda nuklearne medicine za neinvazivno funkcijsko ispitivanje uvećanih paraštitastih žlezda koje se mogu javiti u sklopu primarnog hiperparatiroidizma.

Smatra se da scintigrafija nije metoda za dijagnozu već za lokalizaciju uvećanih paratiroidnih adenoma (≥ 1 cm), zbog ograničene rezolucije koja onemogućava tačnu lokalizaciju, ali je potrebna zbog moguće detekcije i lokalizacije prekobrojnih ektopičnih lezija (6). Senzitivnost scintigrafije paraštitastih žlezda varira: 68-86% i smatra se da zavisi od težine žlezda, veličine, stepena proliferativnosti, kao i nivoa parathormona i jonizovanog kalcijuma. Senzitivnost za primarnu multiglandularnu hiperplaziju je još niža 50-73% (21). U Tabeli 1 je prikazano poređenje modaliteta paratiroidne scintigrafije za detekciju multiglandularnih bolesti i preciznosti lokalizacije paratiroidnih tumora preuzeto Taieb et al 2012. (22) favorizujući modalitet subtrakcione tehnike.

Tabela 1. Poređenje performansi standardnih tehnika paratiroidne scintigrafije

	MGB	Lokalizacija	Ukupno
“odloženi” snimci (planarna GSK)	+ (0-30%)	+	++
subtrakcija (planarna GSK) ^{99m}Tc MIBI, ^{99m}Tc -pertechnetat	++ (>30%)	++/+++*	+++
subtrakcija (planarna GSK) ^{99m}Tc MIBI, ^{123}I	+++ (>60%)	++/+++*	++++
SPECT	++	+++	+++
SPECT/CT	++	++++	+++

*Lateralne projekcije, MGB – multiglandularna bolest, Tabela je preuzeta od (Taieb et al., 2012). Broj “+” znakova je srazmeran nivou performansi tehnike (“++++” označava tehnike najboljih performansi)

U cilju povećavanja senzitivnosti scintigrafije različite tehnike interpretacije mogu se primeniti zajedno kao i dopunske različite tehnike snimanja: planar, pinhole, SPECT ili SPECT/CT hibridna kamera. Na senzitivnost utiču i udruženost PTA sa nodularnim lezijama tiroidne žlezde i niska metaboličku aktivnost PTA, što se ističe u većini publikacija (23-28). Najveću senzitivnost postigli su Patel i saradnici kada su kombinovali ultrazvučni pregled i SPECT/CT: senzitivnost 95% u preoperativnoj lokalizaciju solitarnog PTA (29). Ipak, uprkos primeni različitih metoda, konvencionalna dijagnostika ponekad ne uspeva da lokalizuje paratiroidne lezije.

1.2.3.1. Radiofarmaci za scintigrafije paratiroidnih adenoma

Specifičan radiofarmak za paraštitaste žlezde ne postoji pa se u scintigrafskom ispitivanju obično koriste dva radiofarmaka. Uslovno rečeno jedan radiofarmak vizualizuje štitnu žlezdu dok se drugi primenjuje za adenome primarnog hiperparatiroidizma. Na taj način se dobijaju dve “slike” koje se mogu preklopiti, normalizovati, oduzeti jedna od druge, što se naziva subtrakcija, i prema potrebi dopuniti kosim profilnim snimcima za tačnu diferencijaciju i lokalizaciju PHPT. Na ovim “slikama” prati se opadanje radioaktivnosti izotopa tehnećijuma i prolaz kroz posmatrane žlezde u zadanom vremenu od 35 minuta (u sekvencama na jedan minut). Pošto se na ovo snimanje nadovezuju i kasniji snimci tehnika zapravo ima naziv “dual tracer double phase” scintigrafija.

Radiofarmaci koji se koriste ukoliko se ispitivanja obavljaju na gama kameri su: za štitnu žlezdu tehnećijum pertehnetat ($^{99m}\text{TcO}_4$) kao perfuzioni agens ili ^{131}I kao metabolička komponenta, dok je za PHPT radiofarmak izbora (iz grupe perfuzionih agenasa) tehnećijum- methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc - MIBI). (30)

A.) ^{99m}Tc - pertehnetat

Prvi put je izolovan 1937. radioaktivni nuklid tehnećijum, nazvan po grčkoj reči koja znači arteficialni. Atomski broj tehnećijuma je 43, metal je sličan platini srebrno- sive boje, kristalne sturkture čistog metala heksagonalnog oblika, pripada 7. grupi periodnog sistema između renijuma i mangana. Stvara kovalentne veze a postoji u oksidacionim stanjima +4,+5 i +7. U medicini se koristi oblik metastabilnog izotopa i veoma je pogodan za vezivanje sa neradioaktivnim komponentama. Koristi se u brojnim dijagnostičkim ispitivanjima funkcije i morfologije unutrašnjih organa i tumora u jedinjenjima preko 50 različitih radiofarmaka.

Dobija se ispiranjem fiziološkim rastvorom sa generatora molibdena ^{99m}Mo pripremljenim u nuklearnim centralama i najširu primenu ima u nuklearnoj medicini. Tako dobijeni izotopski rastvor natrijum pertehnetat ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) se može davati

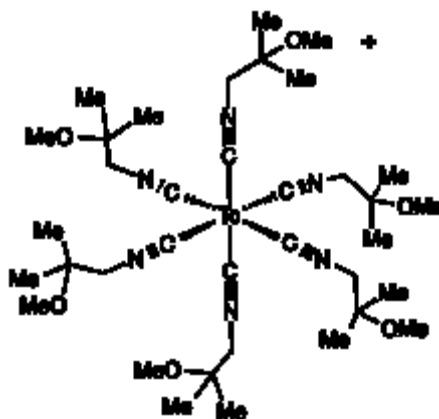
intratelesno tokom 12 sati. Ima strukturu tetraedra i u središnjem delu je tehnecijum. Ovaj čist gama emiter na energiji 140 KeV ima pik prilikom footodetekcije a njegov poluraspad je 6 sati. Eliminise se bubrezima tokom tri dana. Osim u štitastoj žlezdi lokalizuje se u pljuvačnim žlezdama, želudcu i mokraćnoj bešici.

B.) ^{131}J

Otkriven je 1938. Glavni je produkt fisije uranijuma i plutonijuma, što ga čini najrizičnijim izotopom u nuklearnima krizama kao što su do sada nastale havarije Černobila i Fukušime. Radioaktivni poluživot traje 8.08 dana, raspad mu je delom beta minus raspada sa 606 KeV energijom elektrona za kojim odmah sledi gama raspad na energiji od 364 KeV. U organizmu ga vezuje štitasta žlezda jer ona aktivno metaboliše jod, ali se ovaj izotop lokalizuje i u crevima kao i u bubrezima.

C.) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

Njegova formula je $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_6\text{Tc}$ a molekularna masa 777.852 g/mol., Slika 3.



Slika 3. Formula $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI : Heksakis (2-metoksi-2-metilpropilisonitril) tehnecijum ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)

Na slici je predstavljen koordinacioni kompleks: izotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vezan za šest liganda metoksi isobutilisonotrol (MIBI). Radioobeležavanje MIBI-ja se obavlja kada se iz gotovog kita proizvođača suva supstanca rastvori sa 5 ml tehnecijum pertehnetata ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4$), meša 1 minut, a potom u vodenom kupatilu zagreva u ključaloj vodi 12

minuta. Potom se ohladi do sobne temperature. Radiofarmak pripremljen na ovaj način zadržava stabilnost tokom sledećih 6 sati.

Radiofarmak treba da sadrži MIBI 0.2 mg/ml suve supstance, L-cistein hidrohlorid 0.2mg, natrijum citrat 0.52ml/ml, D-manitol 4mg/ml s tim da pH ima vrednost 5.0-6.0 a radiohemijska čistoća bude >90% a slobodni i hidrolizovani pertehnetati >5% i da bude čist i bezbojan rastvor.

Unosi se intravenski, za proteine se vezuje do 1% a izlučuje se fecesom (33%) i urinom (27%).

Scintigrafski snimak načinjen ovim radiofarmakom u literaturi se naziva još MIBI sken. U nuklearnoj medicini MIBI se koristi za ispitivanja više različitih organa: miokard, paratiroidni adenomi (kao i intraoperativno lociranje gama probom) i tumori štitaste žlezde, a može se koristiti u tumorima dojke i ispitivanju pljuvačnih žlezda.

Za scintigrafsko ispitivanje dobijena efektivna doza je 0.009 mSv/MBq.

Smatra se da se MIBI nagomilava u ćelijama sa pojačanim metabolizmom i sledstveno tome sa većim brojem mitohondrija. MIBI je radiofarmak koji je prvobitno uveden za ispitivanje perfuzije miokarda, pa je ustanovljeno da se nagomilava u hiperfunkcijskim paraštitnim adenomima. Međutim MIBI se prolongirano akumulira i u patološki promenjenom tkivu štitaste žlezde, hroničnom tiroiditisu kao i njenim tumorima bilo da su karcinomi ili adenomi kao i u pljuvačnim žlezdama. Tokom devedesetih je u nekim publikacijama ispitana primena MIBI-ja u tumorima različitih etiologija: mekotičnim, koštanim, hematološkim i karcinomu dojke, koja je u međuvremenu napuštena.

D.) pozitronski radiofarmaci:

Ukoliko se primenjuju PET/CT hibridni sistemi, pozitronski radiofarmaci koji se mogu koristiti su ^{124}I (25), potom ^{11}C methionine (31-5) a u novije vreme ^{18}F holin (36). Ove tehnike nisu u rutinskoj primeni, zbog visoke cene metode, ali se koriste kada je dijagnoza konvencionalnim metodama otežana, stoga njihov značaj nije još u potpunosti procenjen.

1.2.3.2. Protokoli scintigrafskog ispitivanja: Vodič Evropskog Udruženja za Nuklearnu Medicinu (EANM) 2009.

Prateći smernice EANM za scintigrafiju paratiroidnih žlezda ističe se preporuka za korišćenje dva radiofarmaka zbog demarkacije tiroidne žlezde u odnosu na lezije paratiroidea (6).

S obzirom na korišćenje dva radiofarmaka koji se ne aplikuju odjednom, tehnike snimanja obuhvataju faze koje prikazuju prolazak pojedinačnih radiofarmaka ili fazu prolaza prvog radiofarmaka pa potom, u kasnijoj fazi prolaz oba radiofarmaka. To se može izvesti jednostavnim planarnim snimanjem ali se zbog lokalizacija relativno malih paratiroidnih lezija sa brzim “wash out”-om može uvesti rana dinamska faza (MIBI, do 30 minuta) pa potom odloženi planarni/SPECT snimci.

Scintigrafska tehnika koja ima za cilj da poboljša senzitivnost i preciznije locira i anatomske demarkira ektopične lezije je SPECT akvizicija. Primenuje se odmah posle rane planarne akvizicije u matriksu 128x128 u projekcijama na 3 stepena (u kompletnoj rotaciji ili samo 180 stepeni), na 15-25 sekundi po projekciji (zum po izboru), a umesto “parallel hole” kolimatora može se koristiti “pinhole” kolimator. U zavisnosti od dobijenih rezultata, snimanje se može ponoviti u odloženim fazama. Zbirni transaksijalni tomogrami se rekonstruišu “filterbeck” projekcijom (bez korekcije atenuacije). Tako dobijeni rezultati porede se sa rezultatom CT snimka za tačno lociranje i procenu veličinu lezija.

Uprkos velikim varijacijama u tehničkom izvođenju scintigrafskog ispitivanja sa dva radiofarmaka, čak i primenom poboljšane rezolucije i precizne anatomske lokalizacije SPECT/CT I PET/CT skenera, lošiji rezultati se javljaju kada postoji udružena nodularna bolest štitaste žlezde i paratiroidne lezije.

1.2.3.3. Interpretacija scintigrafskog nalaza u udruženim bolestima štitaste i paraštitastih žlezda

Tumačenje podataka snimljenih gama kamerom sa dva radiofarmaka ima više aspekata: vizuelna komparacija snimaka pojedinačnih radiofarmaka u određenim vremenskim sekvencama, potom subtrakciona analiza ukoliko je ustanovljeno da je usporen tranzit radiofarmaka kroz paraštitaste žlezde, zatim SPECT tehnika profilnih snimanja kao i tehnika ponovljenih odloženih snimaka od 60-120 minuta.

Subtrakciona analiza se zasniva na analizi snimaka dva radiofarmaka tako što se snimak koji se dobija pertehnetatom, (uslovno rečeno predstavlja štitnu žlezdu) oduzima od svakog pojedinačnog snimka dinamske scintigrafije MIBI-jem (na kome su predstavljeni paratiroidni adenomi ali se može naći i parenhim štitaste žlezde, koji “preklapa” tiroidno tkivo. Prethodno se svi snimci normalizuju na svoju maksimalnu vrednost. Moguće je stepen subtrakcije menjati u većem ili manjem procentu, što se pokazalo pogodnim za vizualizaciju malih lezija sa brzim “wash out”-om.

SPECT tehnika profilnog snimanja se smatra metodom izbora za tačnu lokalizaciju paratiroidnih adenoma. U ekonomski razvijenim zemljama na raspolaganju su SPECT/CT hibridni sistemi koji daju dodatnu preciznu anatomska lokalizaciju ektopičnih adenoma, i u slučajevima prethodne operacije kada je dijagnoza otežana promenjenim anatomske strukturama vrata.

Najveći broj radova koji se odnose na scintigrafsku lokalizaciju paratiroidnih adenoma od 2005-2015. sadrži SPECT (ili SPECT/CT) tehniku koja je i vremenski zahtevna, pogotovo ako se ponavlja u fazama. Ovi radovi su bez kvantifikacije u cilju razvijanja mogućnosti razlikovanja paratiroidnih adenoma od tiroidnih karcinoma.

Prisustvo nodusa štitaste žlezde može zamaskirati prisustvo adenoma paraštitastih žlezda usled produžene retencije radiofarmaka u obe lezije pogotovo ako su pozicionirane jedna iza druge. To dovodi do otežanog tumačenja subtrakcionog snimka i lažno negativnog nalaza pa se zbog toga preporučuje 1.) primena kamere SPECT/CT za preciznije morfološko razlikovanje organa i 2.) odloženi kasni snimci koji doprinose razlikovanju tiroidnih od paratiroidnih adenoma (5-9). Isti problem se javlja i prilikom tumačenja nalaza sa PET/CT sistema.

U našoj kliničkoj praksi najčešće se srećemo sa pacijentima koji imaju udružene bolesti: nodularnu štitnu žlezdu i PHPT, sto je za dijagnostiku najteži izazov. Nezadovoljni dosadašnjim rezultatima (36) dobijenim subtrakcionom analizom, kasnim snimcima i profilnim SPECT snimcima, razvili smo novu tehniku i odgovarajući softver za procesiranje podataka dobijenih na ranoj dinamskoj fazi scintigrafije (37,38).

1.2.3.4. Kvantitativna obrada snimaka

Iako se u rutinskoj praksi u nuklearnoj medicini za dinamske akvizicije primenjuje analiza ROI sa praćenjem krive opadanja radioaktivnosti, ovaj postupak se do sada nije primenjivao u scintigrafiji paraštitastih žlezda (primenjuje se samo subtrakciona analiza i vizualno poređenje snimaka) iako je princip metode baziran na produženoj akumulaciji radiofarmaka u adenomima (u poređenju sa ostalim tkivom).

Na scintigrafskim analizama PTA u većoj meri vezuje radioaktivnost u poređenju sa tkivom štitaste žlezde. Uprkos tome, kvantifikacija rezultata scintigrafskog ispitivanja u promenama paraštitastih žlezda nije poznata u literaturi.

Radiofarmak MIBI se pojačano vezuje u metabolički aktivnim lezijama u ćelijama koje imaju puno mitohondrija kao što su adenomi paraštitastih žlezda, a za razliku od adenoma i karcinoma štitaste žlezde.

Koristeći osnovi princip nuklearne medicine koja omogućuje uvid u funkciju organa, uveli smo kvantifikaciju koja koristi maksimalnu rezoluciju sistema i pri tom poredili relativne vrednosti vezane za različite lezije.

2. Radna hipoteza i ciljevi

Novom razvijenom softverskom tehnikom obrade podataka scintigrafije dobiće se precizniji nalaz promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu u poređenju sa standardnom metodom. Scintigrafske promene u primarnom hiperparatiroidizmu koreliraće se sa laboratorijskim rezultatom nivoa parathormona kao i histopatološkim postoperativnim nalazom lezija paraštitastih žlezda.

Opšti ciljevi doktorske disertacije mogu se načelno podeliti u pet segmenata.

1. Dizajniranje interfejsa novog softvera “Podmornica” koji omogućuje izbor ROI različitih veličina u formi mreže, sa mogućnostima praćenja promena dinamskih krivih u paraštitnim žlezdama, štitastoj žlezdi i celom regionu vrata.
2. Kvantitativna procena lezija u paraštitastoj žlezdi u podtipovima primarnog hiperparatiroidizma, i međusobno poređenje nalaza adenoma, hiperplazije i karcinoma paratiroidnih žlezda.
3. Poređenje nove metode sa rezultatima standardne metode kroz senzitivnost, specifičnost i interobserversku kompatibilnost.
4. Određivanje korelacije scintigrafskog nalaza u primarnom hiperparatiroidizmu sa parathormonom, kalcemijom i histopatološki izmerenom zapreminom paratiroidnih adenoma.
5. Dizajniranje novog algoritma analize dinamskih krivih u scintigrafskom ispitivanju i vizualne interpretacije paratiroidnih promena.

3. Pacijenti i metode

3.1. Pacijenti

Naša studija je odobrena u Etičkom Komitetu Instituta, a svi pacijenti su se pismeno saglasili sa ispitivanjem i korišćenjem podataka u naučne svrhe. Pripada tipu studije preseka a čine je pacijenti operisani u Institutu za Onkologiju i Radiologiju SR Srbije tokom 8 godina počev od 2008. do 2015.

Ukupno 78 pacijenata, starostne dobi 58 (19-80) godina, od toga 68(90%) žena i 8(10%) muškaraca, operisani su zbog primarnog hiperparatiroidizma. Mediana nivoa parathormona za celu grupu iznosila je 125(70-658)pg/ml. Komplikacije osnovne bolesti bile su prisutne kod 25/78 pacijenata (32%) bilo kao renalna kalkuloza i/ili osteoporoza. Multipla endokrina neoplazija tip 1 bila je prisutna kod jednog pacijenta.

3.2. Metode

3.2.1. Protokol scintigrafskog ispitivanja

Scintigrafsko ispitivanje se obavljalo na e.cam gama kameri (Siemens AG, Erlangen, Germany) sa kolimatorom visoke rezolucije za niske energije. Slike su skladištene i procesirane na kompjuteru istog proizvođača pomoću programa Syngo e soft 2007. Korišćeni su radiofarmaci proizvodnje IBA CIS International.

Scintigrafska ispitivanja su obavljena po protokolu Evropskog Udruženja za Nuklearnu Medicinu (EANM 2009) za “dual tracer double phase“ metod i perhlorat modifikaciju u sledećim koracima:

- a) ^{99m}Tc pertechnetate (150MBq; 4mCi) se inicira i.v.u “butterfly vasofix” braunilu
- b) posle 20 minuta sledilo je snimanje tiroidne žlezde (128x128 matriks, 100K),
- c) davanje radiofarmaka i.v. ^{99m}Tc - MIBI (500MBq, 13.5mCi)
- d) dinamsko snimanje u istoj matrici, trajanja 35 minuta (1frame/min, zoom 3.2, pixel 1.5mm).
- e) na 60 minuta (i prema potrebi ponovljeni do 120 minuta) odloženi planarni snimci vrata i medijastinuma u kosim projekcijama (pozicija prema ultrazvučnoj PTA lokaciji)

U slučajevima nekonkluzivnih rezultata ispitivanje bi ponovili uz uvođenje ekstra koraka pre davanja MIBI-ja: oralno unošenje kalijum perhlorata (KClO_4 , 400 mg).

Ukoliko su pacijenti primali terapiju: za funkcijske bolesti štitaste žlezde ili vitamin D i kalcijum preporuka je bila da se ista terapija obustavi dve nedelje pre scintigrafskog ispitivanja.

3.2.2. Procesiranje podataka konvencionalni pristup

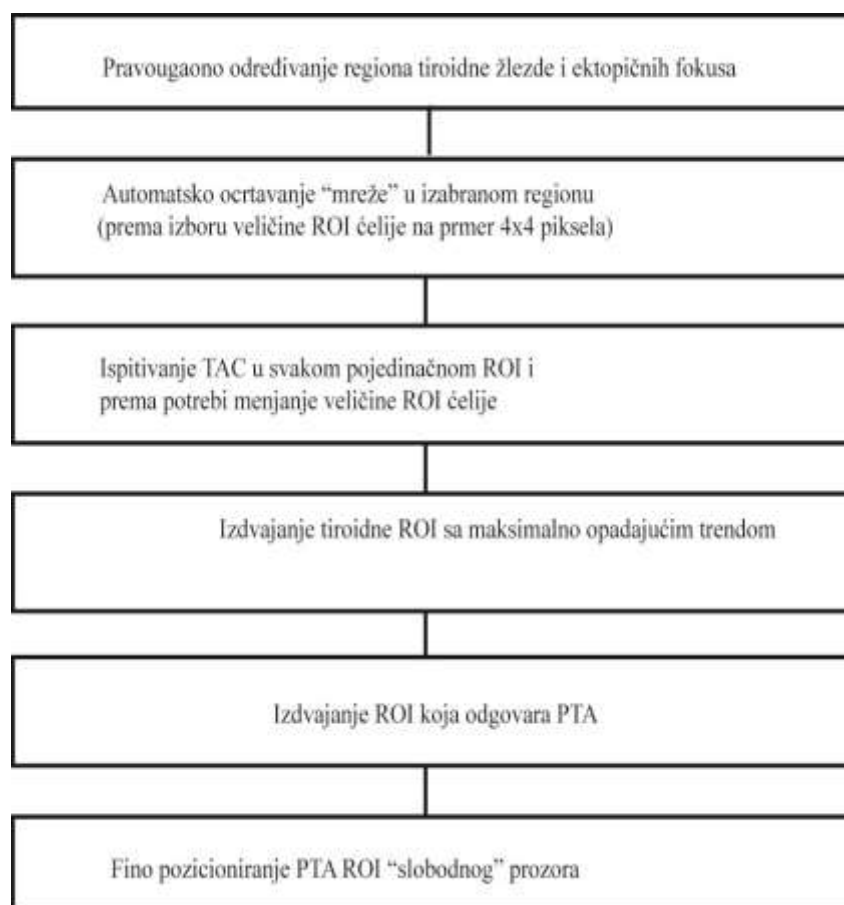
Dobijeni podaci procesirani su u Syngo e soft 2007 softver (Siemens AG, Erlangen, Germany) u digitalnoj verziji, oduzimanjem normalizovane slike štitaste žlezde od svake pojedinačne dinamske MIBi slike. Nalaz na slici dobijenoj subtrakcijom smo

poredili sa pojedinačnim planarnim kosim snimcima, i odloženim snimcima vrata te medijastinuma.

3.2.3. Procesiranje podataka softverom Podmornica

Novo razvijeni softver Podmornica implementiran je u programu Labview (National Instruments, Austin, Texas), version 8.6. u koracima prikazanim u Tabeli 3.

Tabela 2. Algoritam softvera Podmornice



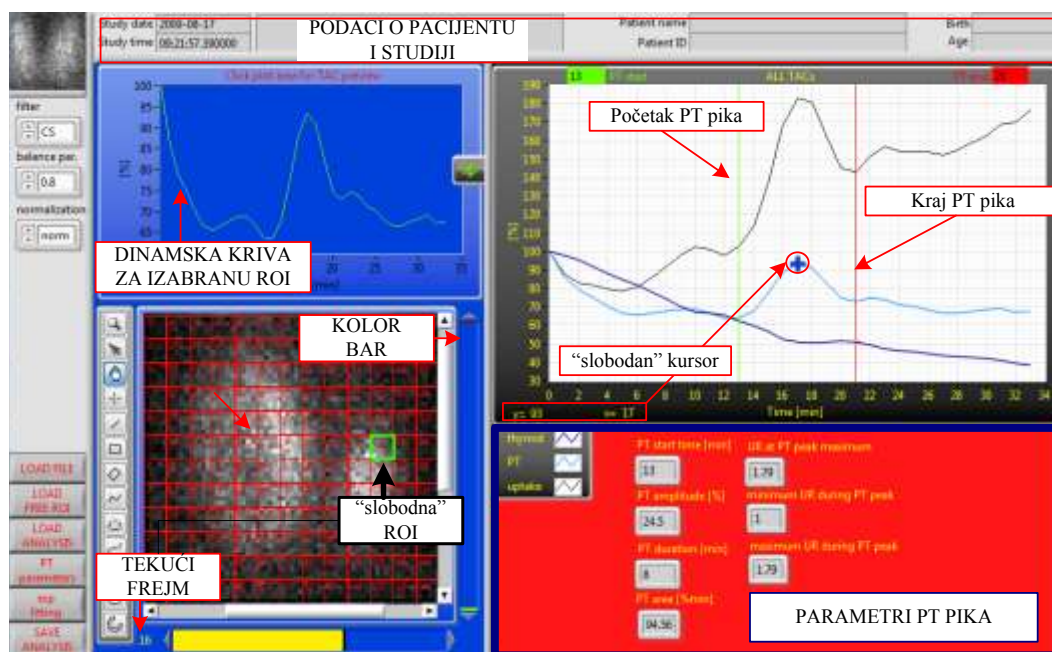
*ROI- region od interesa, TAC-kriva vreme/radioaktivnost i PTA-paratiroidni adenoma

Procesiranje započinje pregledanjem svih pojedinačnih slika dinamske akvizicije, a potom sledi:

a) obeležavanje pravougaonikom regiona kojim se analizira štitasta žlezda ili još šireg regiona koji zahvata fokus radioaktivnosti ektopičnih paraštitastih adenoma.

- b) biranje veličine malog regiona od interesa ROI, u našem ispitivanju obuhvata najmanje 4x4 pixela- što odgovara veličini od 6mm, ali se veličina može odrediti prema prethodnim podacima ili naknadno ukoliko rezultati upućuju na veću leziju
- c) automatizovana analiza dinamskih krivih i to svih pojedinačnih TAC izabranih ROI u mreži kao i njihovo pojedinačno analiziranje sa i bez “thresholda”. S obzirom da” ROI pripadaju različitim opsezima radi uporednog prikaza vršena je normalizacija u odnosu na maksimalnu vrednost radioaktivnosti svake od dinamskih krivih.
- d) odabiranje jedne maksimalno opadajuće dinamske krive TAC normalnog parenhima tiroidne žlezde
- e) odabiranje TAC sa karakteristikama PHPT
- f) ukoliko se izdvajanju karakterističnog PHPT nalaza pridružuje TAC nodula tiroide koji čine dodatne promene tipičnog oblika menjajući ga ili “šumom” ili deformišući pik, tada se uvodi opcija finog ručnog podešavanja pozicije prozora ROI. Ovo podešavanje se ogleda u pomeranju izabranog prozora piksel po piksel u različitim smerovima, gore, dole, levo,desno a razultirajuća TAC pokazuje stabilan karakterističan pik, koji “izranja” iz okolnih tiroidnih lezija.

Na slici 4. je prikazan interfejs sa precizno pozicioniranom ROI pomoću “slobodnog“ prozora koji se pomera gore-dole i levo-desno, i izbor vrste obrade dinamske krive (normalizacija, filtriranje cubic spline metodom, obeležavanje početka i kraja pika na dinamskoj krivoj (pomoću dva vertikalna kursora) uz automatski proračun parametara pika (amplituda, trajanje, površina), proračun količnika dve izabrane krive i vremenski prikaz tog odnosa U toku washout faze dinamske krive eksponencijalnom funkcijom $f=ae^{bt}$ gde je a amplituda, b brzina opadanja, a t vreme. LabVIEW funkcija Exponential Fit.vi (tolerance=0.0001, Bisquare metod), je korišćena za implementaciju fitovanja washout faze krive eksponencijalnom funkcijom. LabVIEW funkcija Goodness of Fit.vi na osnovu odbiraka originalne i fitovane krive proračunava R-kvadrat promenljivu kao statističku meru uspešnosti fitovanja.



Slika 4: Interfejs Podmornice

3.2.4. Interpretacija nalaza

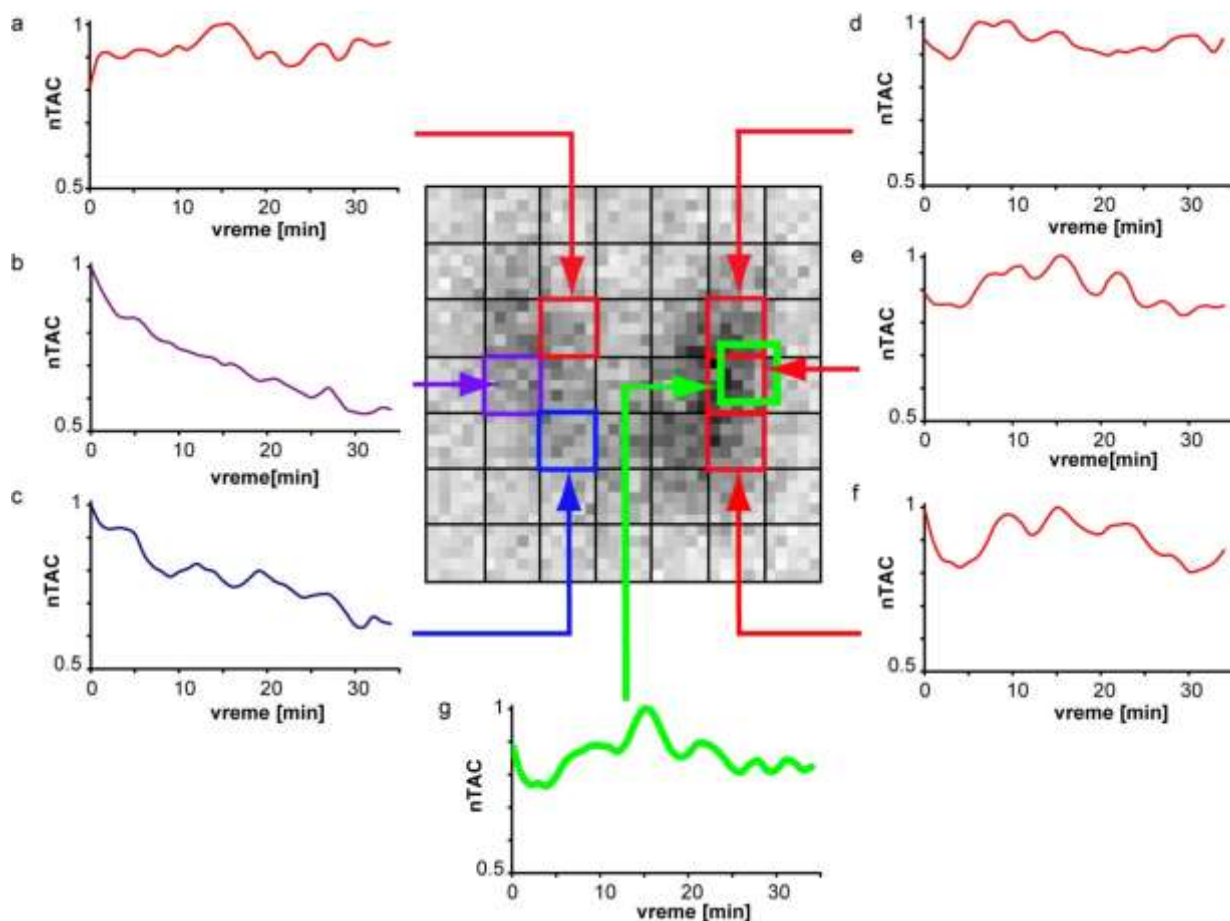
U našoj studiji primenili smo konvencionalni metod za lokalizaciju: subtrakcija i dvofazna tehnika. U nastavku smo radili naš nov metod obrade i potom poredili rezultate.

3.2.4.1. Subtrakciona analiza i odloženi snimci

Svaki zaostali fokus aktivnosti, nodularna formacija ili nepravilnost lobusa tiroidne žlezde na analiziranim scintigrafskim snimcima, koji uključuju zbirno pojedinačne dinamske sekvence, subtrakcioni snimak i odloženi planarni snimci, smatran je kompatibilnim sa adenomom paraštitaste žlezde.

3.2.4.2. Interfejs i Algoritam – novorazvijeni Podmornica software

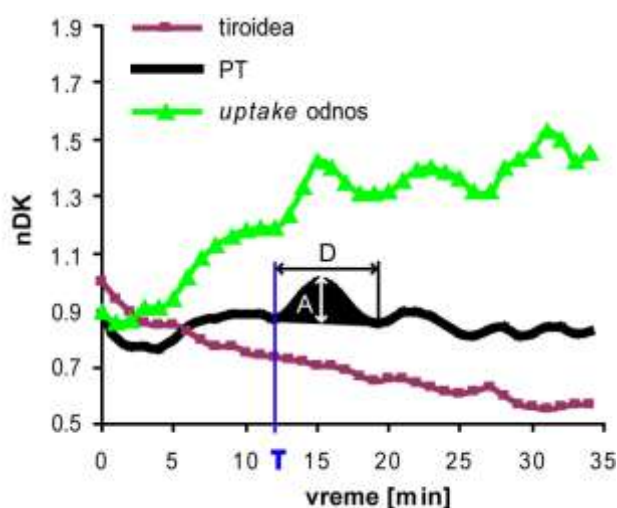
U programu Labview (National Instruments, Austin, Texas version 8.6 A), implementiran je algoritam prikazan u slici. Uvedena je mreža regiona od interesa koja može da se postavi preko željenog dela vrata u kome je štitasta žlezda ili ektopični fokus adenoma paraštitaste žlezde. Potom se svaka ROI pojedinačno automatski ispita kroz krive opadanja radioaktivnosti. Kod lezija PTA ispoljava se tipičan oblik krive opadanja radioaktivnosti sa kasnim pikom u određenom vremenskom intervalu (10–25 min) tokom koga je PTA/tiroida odnos veći od 1. PTA izranja kao podmornica nezavisno od tiroidnog tkiva ili tiroidnih lezija. Veličina pojedinačnih ROI ćelija se može menjati. Najčešće je korišćen matriks ROI 4x4mm ili 6x6mm a onda je veličina ROI povećavana u slučaju da je PTA većih dimenzija. Kod velikih fluktuacije na krivama primenjivao se programiran slobodni prozor, koji se mogao pomerati piksel po piksel u različitim pravcima, gore, dole, levo i desno, pa se tako precizno izdvajao stabilan PTA pik u odgovarajućem vremenskom intervalu. Sve ROI krive su automatski izračunate, normalizovane (na vrednost maksimuma) i poravnate metodom cubic spline (39). Na isti način je programirano automatizovano izračunavanje trajanja, amplitude i procenta preuzimanja radiofarmaka u svakom označenom regionu od interesa, na neobrađenim podacima, što je sve prikazano u Slici 5.



Slika 5. Rezultati Podmornice sa interfejsom mreže i korespondirajućim funkcijama: izabrano je šest ROI (5x5 piksela) sa odgovarajućim normalizovanim vreme/aktivnost krivama (nTAC). Levi gornji paratiroidni adenom prikazan je u grafiku E. Tiroidna opadajuća nTACT je izabrana u desnom lobusu (grafik B). Eksploracija sve četiri tipične lokalizacije paratiroidnih žlezda je pokazala prisustvo još jednog adenoma gornje desne paratiroidne žlezde - grafik A. nTAC – normalizovana vreme/aktivnost kriva, PTA – paratiroidni adenom, ROI – region od interesa, TAC – vreme/aktivnost kriva.

Za istog pacijenta čiji su podaci analizirani na slici 5, prikazane su najvažnije dinamske krive (DK): opadajuća tiroidna i kriva paratiroidne lezije sa uptake pik parametrima početak (T), trajanje (D), amplituda (A) na grafiku 1. Normalizovane vreme/aktivnost krive- nTAC za tiroidnu žlezdu (opadajuća kriva), paratiroidni adenoma (kriva sa pikom) sa obeleženim parametrima amplitude (A), površina amplitude, startno vreme i

dužina trajanja pika (D) i kriva odnosa preuzimanja radiofarmaka u paratiroidnom adenomu u odnosu na tiroidnu žlezdu: “uptake ratio”, koja prikazuje prolongirano zadržavanje u paratiroidnom adenomu u poređenju sa normalnim tiroidnim tkivom.



Grafik 2. Dinamske krive (DK): opadajuća tiroidna DK (ljubičasta boja) i Paratiroidna lezija (PL) kriva sa parametrima u crnoj boji (početak pika [T], trajanje [D], amplituda [A]). Zelena kriva predstavlja odnos PL vs. tiroidea (veći od 100%, tj. >1).

3.2.5. Novorazvijeni algoritam analize dinamskih krivih

Analiza dinamskih krivih je novorazvijen statistički algoritam koji je implementiran u automatsku obradu, nadovezujući se na obradu Podmornice po koracima prikazanim u Grafiku 3:

A. Predprocesiranje dinamskih krivih:

- [A1] manuelno isecanje cele regije koja je od interesa (u slučaju paratiroidne scintigrafije to je regija cele tiroidne žlezde);
- [A2] automatsko crtanje “mreže” N malih ROI preko regije označene pod A1);
- [A3] normalizacija dinamskih krivih (na maksimum radioaktivnosti);
- [A4] cubic spline filtriranje dinamskih krivih (balance parameter 0.8);

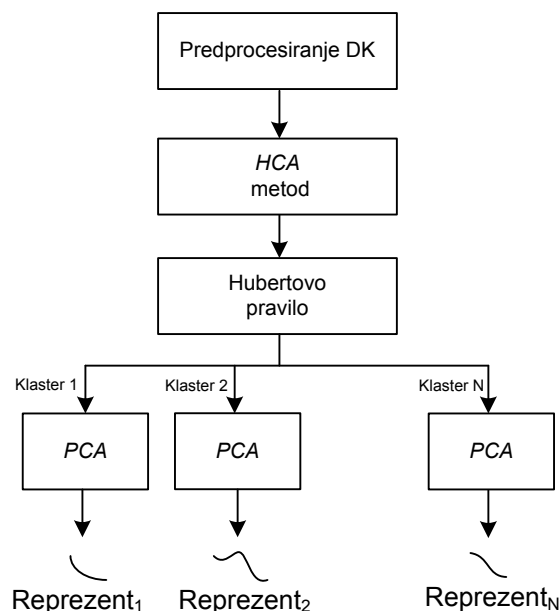
[A5] eliminacija malih ROI koje ne pripadaju tkivu poređenjem apsolutnog maksimuma svake od krivih ($R_{\max_i}$ $i=1,N$) sa pragom (prag) definisanog kao procenat (p) od maksimuma svih maksimuma krivih:

$$\text{prag} = p * \max_{1 \leq i \leq N} R_{\max_i}, p \in [1,100]\% \quad (3.11)$$

- B. Hijerarhijska klasterizacija (HCA) (40) dinamskih krivih radi pronalaženja grupa sličnih dinamskih krivih (klastera) i prikaz klastera u obliku dendograma. Primenjeno je 5 HCA metoda: Single, Complete, Ward, Average i Mcquilly (41)
- C. Procena optimalnog broja klastera (N) pomoću Hubertovog pravila (42,43) i vizuelna interpretacija definisanih klastera. Optimalan broj klastera odgovara maksimalnom Hubertov indeksu.
- D. Primena PCA (44) na svaki klaster dinamskih krivih radi procene reprezentativne dinamske krive u regiji klastera. Reprezent dinamskih krivih u jednom klasteru (Reprezent_M) koji sadrži K krivih se može izraziti u obliku:

$$\text{Reprezent}_M = \sum_{i=1,L} PC_i = \sum_{\substack{i=1,L \\ k=1,K}} p_{ik} DK_1 + p_{ik} DK_2 + \dots + p_{ik} DK_k, \quad M = 1, N \quad (3.12)$$

gde su PC_i glavne komponente ($i=1,L$) čiji zbir nosi najveću varijansu veću od 75% i koji daje oblik reprezentativne DK u M - tom klasteru ($M=1,N$), p_{ik} ($i=1,L$; $k=1,K$) su PCA koeficijenti, K - broj krivih u klasteru, N - optimalan broj klastera. Kombinacija Kaizerovog pravila (45) i Screeplot testa (46) su korišćeni kao kriterijum izdvajanja glavnih komponenti. Varimax rotacija je korišćena za poboljšanje interpretacije glavnih komponenti (47).



Grafik 3. Algoritam obrade podataka, DK – dinamska kriva, HCA - eng. Hierarchical Cluster Analysis, PCA - eng. Principal Component Analysis

Za predprocesiranje dinamskih krivih je korišćen je Podmornica algoritam iz koje su podaci eksportovani u *spreadsheet* formatu. Za statističku analizu je korišćen softver RStudio, verzija 0.98.976, (R Core Team, 2014).

3.2.6. Statistika

Statistička analiza podataka obavljena je u SPSS programu, version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois), za određivanje normalnosti raspodele primenjen je Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Deskriptivna statistika obuhvatila je analize mediane (ranges) i srednjih vrednosti ($\pm$ SD) za brojne vrednosti i frekvence a procenite za diskretne vrednosti. Za analizu kriva radioaktivnog raspada i njihovih nagiba primenjena je logaritamska transformacija prosečnih vrednosti tačaka dinamskih krivih fitovanih linearnom regresijom. Za procenu korelacije korišćen je Spearmanov koeficijent korelacije (sa nivoom značajnosti p 0.05).

4.Rezultati

4.1. Rezultati operativnog lečenja i histopatoloških analiza

U našoj grupi je operativnim lečenjem ekstirpirano ukupno 63 lezije paraštitastih žlezda, kod 53/78 pacijenta. Prosečna veličina paratiroidnih adenoma bila manja od 1 cm³.

Kod 25/78(32%) pacijenata operisana nodozna tiroidna žlezda. Relevantni podaci prikazani su u Tabeli 2.

Zastupljenost podtipova PHPT pokazala je očekivane vrednosti: 44/53 (84%) pacijenata sa paratiroidnim adenomom, 8/52(15%) pacijenata sa hiperplazijama i jedan pacijent 1 (1%) sa paratiroidnim karcinomom. Hiperplazije su bile zastupljene kao bolest dve ili sve četiri paratiroidne žlezde: kod sedam pacijenata po dve zahvaćene i samo kod jednog pacijenta kao bolest sve četiri žlezde.

Paratiroidne lezije bile su lokalizovane na različitim mestima. U našoj grupi uvećani adenomi “tonuli” su na dole i put posteriorno u odnosu na prvobitni anatomski položaj. Od 45 solitarnih paratiroidnih lezija najveći broj je lokalizovan u položaju donjih paraštitastih žlezda- donjih: 40% desnih, 38% levih a gornjih: 11% desnih 9% i levih 13%. Ektopični PTA se pojavio u dva pacijenta, kod oba u sklopu hiperplazije- jedan lokalizovan intratimično a drugi lateralno uz velike krvne sudove. Jedan intratiroidni adenom lokalizovan je u sklopu hiperplazije sve četiri paraštitaste žlezde.

U našoj celoj grupi (78 pacijenata) izdvojio se visok procenat maligne bolesti štitaste žlezde 19% - 15 pacijenata. Tipovi karcinoma štitaste žlezde bili su: u 14 pacijenata papilarni i u jednog pacijenta medularni tip.

Udružene bolesti štitaste i paraštitastih žlezda su se javile kod 36 pacijenta s tim što je u ovoj grupi bilo 8 pacijenata sa tiroidnim karcinomima.

Tabela 3. Histopatološki nalazi pacijenata cele grupe: histopatološki nalazi (PTA-paratiroidni adenom i PTC-paratiroidni karcinom)

Total	N =78 (100%) pacijenata		
Operativni			
histopatološki nalazi	53/78 pts PHPT *	25/78 pts nodозна lezija tiroide	
PHPT	N=53(100%)pacijenta		
N(%)pacijenti	44/53 (84%) PTA	8/53 (15%) hiperplazija	1(1%)PTC
Histopatološka zapremina PTA	796 (15-6125) mm ³		
Definitivni histopatološki nalazi tiroidne žlezde u celoj grupi*	N=78 (100%)		
Normalno tkivo	17/78(22%)		
Benigni nodusi	46/78(%)		
Maligni nodusi	15/78(19%)		

* kod 36/53(68%) pacijenata PHPT je bio udružen sa nodularnom bolesti tiroidne žlezde, od toga je kod 8(15%) je bio zastupljen karcinom štitaste žlezde

4.2. Rezultati konvencionalne analize i PTH vrednosti

Konvencionalna analiza rezultata scintigrafskih snimaka paraštitastih žlezda obuhvatila je izbornu tri modaliteta: a.) subtrakciona analiza, b.) odloženi planarni snimci (načinjeni 60.-120. minuta) u anteroposteriornjoj i kosim projekcijama pozicije prema

US nalazu PTA i c.) ponovljeno snimanje sa perhloratnom modifikacijom u pacijenata sa nekonkluzivnim rezultatima prethodnih analiza (subtrakcije plus odloženi snimci).

Rezultati scintigrafskih analiza i uporedne vrednosti nivoa parathormona sumirani su u Tabeli 4, dok su specifičnost i senzitivnost konvencionalne metode prikazane u sekciji 4.1.3. komparativno sa Podmornica analizom.

U našim ispitivanju dobijene su veoma visoke vrednosti i u grupi pozitivnih kao i u grupi negativnih scintigrafskih nalaza.

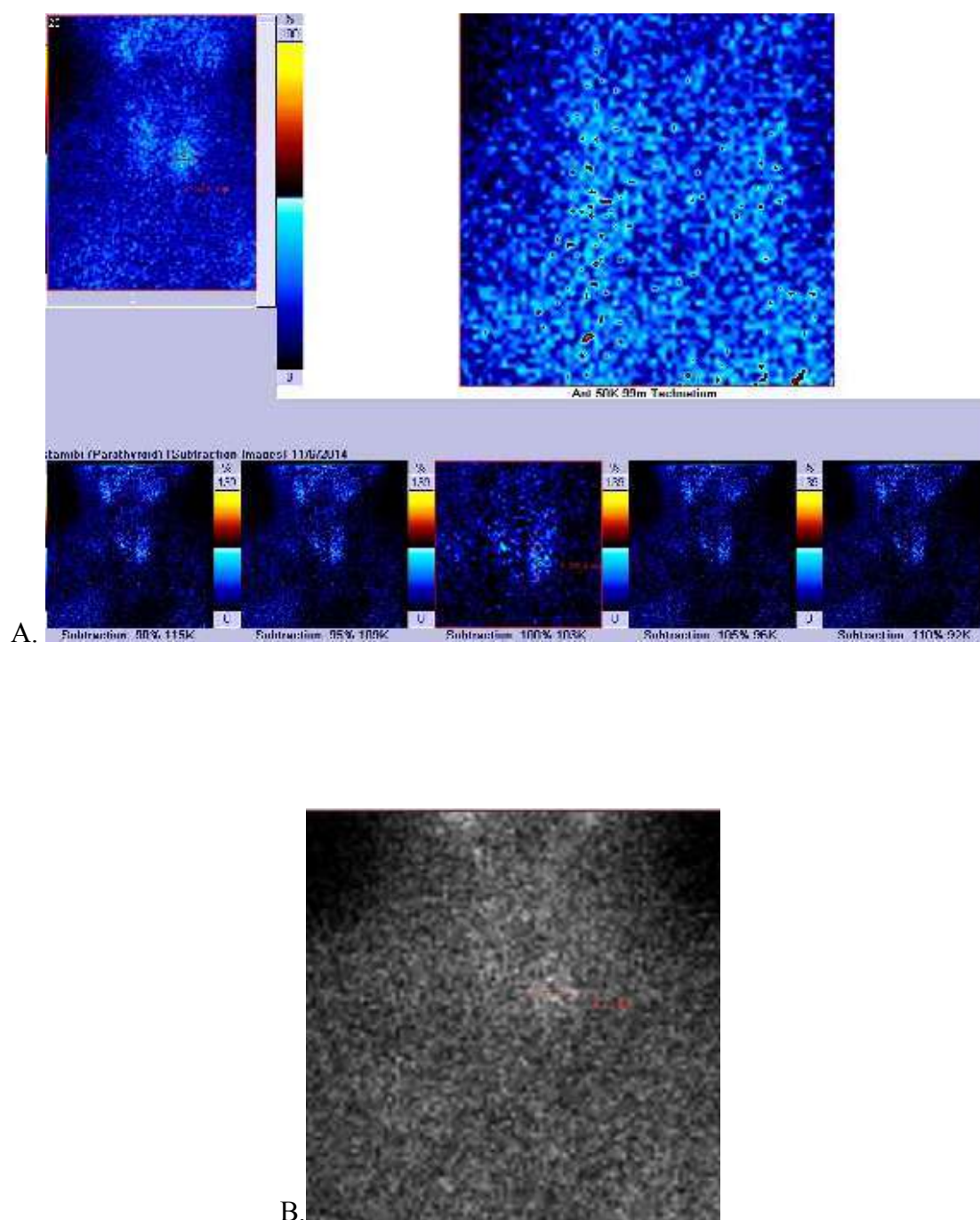
Tabela 4. Rezultati konvencionalnog scintigrafskog ispitivanja- kombinovana analiza subtrakcija sa kasnim snimcima, pehloratna modifikacija i uporedno odgovarajući nivoi parathomona u pozitivnim/negativnim rezultatima

	Subtrakcija +Kasni sken	Perhlorat	PTH pg/ml
Total	N = 78(100%) pacijenata	N = 15/78pacijenata	
Pozitivan sken	48 (62%)	*12/15	133.5(72-658)
a) PTA	24		
b) nodus tiroide*	15		
c) tkivo tiroide *	9		
Negativan sken	30 (38%)	* 3/15	102(70-223)

*Rezultati nekonkluzivni za PTA kod kojih je ponovljeno ispitivanja sa perhloratom

Odloženi snimci pokazali su pozitivan rezultat zaostale aktivnosti u 15(19 %) slučajeva, u kojima se paratiroidni adenom nije mogao locirati sa sigurnošću. Od toga je u 13 pacijenata zaostali fokus aktivnost pripadao nodusu tiroidne žlezde, a u 2 slučaja zaostajala je aktivnost u celoj tiroidnoj žlezdi. U ovih 15 pacijenata primenjena je perhloratna modifikacija, kao ponovljeno ispitivanje u cilju ubrzavanja eliminacije radiofarmaka iz štitaste žlezde.

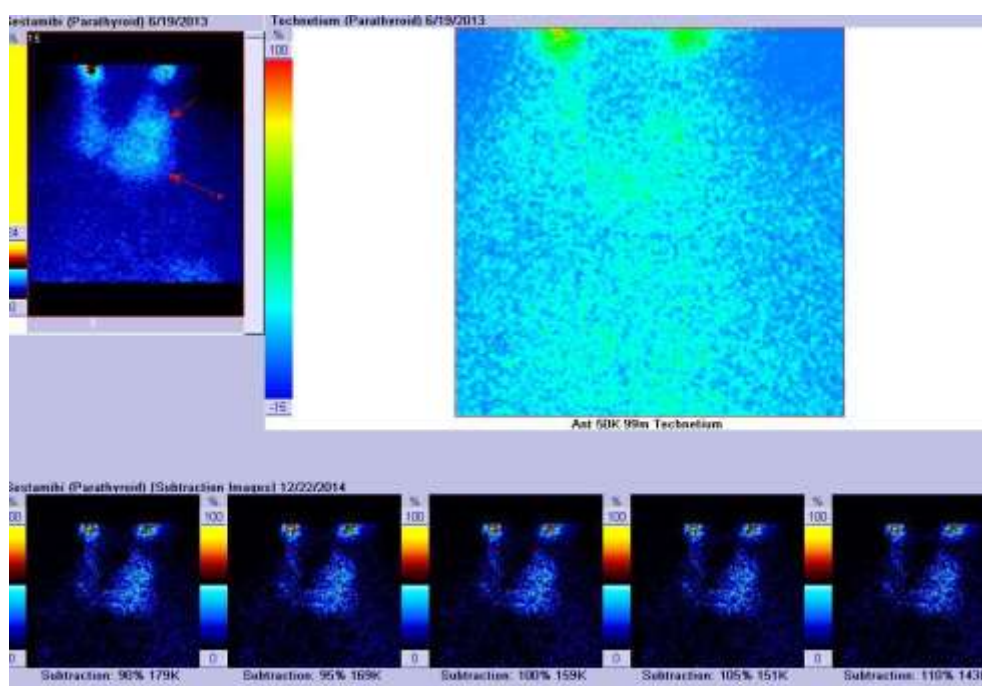
Važnost dosledne interpretacije svih sekvenci i poluautomatizovane obrade scintigrafskih podataka u konvencionalnoj metodi ali i njena ograničenja ilustrovaćemo sledećim primerima: 1.) prednost dve faze snimanja i merenja veličine scintigrafskih fokusa: pozitivan PTA iza nodusa – nalaz jasan na kasnom snimku (dimenzije fokusa) 2.) prednost analize pojedinačnih dinamskih sekvenci za male PTA u hiperplaziji sa dva PTA: jedan se prikazuje na subtrakcionim snimku a drugi je prikazan samo u sekvencama, 3.) prednosti primene ubrzanog tiroidnog “wash out”-a davanjem perhlorata: pozitivan PTA iza nodusa – nalaz jasan na perhloratu i 4.) ograničenja metode u slučajevima udruženih nodusa i PTA – slivene lezije.



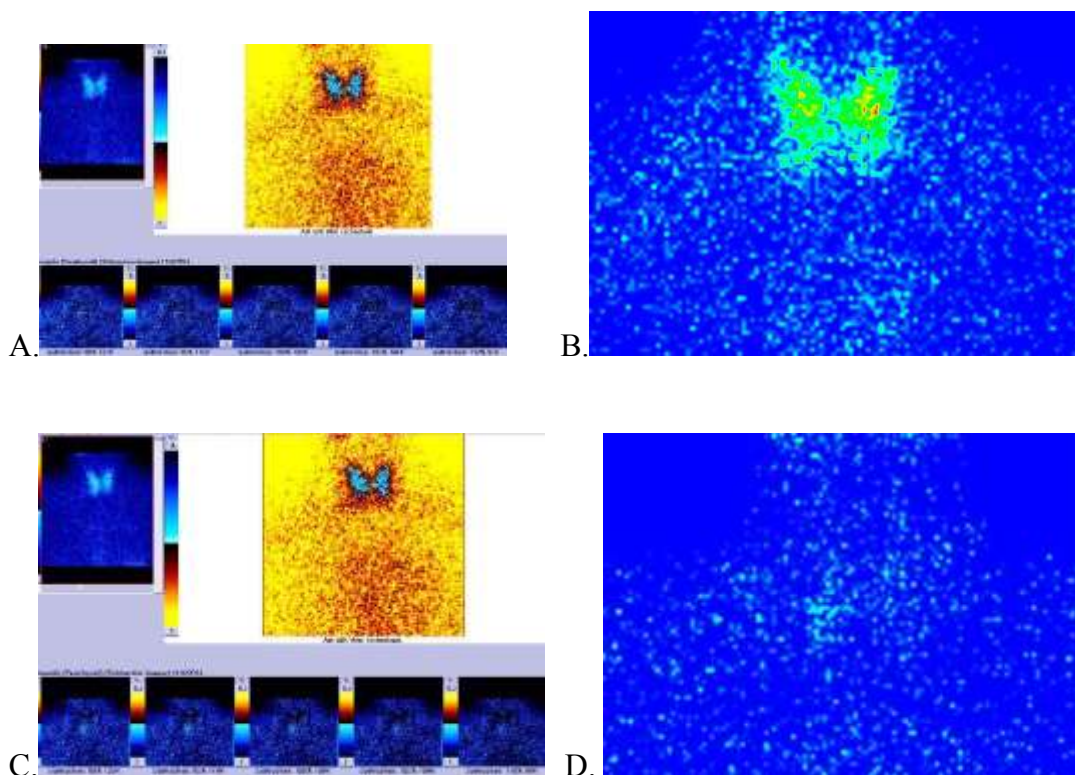
Slika 6.: Primer rezultata scintigrafskog ispitivanja donjeg levog paratiroidnog adenoma pozicioniranog iza nodusa štitaste žlezde. Pacijent (DM) PTH 134 pg/ml, histopatološki volumen PTA 1.62cm³ A.Subtrakcioni rezultati daju kao rezultat fokus u nodusu levog lobusa, koji je na MIBI skenu jasno izdvojen u odnosu na sken pertpehentatom. B.

Kasni MIBI sken prikazuje manji fokus u poređenju sa rezultatom subtrakcije prezentujući donji levi PTA

Drugi primer je pacijent A.V. PTH 163.8pg/ml. Histopatološki nalazi: hiperplazija – adenom gornje kao i donje leve paratiroidne žlezde makroskopskih dimenzija 12x10x10 I 15x10x4mm. Scintigrafski nalazi ovog primera su prikazani na slici 7.



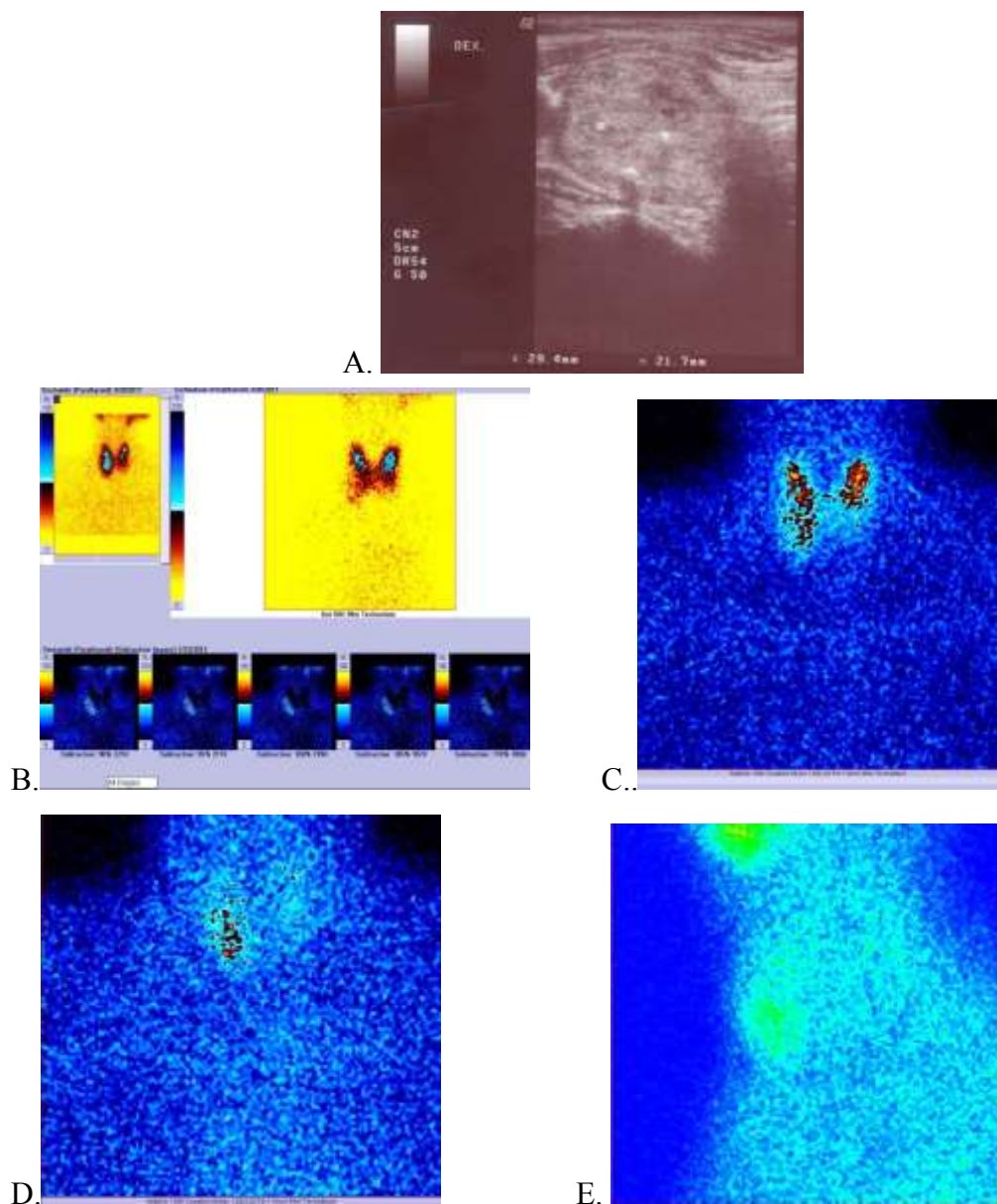
Slika 7. Primer analize pojedinačnih dinamskih sekvenci za male PTA u hiperplaziji sa dva PTA; na levoj donjoj i gornjoj poziciji, udruženih sa polinodozno promenjenom štitastom žlezdom- subtrakcioni snimka ne izdvaja jasno obe lezije dok se na 20 frejmu dinamike mogu uočiti.



Slika 8.: Primer scintigrafskih rezultata ispitivanja u lokalizaciji donjeg desnog paratiroidnog adenoma kada je bilo potrebno ponovljeno ispitivanje uz dodatak pehloratnog koraka, za ubrzano ispiranje radiofarmaka iz štitaste žlezde: pozitivan PTA iza nodusa. U pacijenta (SM), PTH 166 pg/ml, verifikovan PTA donji desni veličine 1.875 cm³, konvencionalnom metodom rezultira negativnom subtrakcijom a aktivnost u celoj štitastoj žlezdi zaostaje, na odloženim snimcima čak i do 120 minuta. Perhloratno ponovljeno ispitivanje jasno izdvaja na subtrakciji, u 60 min PTA. A.Subtrakcioni rezultat je negativan B.Kasni MIBI sken prikazuje zaostalu aktivnost u tiroidei, sa nepravilnošću donje lateralne ivice desnog lobusa C. Subtrakcioni rezultati ponovljenog ispitivanja uz primenu ubrzanog “wash out”a (perhloratna modifikacija) pokazuju fokus aktivnosti istmično D.Kasni MIBI sken jasno izdvaja fokus u donjem desnom PTA

Primer 4.: Lažno negativan nalaz klasične interpretacije kod pacijenta sa udruženim nodusom tiroide i paratiroidnim adenomom iza nodusa prikazan je na slici 9. “Prekriven” PTA na subtrakciji i kasnom snimku. Nivo PTH u ovog bolesnika bio je 92 pg/ml a histopatološki je opisan u desnom lobusu: tiroidni adenom i iza njega PTA dimenzija

1.75cm³. US nalaz nije razgraničio ove dve lezije, kao ni konvencionalna interpretacija scintigrafskog ispitivanja, gde se prikazalo zaostajanje radiofarmaka na kasnim snimcima u celoj tiroidnoj žlezde dok se u ponovljenoj perhloratnoj modifikaciji prikazao samo nodus desnog lobusa.



Slika 9.: Primer lažno negativnog nalaza klasične interpretacije kod pacijenta sa udruženim nodusom tiroide i paratiroidnim adenomom iza nodusa. A.US nalaz nodusa desnog lobusa (29.4 x 27.1mm) B. Subtraktivni rezultati pokazuju vezivanje MIBIja u lateralnom delu desnog lobusa, perteknetat negativan C. Kasni MIBI (120.minut) sken vizualizuje celu tiroideu D. Kasni snimak na ponovljenom ispitivanju

perhloratom rezultira u fokusu koji odgovara nodusu desnog lobusa E. Kasni profilni snimak prikazuje nodus tiroide

4.3. Rezultati Podmornica analize

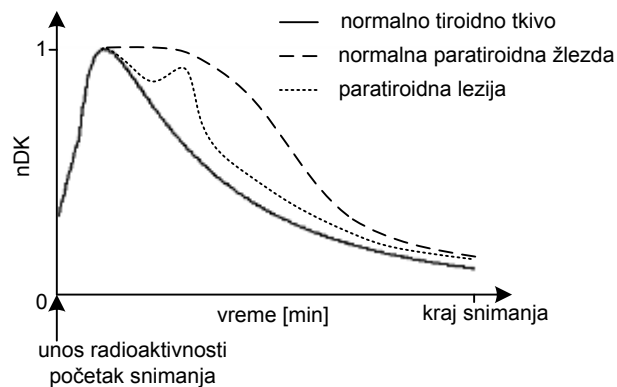
Primarni hiperparatiroidizam, sa svim svojim podtipovima: paratiroidni adenom, hiperplazija i karcinom, je na Podmornica analizi prikazao tipičan nalaz na normalizovanoj vreme/aktivnost krivi. S obzirom da je u našoj grupi bila zastupljena i pridružena nodularna bolest tiroidne žlezde, rezultati su prezentovani po histološkim tipovima lezija štitaste i paraštitastih žlezda.

4.3.1. Solitarni paratiroidni adenom

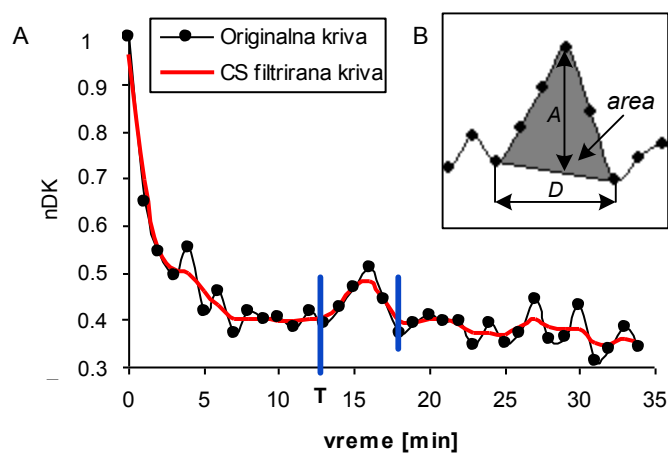
4.3.1.1. Tipičan TAC nalaz paratiroidnog adenoma

Analizom ROI novorazvijenim Podmornica software-om dobijene su tipične dinamske krive vreme/aktivnost paratiroidnih adenoma. Na Grafiku 4 su prikazane TAC tiroidne žlezde, paratiroidnih žlezda i paratiroidnih adenoma.

Za razliku od eksponencijalno opadajuće krive tiroidnog tkiva, paratiroidni adenomi su se odlikovali krivom koja započinje eksponencijalnim opadanjem koje je usporeno u poređenju sa tiroidom u prvoj fazi, da bi u drugoj fazi manifestovali pojačanu akumulaciju radiofarmaka- u obliku pika sa početkom u 15.34 (± 4 minuta, medijanom 15 minuta), opsegom 10-25 minuta, trajanjem pika 4-10 minuta (medijana 6 minuta) i amplitudom pika 19 (± 5)%, koji potom nastavlja eksponencijalno opadanje. To su ujedno i parametri koje smo dalje analizirali. Ovi podaci su analizirani na sirovim podacima ("counts/sec"), originalnih ROI krivih- grafik 4 prikazuje razliku filtriranih "cubic spline" krivih i originalne krive.



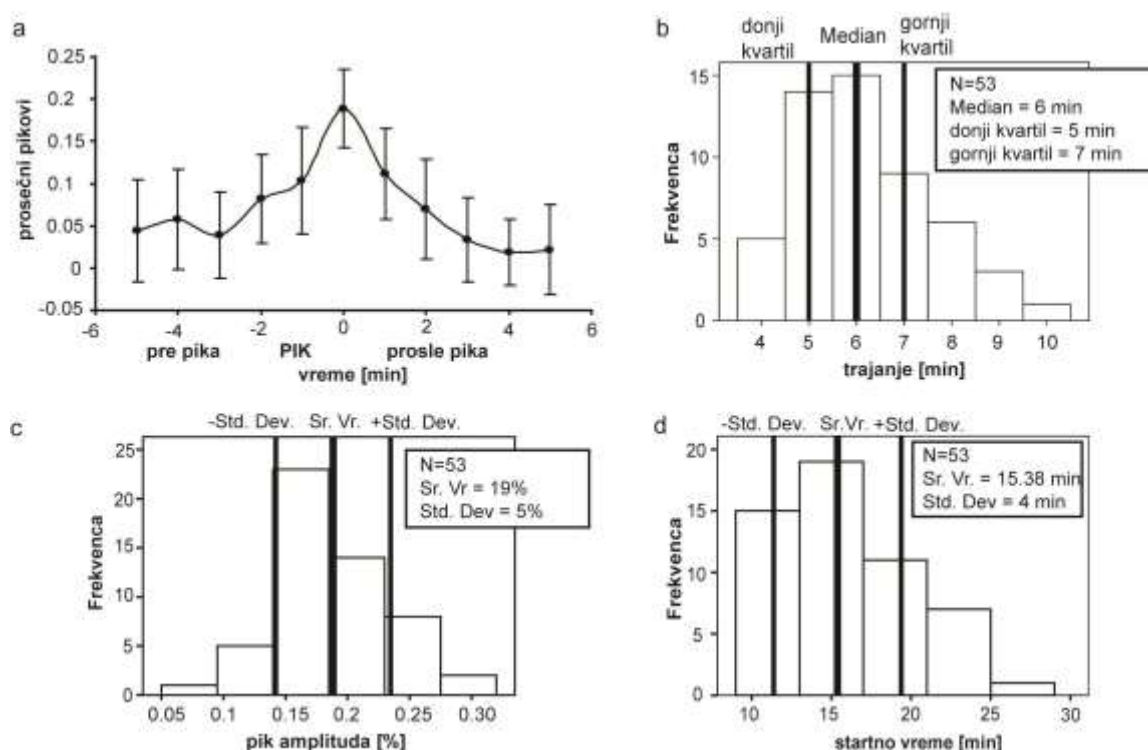
Grafik 4. Razlika u obliku normalizovanih dinamskih krivih (nDK) u slučaju normalnog tiroidnog tkiva, normalne paratiroidne žlezde i paratiroidne lezije



Grafik 5. (A) Originalna i cubic spline (balance parameter=0.8) filtrirana dinamska kriva sa označenim pikom od interesa. Parametar T je trenutak početka pika (B) Uveličani segment originalne dinamske krive sa obeleženim parametrima pika: amplituda (A), trajanje (D) i površina (area). nDK – normalizovana dinamska kriva

4.3.1.2. Parametri TAC paratiroidnog adenoma

Statistički prikaz analiza parametara pika: amplitude, trajanja i površine pika svih paratiroidnih adenoma predstavljen je na grafiku 6.



Grafik 6. Zbirni rezultati svih paratiroidnih adenoma: Grafik A-srednje vrednosti ($\pm$ standardna devijacija) prosečna normalizovana vreme/aktivnost kriva (pojedinačne krive su normalizovane svojom maksimalnom vrednošću pika). Grafik B: Histogrami trajanja pika. Grafik C: histogram amplitude pika i grafik D histogram površine pika.

Distribucija amplitude pika i njegove površine pripada tipu normalne Gausove raspodele ($p > 0.05$), dok to nije slučaj za njegovo trajanje ($p < 0.05$). Od navedenih analiziranih parametara najstabilnijim se pokazala amplituda pika (najmanja standardna devijacija).

4.3.1.3. Korelacija parametra amplitude pika TAC paratiroidnog adenoma prema veličini i nivou parathormona

Amplituda pika nije bila u značajnoj korelaciji sa volumenom PTA niti vrednostima parathormona (Spearman koeficijent je -0.33, odnosno -0.28).

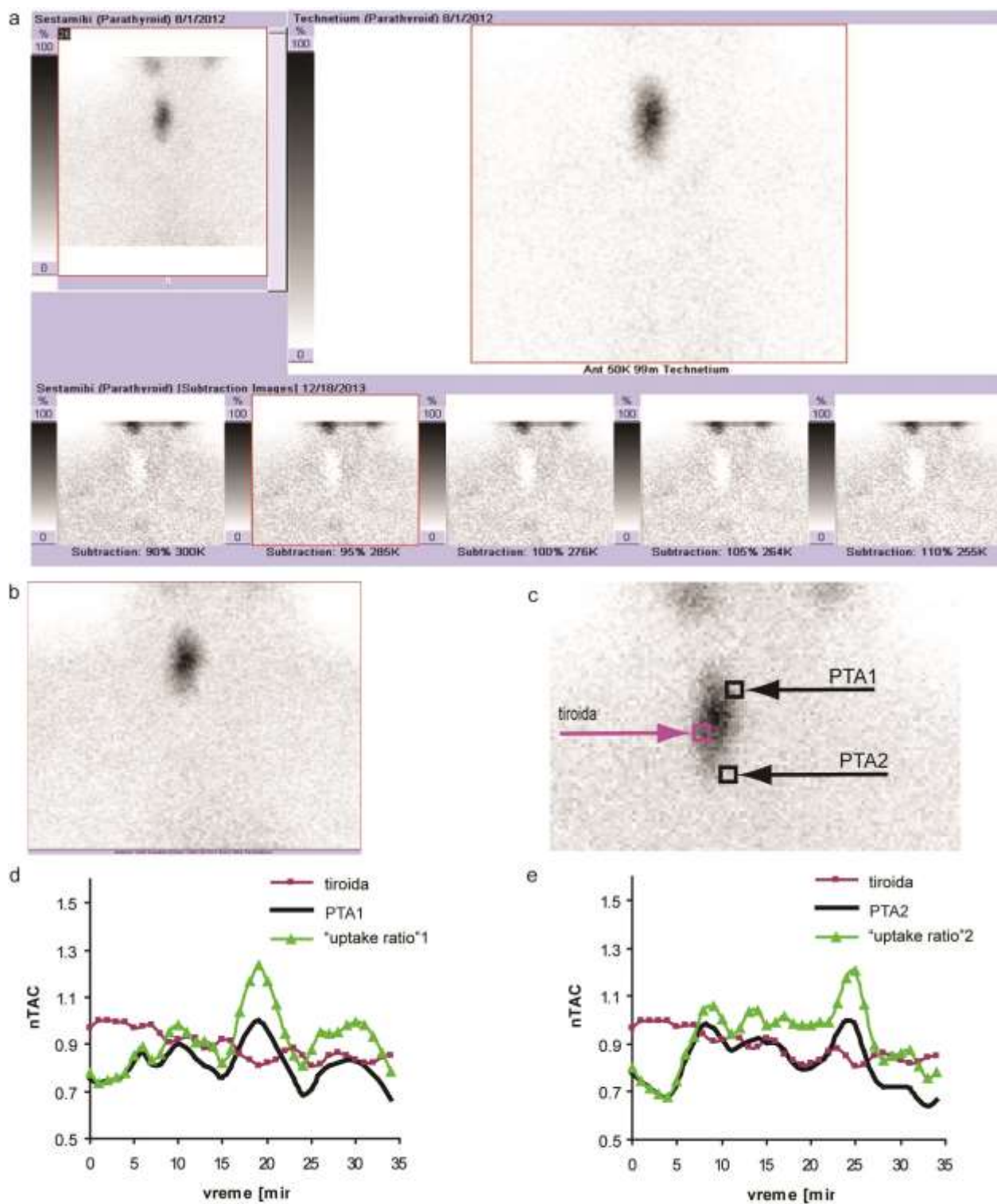
4.3.2. Paratiroidna hiperplazija

Dijagnoza hiperplazije ustanovljena je kod 8 pacijenata. Hiperplazija se manifestovala kao bolest dve žlezde kod 7 pacijenata a u jednom slučaju je u pitanju bila bolest sve četiri žlezde.

Kod svih pacijenata hiperplazija je bila udružena sa nodularnom štitnom žlezdom. Konvencionalni metodi analize su pokazali samo po jednu uvećanu žlezdu po pacijentu. Podmornica analiza je prikazala 17 od ukupno 18 fokusa, s tim što je taj jedan mali paratiroidni adenom, koji nije detektovan, bio lociran iza papilarnog mikrokarcinoma štitaste žlezde.

Podmornica analiza je kod hiperplastičnih paraštitastih žlezdi prikazala isti tipičan TAC nalaz kao kod solitarnog paratiroidnog adenoma.

Primer hiperplazije je u Slici 10. U pitanju je pacijent koji je prethodno operisan zbog benignog nodusa i levog gornjeg paratiroidnog adenoma. S obzirom na porast PTH , dve godine kasnije, indikovano je scintigrafsko ispitivanje.

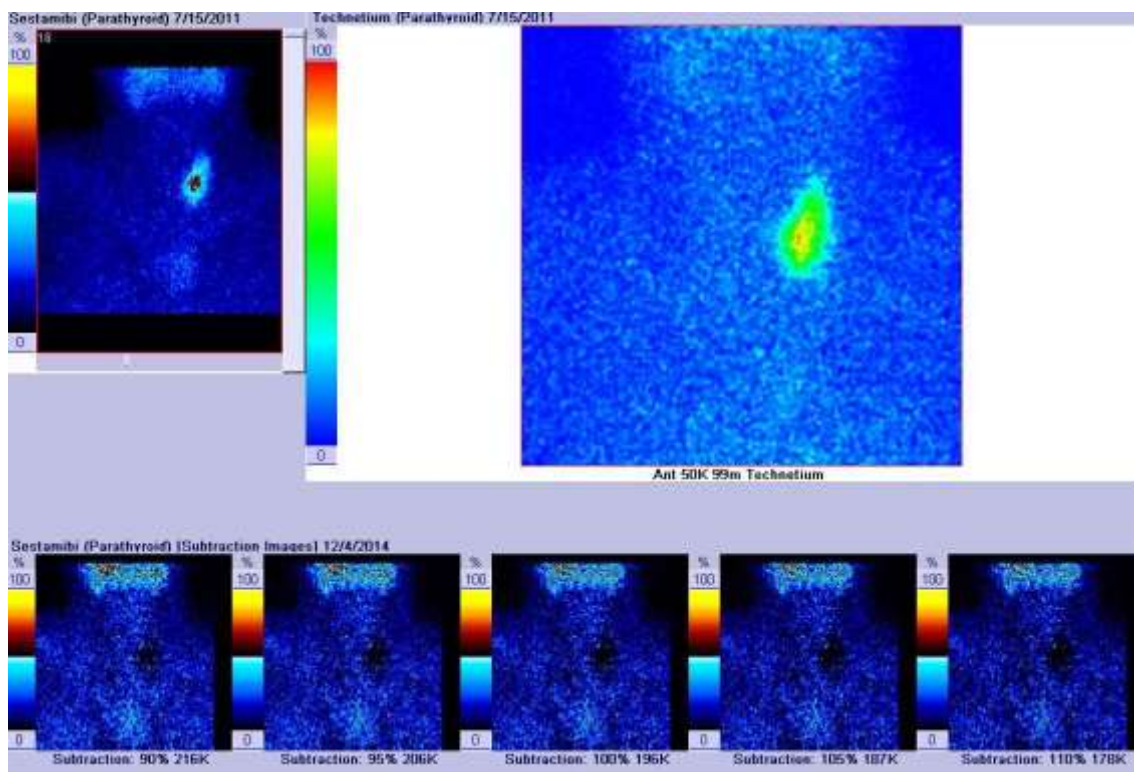


*Dimenzije pojedinačne ROI je 4x4 piksela (6x6mm), prikazan je frejm 19. T/A krive su normalizovane: PTA1- gornji desni PTA sa startnim vremenom 15. minut, trajanje pika 9 minuta, amplitude 24.8%, “uptake ratio” pika je 1.21; PTA 2- donji desni PTA sa startnim vremenom 19.minut, trajanje pika 9 minuta, amplitude 22.7%, “uptake ratio” 1.16.

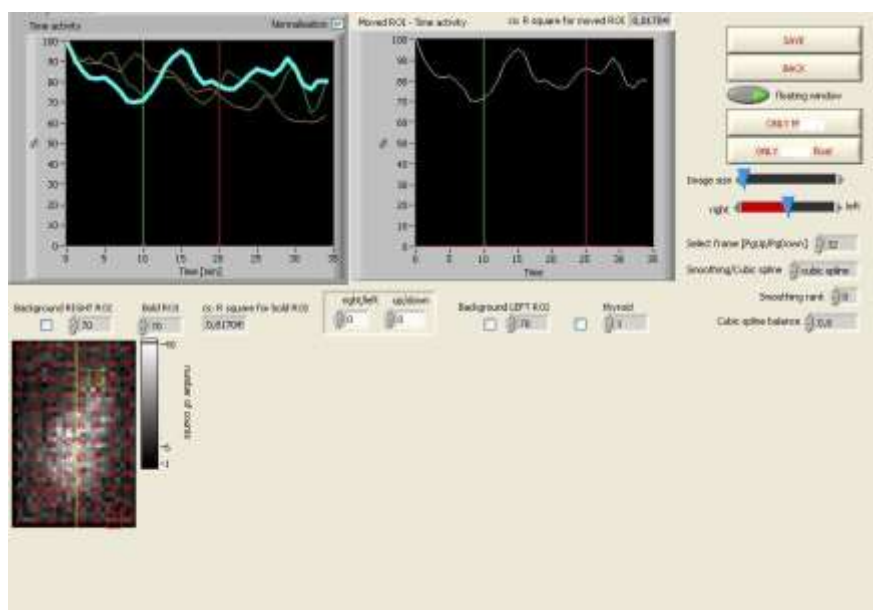
Slika 10. Primer konvencionalne i Podmornica analize u hiperplaziji: A. subtrakcioni snimak negativnog rezultata B. Kasni sken prikazuje zaostalu aktivnost u celom lobusu C. Pozitivan nalaz Podmornica analize koji je verifikovana hiperplazija: donji desni PTA (volumen 96 mm³) i gornji desni PTA (volumen 24 mm³) intratiroidno lokalizovan.

4.3.3. Paratiroidni karcinom

Jedan pacijent sa ovom dijagnozom je uključen u našu grupu tek posle prve operacije samo jedne paraštitaste žlezde u kojoj je utvrđen karcinom. Sumnja na recidiv je dovela do našeg ispitivanja u kome je pozitivan nalaz fokusa u levoj gornjoj paratiroidnoj žlezdi, sa istovetnim oblikom tipičnog TAC nalaza kao kod solitarnog paratiroidnog adenoma. Učinjena je operacija recidiva u paratiroidnoj žlezdi i loboistmektomija levo. Potom je sledilo pogoršanje bolesti, sa razvojem metastaza na plućima. Paratioidni karcinom je predstavljen na Slikama 11- 13.

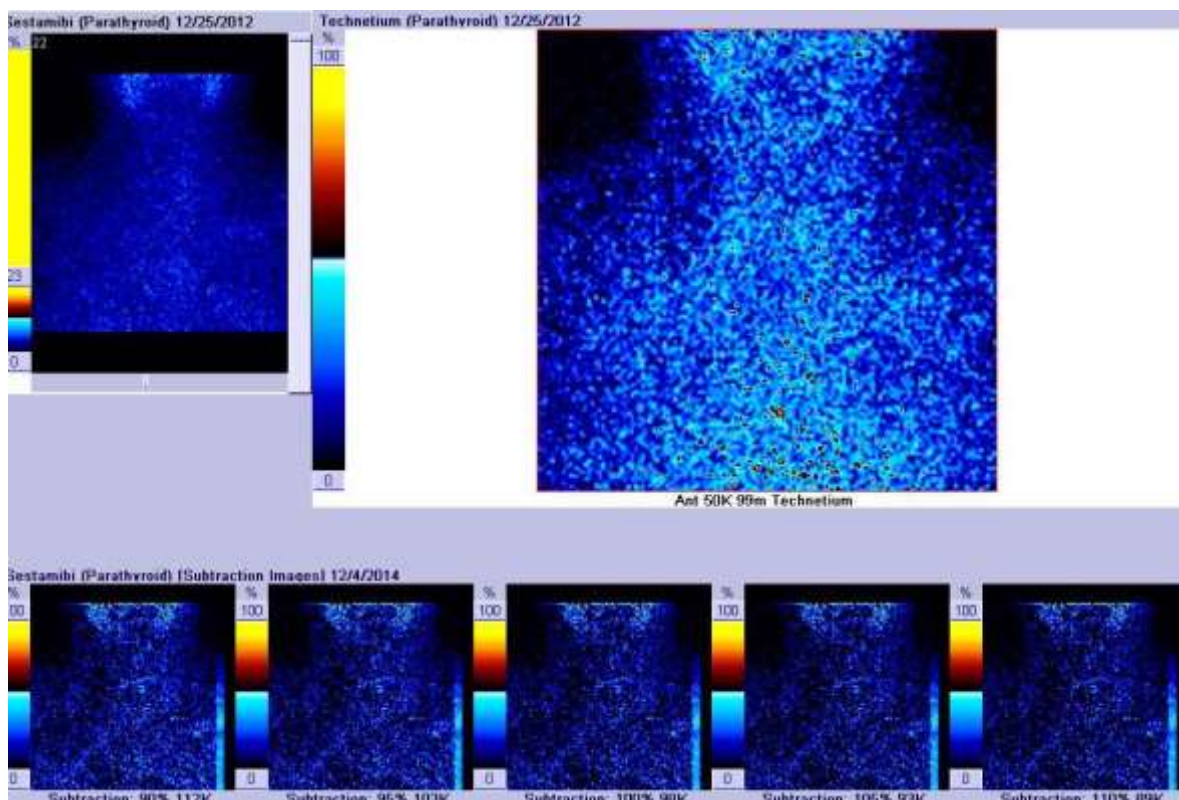


Slika 11.: Scintigrafsko ispitivanje paratiroidnog karcinoma: Subtrakcioni snimak i 18. snimak dinamske akvizicije

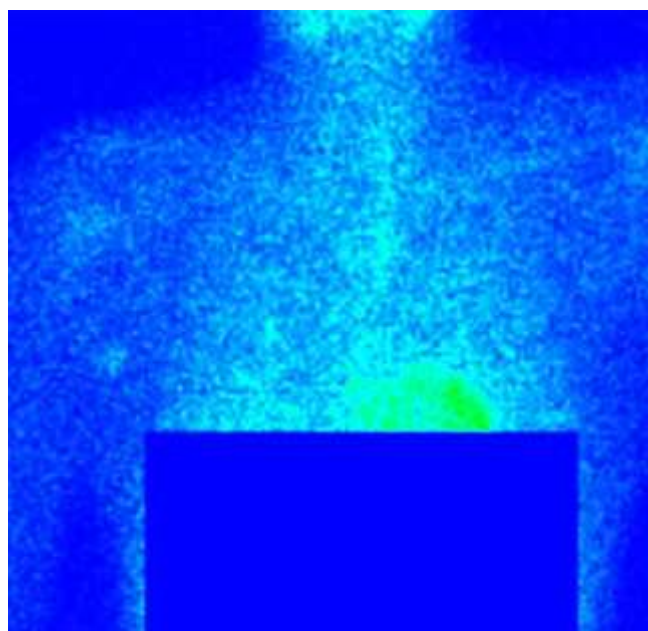


Slika12.: Interfejs Podmornica analize za paratiroidni karcinom sa izdvajanjem lezije leve gornje paratiroidne žlezde.

Histopatološke dimenzije paratiroidnog karcinoma su makroskopske veličine 55 mm³



Slika 13.: Recidivantna bolest paratiroidnog karcinoma daje negativan subtraksijski nalaz u regionu vrata

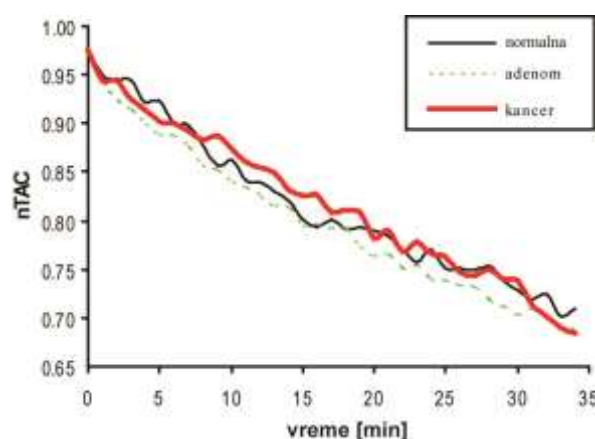


Slika 14.: Scintigram regiona toraksa kod recidivantne bolesti, godinu dana kasnije od prvobitne dijagnoze, sa razvojem metastaza u plućima- ukazuje na zahvaćenost pluća.

4.3.4. Rezultati analize u tiroidnoj žlezdi, tiroidnim adenomima i karcinomima

U štitastoj žlezdi analiza je učinjena u normalnom tkivu kod 17/78 (22%) pacijenata, potom u benignim adenomima 46/78(59%) pacijenata i u karcinoma 15/78(19%) pacijenata.

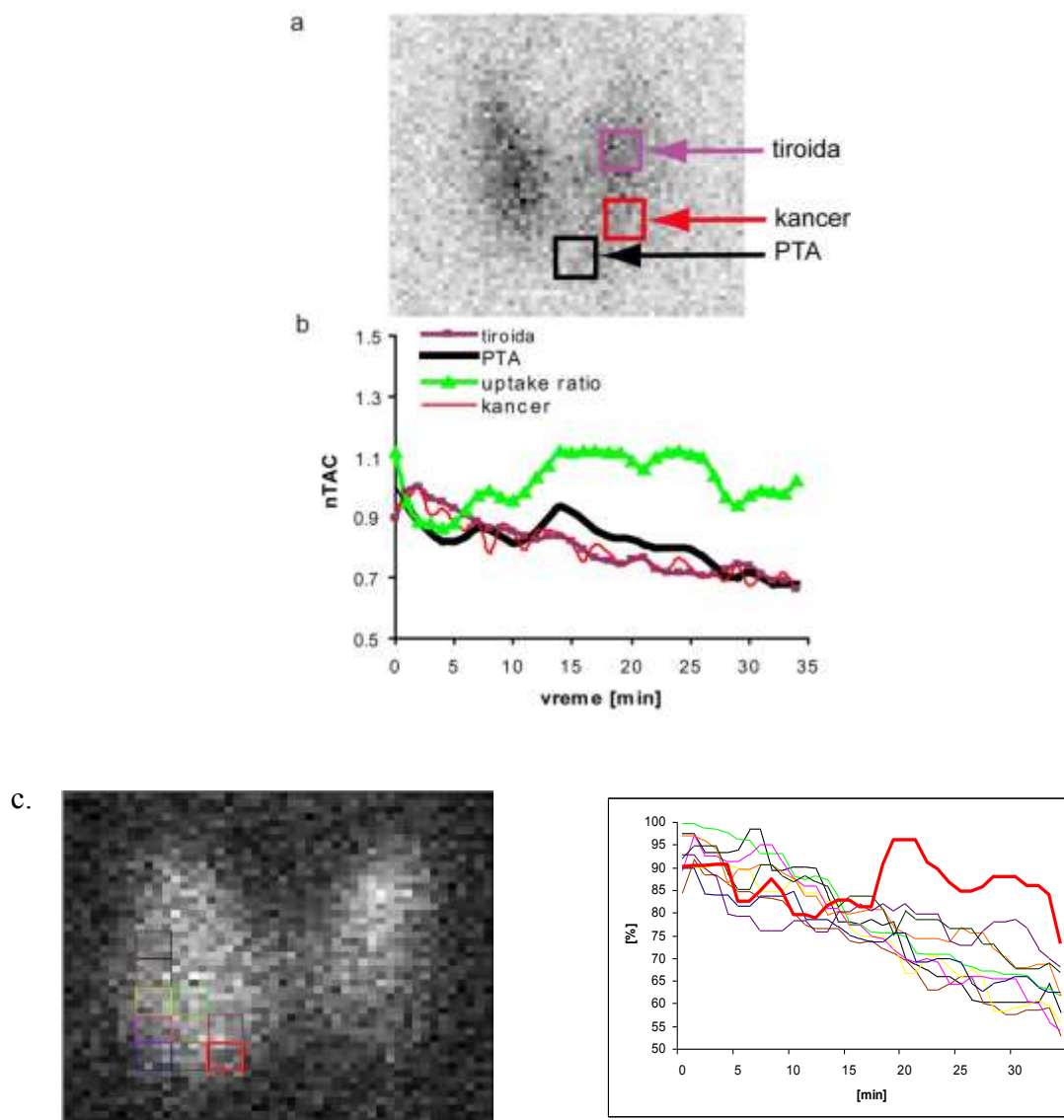
Svi navedeni tipovi kod normalnog tkiva kao i patoloških lezija su pokazali su opadajuće eksponencijalne krive (u analizu TAC uključena je grupa perhlorat modifikacije), što je prikazano na Grafiku br 7.



Grafik 7. Prikaz rezultata poređenja eksponencijalnih TAC linearnim i kvadratnim fitovanjem sa parovima prosečnih vrednosti u normalnom tkivu štitaste žlezde, benignim i malignim lezijama, statističkom “cluster” metodom.

Prosečna vrednost opadanja radioaktivnosti tokom 35 minuta je bila 28%. Analize nagiba normalnog tkiva, benignih i malignih lezija tiroidne žlezde, pokazale su isti negativan nagib -0.04.

Primer udruženih bolesti karcinoma tiroidne žlezde i paratiroidnog adenoma prikazan je na Slici 16: Podmornica analiza je prikazala PTA i tiroidnu leziju, koje se jasno razlikuju po obliku TAC, bez obzira da li je u pitanju adenom (c) ili karcinom (a).



Slika 16.:Primer Podmornica analize u konkomitantnih PTA i tiroidnih lezija. A. Papilarni karcinom levog lobusa i donji levi PTA (volume 160 mm³) sa grafikom Podmornica analize B. C. Podmornica analiza kod pacijenta iz primera 4.1.1. konvencionalne obrade, koja ni sa perhloratnom modifikacijom nije lokalizovala PTA. Crvenom bojom označena je lokacija donjeg desnog PTA kao i njegov TAC, dok je ljubičastom bojom označen tiroidni adenom.

4.3.5.Ograničenja metode

Lažno pozitivni PTA nalaz prikazao se kod dva pacijenta sa benignim nodusom štitaste žlezde, dok je jedan lažno negativan nalaz kod hiperplazije bila jedna od dve hiperplastične žlezde pozicionirana iza malignog nodusa štitaste žlezde. Naša analiza je korektno detektovala i lokalizovala intratiroidni paratiroidni adenom, kao i male lezije u pacijenata sa udruženom nodularnom bolesti štitaste žlezde.

4.4. Senzitivnost i specifičnost konvencionalne i Podmornice analize kod PHPT

Ukupno je analizirano 53 pacijenata operisanih zbog primarnog hiperparatiroidizma. Histopatološki je otkriveno 63 paraštitaste lezije kod ovih pacijenata, zahvaljujući hiperplaziji koja je bila prisutna u 8 pacijenata zahvatajući 2 odnosno 4 žlezde.

Rezultati subtrakcije zbirno sa rezultatima snimaka načinjenih u odloženim intervalima i prema potrebi u kosim položajima (bez perhlorat modifikacije) pokazali su senzitivnost 83%(PPV 83%) i specifičnost 64%(NPV64%), što je prikazano na Tabeli 4.

Nekonkluzivni rezultati u konvencionalnoj obradi bili su prisutni kod 15 pacijenata koji su imali produženu akumulaciju radiofarmaka i na subtrakcionom i na odloženim snimcima. U ovoj podgrupi kod 13 pacijenata su bili u pitanju tiroidni noduli (7 benignih i 4 malignih lezija) dok je kod 2 pacijenata tkivo štitaste žlezde bilo hiperfunkcijsko. Ponovljena procedura sa perhloratnom modifikacijom je omogućila pravilnu lokalizaciju PTA, uz ubrzano ispiranje aktivnosti iz nodusa štitaste žlezde.

Perhloratna modifikacija povisila je senzitivnost na 96%(PPV 89%) i specifičnost 76% (NPV 90%). Lažno pozitivni rezultati pokazali su se u tiroidnim nodulima: folikularni adenom, papilarni i medularni karcinom. Lažno negativni su bili konkomitantni PTA i tiroidni noduli, jedan pacijent folikularni adenom i drugi papilarni karcinom.

Podmornica analiza se pokazala korisnom u ispitivanju malih lezija PHPT, naročito hiperplazijama i pridruženoj nodularnoj bolesti tiroidne žlezde. Senzitivnost Podmornica analize je 98% , specifičnost 93%, dok su PPV 96% a NPV 96%.

Tabela 5. Konvencionalna analiza (K), konvencionalna analiza sa perhlorat modifikacijom (K + P) i Podmornica analiza- senzitivnost i specifičnost

N = 78 pacijenata	K (pacijenti)	K + P (pacijenti)	Podmornica (pacijenti)
TP	44	51	49
FN	9	2	1
TN	16	19	26
FP	9	6	2

*Konvencionalna analiza (K) i konvencionalna analiza sa perhlorat modifikacijom (K + P)

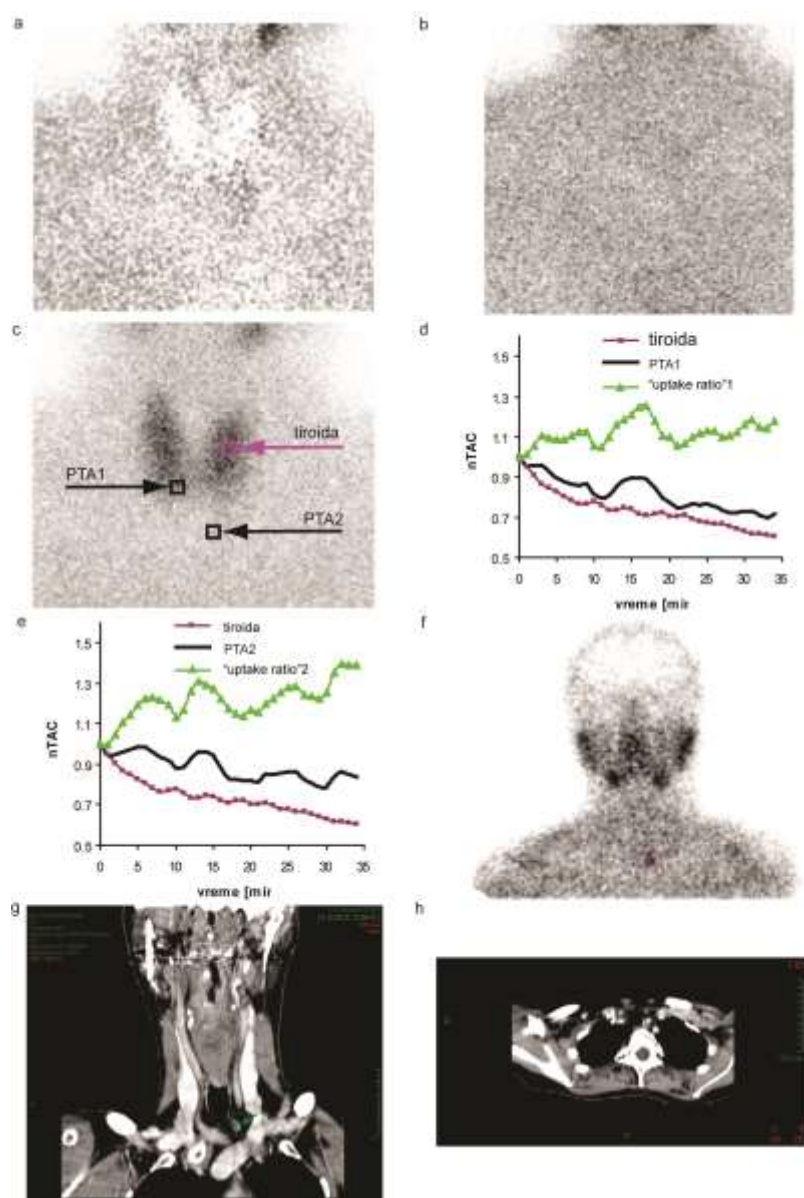
Lažno pozitivni nalazi kod Podmornica analize bili su: jedan tiroidni adenom i jedan karcinom a lažno negativan- jedan fokus hiperplazije lociran iza papilarnog karcinoma.

Tabela 6. Scintigrafija vs. histopatologija u PHPT: uporedni pregled konvencionalne i Podmornica analize

PHPT	Histopathologija	K	K+ P	Podmornica
N= 53 pacijenata	(pacijenata)	(pacijenata)	(pacijenata)	(pacijenata)
PTA	44	32	44	44
Hiperplazija	8 (18 fokusa)	8 (8 fokusa)	8 (8 fokusa)	8 (17 fokusa)
PT karcinom	1	1	1	1

K- Konvencionalni pristup, K+P-Konvencionalni pristup sa perhlorat modifikacijom

Na Slici 17. je predstavljen primer hiperplazije sa dva PTA, koji je prvobitno operisan kao desni donji solitarni paratiroidni adenom, pošto se kovencionalnim metodama drugi PTA nije locirao ali se samo scintigrafski pojavio kao mali ektopični donji levi PTA. Četiri godine kasnije ponovljena su dijagnostička ispitivanja. U međuvremenu je pacijent dobijao protektivnu terapiju vitaminom D a nivo PTH je bio na gornjoj granici-komplikacije tipične za PHPT nisu se razvile. Za period od četiri godine PTA se uvećao (volumen 600mm³). Tada je jasno lociran na CT, što je usledilo uspešnim operativnim lečenjem.



Slika 17.: Primer hiperplazije sa ektopičnim adenomom prikazan je na konvencionalnoj analizi, Podmornica analizi i CT snimku. Tokom hirurške intervencije operisan je desni donji PTA, histopatološki verifikovan (volumen 480 mm³) ali ektopija levo nije operisana. Posle perioda od 4 godine SPECT i CT su locirali isti ali sada dovoljno uvećan ektopični donji levi PTA (volumen 600mm³). A. Konvencionalno prvo ispitivanje- pozitivna subtrakcija: donji levi ektopični PTA. B. Odloženi, kasni planarni snimak daje negativan rezultat C., D. i E. Podmornica analiza: dimenzije pojedinačne ROI je 4x4 piksela (6x6mm), prikazan je frejm 15. T/A krive su normalizovane: PTA1- donji desni PTA parametri- start 12 min, trajanje 9 min, amplituda 11.5%, “uptake ratio” pika 1.23; PTA 2- ektopični donji levi PTA: start pika 10 min, trajanje 7 min, amplituda 10.6%, “uptake ratio” pika 1.27 G. Pozitivan SPECT – I H. CT: ektopični levi donji PTA.

4.5. Interopserverska reproducibilnost Podmornica analize

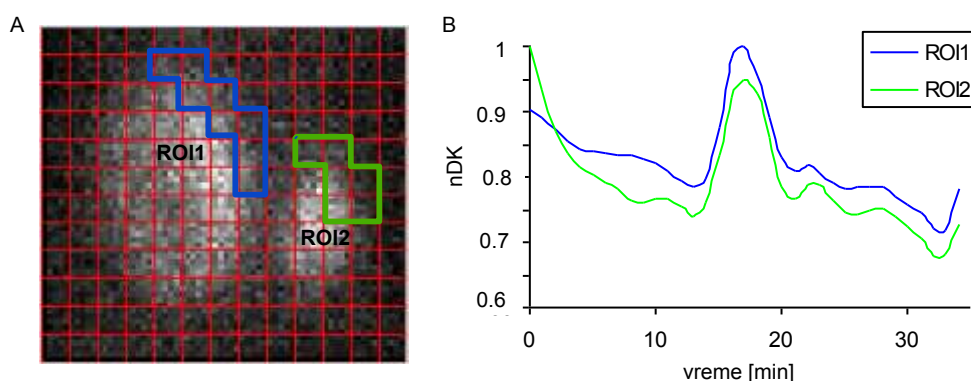
Da bi ispitali interobserversku reproducibilnost rezultata dobijenih primenom naše metode sakupili smo pet observera: 4 specijaliste nuklearne medicine, iz različitih klinika i biomedicinskog inženjera. Ustanovili smo veoma visoku interopserversku kompatibilnost od 96.88%.

4.6. Rezultati novorazvijenog algoritma u analizi dinamskih krivih

Poslednji korak u razvoju Podmornica metode je dizajniranje automatskog algoritma za prepoznavanje lokacija sa abnormalnim oblikom dinamskih krivih. Predložen je algoritam za automatsku klasterizaciju dinamskih krivih prema obliku bez potrebe za a priori znanjem o modelu podataka- hijerarhijsku klasterizacija (eng. Hierarchical Cluster Analysis, HCA) i procena oblika dinamske krive pomoću analize glavnih komponenti (eng. Principal Component Analysis, PCA) koja je tipična za automatski izabrane klasterne. Algoritam takođe određuje i tipičan oblik krive koji reprezentuje krive koje pripadaju istom klasteru. Primena ovog algoritma nije

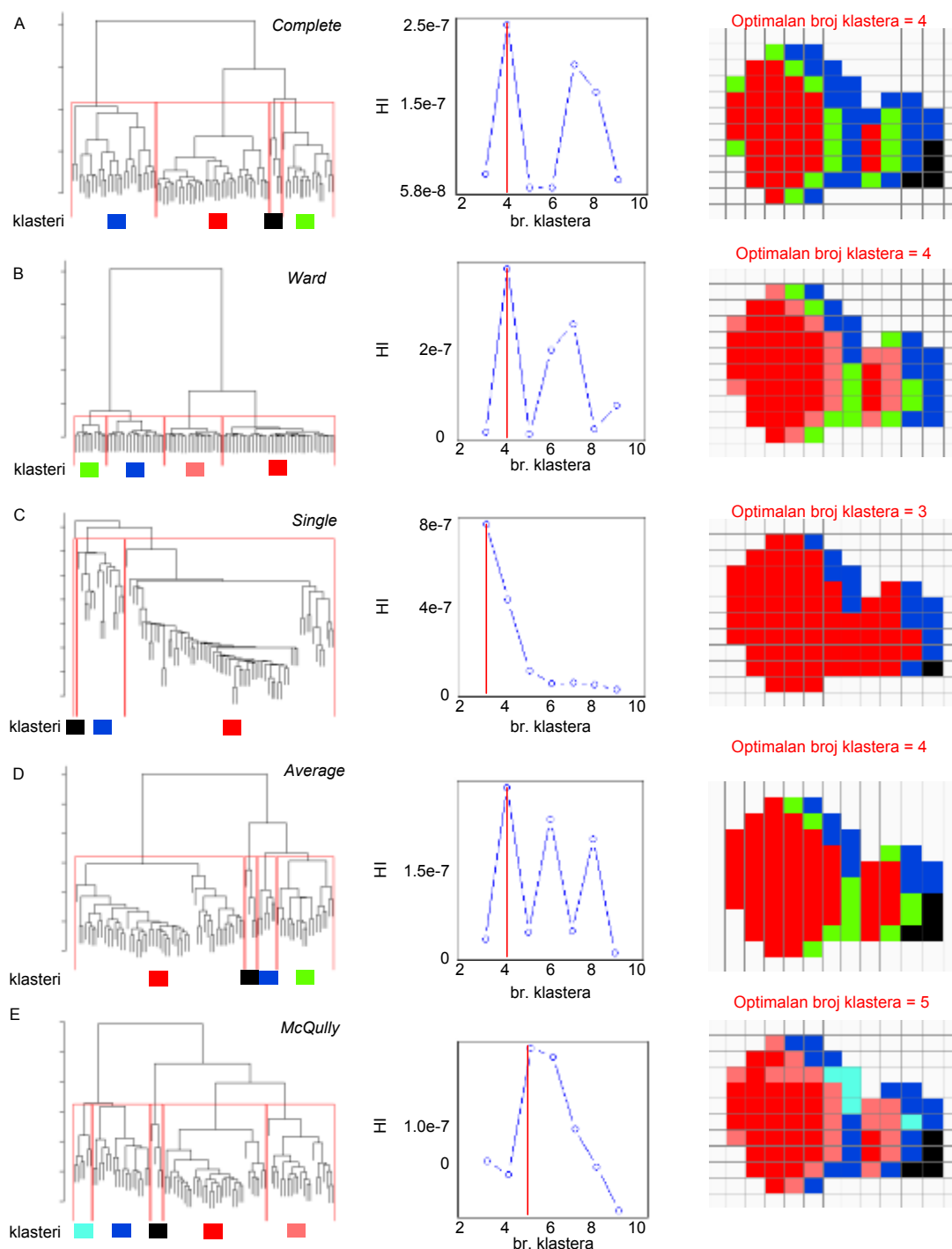
ograničena samo na paratiroidnu scintigrafiju, već se može implementirati u različitim dinamskim scintigrafijama ali takođe u dinamskom CT I MRI ispitivanjima.

Rezultat automatske klasterizacije je upoređen sa rezultatom observerske analize (Slika 18). Observer je identifikovao dve lezije koje su zahvatale površinu od više malih ROI (dimenzija jedne ROI je 5x5 piksela). Na grafiku su prikazane dinamske krive koje odgovaraju normalizovanoj sumi svih malih ROI koje imaju PT pik sličnih parametara, a u opsegu referentnih vrednosti PT pika definisanih u Poglavlju 4.2.1.2. Hirurški je potvrđena gornja leva paratiroidna hiperplazija (zapremine 832 mm³). Desna gornja paratiroidna lezija koju je observer identifikovao još uvek nije operisana, ali s obzirom na to da se hiperplazije pojavljuju u "parovima", očekuje se pozitivan rezultat.



Slika 18.:Rezultat manualnog zaokruživanja ROI koje pripadaju PT. (A) 17. frejm dinamskog scintigrama. ROI1 i ROI2 se nalaze na mestima paratiroidnih lezija (obuhvataju sve male ROI dimenzija 5x5 piksela koje imaju PT pik sličnih parametara, a u opsegu referentnih vrednosti PT pika (B) Dinamske krive za ROI1 i ROI2.

Može se zaključiti da je za lokalizaciju paratiroidnih tumora Average metoda dala najbolje slaganje između automatske klasterizacije observerske analize (uporediti D, plavi klaster i Sliku 13. A I B. ROI1, ROI2). Ovo sugerše da bi Average metod mogao biti pogodan za klasifikaciju ovakvog tipa abnormalnosti dinamskih krivih.

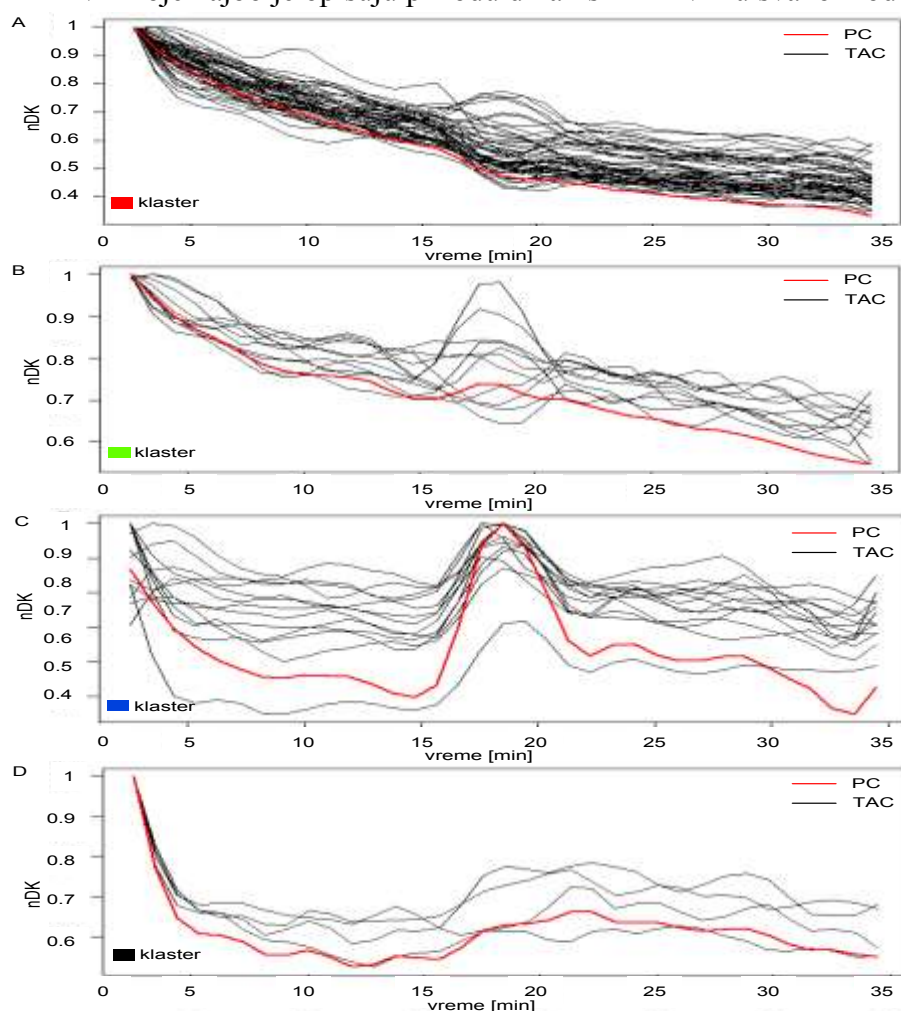


Grafik 8.: Rezultat primene različitih metoda HCA. Kolona 1 pokazuje dendrograme za Complete (A), Ward (B), Single (C) Average (D) i Mcquilly (E) metode (odozgo naniže). Kolona 2 prikazuje grafike Hubertovih indeksa (HI) za svaku od metoda klasterizacije. Kolona 3 prikazuje vizuelnu interpretaciju rezultata klasterizacije za svaku od metoda. Dimenzija malih ROI u koloni 3 je 5x5 piksela (1.5x1.5 mm)

Različite HCA metode su dale različite rezultate automatske klasifikacije, prikazano dendrogramima na Grafiku 8. Najveći stepen asimetrije pokazuje dendrogram dobijen Single metodom. Dendrogrami dobijeni Average, Mcquilly, Complete i Ward metodama imaju sličan oblik.

Grafici Hubertovog indeksa (Grafik 7, kolona 2) daju optimalan broj klastera za svaki od metoda klasterizacije. Na koloni 3 Grafika 8 su prikazani optimalan broj klastera za svaku od metoda klasterizacije i vizuelni prikaz klastera.

Na rezultat Average metode je primenjena PCA radi nalaženja reprezentativnih dinamskih krivih koje najbolje opisuju prirodu dinamskih krivih u svakom od klastera.



Grafik 9.: Normalizovane dinamske krive za 4 klastera, dobijene Average metodom (nDK, crna boja). Reprezentativne dinamske krive dobijene pomoću PCA za svaki klaster (crvena boja).

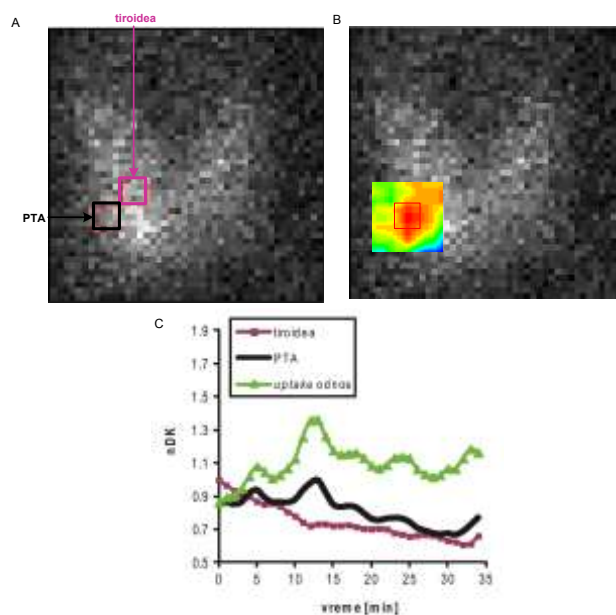
U Tabeli 6 je prikazan broj glavnih komponenti i odgovarajući procentualni udeo u ukupnoj varijansi. Za većinu klastera, jedna glavna komponenta je ujedno i nosilac najvećeg udela u varijansi, dok je za jedan klaster zbir dve glavne komponente “noseći” (klaster na mestu lezije). Najveći udeo (97.1%) u ukupnoj varijansi ima Klaster 1 (Tabela 6 i Grafik 9., crvena boja). Fizički, dinamske krive iz Klastera 1 pripadaju normalnom tkivu tiroidee, tj. imaju strogo eksponencijalno opadajući pravac.

Tabela 7. Primer automatske klasterizacije kod pacijenta sa hiperplazijom: broj glavnih komponenti i odgovarajuće varijanse za Average metod hijerarhijske klasterizacije

Klaster	Broj glavnih komponenti	Ukupna varijansa [%]
1 (crvena)	1	97.1
2 (zelena)	1	84.7
3 (plava)	2	85.7
4 (crna)	1	96.8

4.7. Rezultati primene korelacione matrice za vizuelnu interpretaciju dinamskih krivih

Korelacionu matricu je moguće vizuelno prikazati tako što se svakom koeficijentu korelacije dodeli boja u nekoj od standardnih paleta boja (npr. “rainbow” ili “grayscale” paleta). Udaljavanjem od mesta lezije, koeficijenti korelacije opadaju, što se na vizuelnoj interpretaciji vidi kao prelazak sa jarkih na mirnije boje. Na Slici 19 A i C je prikazan rezultat Podmornica analize za dinamsku scintigrafsku studiju snimljenu prema akvizicionom protokolu opisanom u Poglavlju 3.2.1. Na slici B je prikazana vizuelna interpretacija lokalizacije paratiroidnog adenoma. U poređenju sa slikom A koja daje klasični scintigram, evidentna je prednost nove tehnike prikazivanja. Nakon hirurške intervencije, histopatološki nalaz je potvrdio postojanje PTA (zapremine 30 mm³) u naznačenoj paratiroidnoj regiji.



Slika 19.: Primer primene korelacione matrice sa izborom boje za vizualizaciju paratiroidnog adenoma: (A) 24. frejm dinamske studije paratiroidne žlezde sa obeleženom pozicijom lezije (4x4 piksela, 6x6 mm). (B) Dinamske krive koje odgovaraju označenim ROI

5. Diskusija

Studija preseka grupe pacijenata koji su kod nas scintigrafski ispitani zbog sumnje na PHPT ima tipične eipдемиолошке osobine kada su u pitanju starost i polna zastupljenost.

Nivo PTH u celoj grupi je veoma visok (u kliničkoj dijagnostici vrednost nivo PTH je vodeći pokazatelj postojanja adenoma paraštitastih žlezda). U literaturi su objavljivane “cut off” vrednosti za pozitivan scintigrafski nalaz- što smo kao deo naših (35) ranijih ispitivanja i mi ustanovili: 102 pg/ml (gornja granica normalnih vrednosti PTH je 62 pg/ml) a potvrđeno je i u radovima iz Portugala (48), i Engleske (49) PTH 103 pg/ml za

intraoperativnu procenu). Međutim, "cut off" vrednost PTH za pozitivan scintigrafski nalaz nije se pokazala značajnom u rešavanju bolesti jer se presudnim smatra veština hirurga da pronađe i ekstirpira adenom i tako izleči bolest.

Međutim, komplikacije bolesti su bile prisutne u 32% ispitanika u vidu osteoporoze i renalne kalkuloze. To ukazuje na potrebu uvođenja preventivne kontrole kalcijuma u populaciji zdravih, kao što je već uvedeno u nordijskim zemljama.

Podtipovi PHPT su bili zastupljeni u našoj grupi u uobičajenom procentu ali je u grupi hiperplazija bilo predominantno zastupljena zahvaćenost po dve žlezde. Iako se u literaturi pominje da hiperplaziju obično čine sve četiri žlezde suština je u tome da patolog vidi promene karakteristične za hiperplaziju koje ne moraju biti u uvećanim žlezdama, već i u onih normalne veličine. Odstranjivanje sve četiri žlezde može dovesti do veoma teških kliničkih komplikacija, tako da se u hirurgiji ovom problemu pristupa oprezno, pa se prvo odstranjuju one žlezde koje uvećane a potom prati klinički tok.

Analizirajući ukupan broj paratiroidnih lezija ne možemo izdvojiti tipičnu lokalizaciju, i kao što je poznato veći adenomi su "tonuli" u odnosu na svoj prvobitni položaj, ali je zato broj ektopičnih PTA manji nego što se sreće u literaturi (50).

Naša ispitivana grupa se donekle razlikuje od većine ispitivanih studija:

- Specifičnost naše grupe je da je visok komorbiditet sa nodularnom bolešću štitaste žlezde (68%), i visok procenat pridruženosti tiroidnog karcinoma, iako geografski ne pripadamo endemskom području. U literaturi najveći procenat tiroidnog karcinoma u bolesti štitaste žlezde objavljen je na 4349 pacijenata sa totalnom tiroidektomijom: 15.3% učešća tiroidnog karcinoma, dok je u brojnim radovima taj procenat nešto manji (51,52,53), .
- Druga specifičnost je da je veoma visok procenat povišenih vrednosti PTH i udruženih karcinoma štitaste žlezde (19%). Ove specifičnosti bi povezali sa učešćem parathormona i vitamina D u onkogenezi (54). Onkendi je registrovao da je taj procenat 17.5% (25). Njegova studija na 1000 pacijenata Mayo klinike ističe problematiku konkomitarnih bolesti ali ne donosi rešenje za diferencijalnu dijagnozu tiroidnih karcinoma od paratiroidnih adenoma uz korišćenje

radiofarmaka: J 123 (i Tc MIBI). U studiji sa primenom PET/CTa teško se lokalizuju lezije manje od 1 cm (55).

- Treća specifičnost naših ispitanika je da je veličina paratiroidnih lezija manja od uobičajenog limita ($\leq 1\text{cm}$) za vizualizaciju patoloških lezija na aparatima (gama kamere, CT, SPECT/CT i PET/CT) a studije ovih lezija u literature nisu publikovane.

Poboljšanja scintigrafske metode ispitivanja su važna u slučajevima kada bi dobra lokalizacija omogućila manje invazivnu operaciju, smanjenje trajanja intervencija, i mogućih komplikacija ili reoperacija (56). Metode vizuelne inspekcije koja se primenjuje prema EANM vodiču za sve protokole snimanja, su subjektivne metode i ne obezbeđuje kvantitativne parametre što doprinosi veoma velikom individualnom rasponu senzitivnosti/specifičnost (57).

Rezultati konvencionalne analize u našoj grupi pokazali su:

- Interpretaciju rezultata je otežana kada su udruženi tiroidni nodusi i PTA sliveni. Aparat za SPECT/CT koji se za ove slučajeve preporučuje (58) ne postoji u našoj zemlji. U vodiču dobre prakse EANM 2009. u ovim slučajevima predlaže se subtrakciona tehnika, dvofazno snimanje, SPECT tehnika akvizicije koja je vremenski zahtevna (na raspolaganju smo imali samo jednu gama kameru) i u nekim slučajevima kao ponovljeno ispitivanje modifikaciju sa perhloratom, što smo i mi kombinovali.
- Zaostajanje radiofarmaka u tiroidnom parenhimu ili tiroidnom nodusu (kao artefakt) uslovljavalo je potrebu snimanja u kasnim fazama, a to onemogućuje lokalizaciju malih, metabolički slabije aktivnih PTA, što se takođe pominje nekim publikacijama (59,60).
- Perhloratna modifikacija ubrzavala je ispiranje radiofarmaka iz tiroidne žlezde, što je dalo dobre rezultate kod hiperaktivnog tiroidnog parenhima kao i kod velikih nodusa, što se koristio i Rubelo (61).
- Hiperplazije su se scintigrafski slabo lokalizovale, tako da su pacijenti dolazili na ponovljena ispitivanja i na reoperacije- što se poentira kao jedan od glavnih nedostataka konvencionalne metode (62).

- U slučajevima totalne tiroidektomije nije se moglo na osnovu scintigrafskog ispitivanja utvrditi da li je u pitanju recidiv tiroidnog karcinoma ili paratiroidni adenom – ova grupa slučajeva do sada nije objavljena.

Naša nova tehnika procesiranja podataka na dinamskoj, ranoj fazi scintigrafije donosi preciznost lokalizacije paratiroidnih lezija, na veličini piksela u maksimalnoj rezoluciji sistema, sa uporednom kompartmentnom analizom funkcije sve 4 paratiroidne žlezde kao i parenhima normalne te patološki promenjene štitaste žlezde. To je moguće zbog opcija “plivajućeg” prozora koji se može postaviti sa preciznošću jednog piksela prevazilazeći oscilacije koje nastaju pri pokretima disanja, gutanja ili buđenja (protokol snimanja traje 35 minuta). Ova opcija izdvaja zadatu funkciju u odnosu na šum ostalih događaja. Na taj način paratiroidna lezija izranja uprkos prisustvu tiroidnih nodusa. Ovo omogućuje da se paratiroidne lezije detektuju a ne samo lokalizuju- što se u svim publikacijama naglašava.

Princip procesiranja koji smo uveli može se primeniti na sve studije dinamske akvizicije sa analizom kompartmentnih sistema, kao što su u scintigrafske analize bubrega, pljuvačnih žlezda i tome slično. Takođe se naš novi software može primeniti na dijagnostičkim aparatima: gama kamera, SPECT/CT, fazni CT, PET/CT i MRI jer za sada ni kod jednog ovaj tip procesiranja nije uveden. Za ove aparate smatra se da je granica detekcije lezija 1 cm.

U literaturi se mogu naći različiti pristupi u analizi dinamskih scintigrama: 1) vizuelna inspekcija pojedinačnih frejmova; 2) crtanje ROI i analiza dinamskih krivih koje odgovaraju ROI; 3) parametarsko ”slikanje”; 4) faktorska analiza (eng. Factor Analysis of Medical Image Sequences, FAMIS). Kvantitativna procena dinamskih krivih za ROI je korak bliže objektivizaciji (64,65,37,66). Dinamske krive za normalno tkivo imaju tipičan oblik (koji se razlikuje u zavisnosti od tipa tkiva i načina stimulacije funkcije tkiva), a svako odstupanje od tipičnog oblika ukazuje na leziju ili funkcionalni poremećaj. Varijabilnost vrednosti parametara dinamske krive je posledica interobserverске i intraobserverске varijabilnosti u zaokruživanju ROI. Parametarsko ”slikanje” je dijagnostički metod kojom se slikaju matematički “izvodi” radioaktivnosti

iz snimljenih dinamskih scintigrama (67,68,69). Subtrakcija je primer ovog tipa analize. Subtrakcioni metod je osetljiv na pomeranje pacijenta, a glavni uzrok promašaja ovom metodom je “prekoračenje” opsega. FAMIS redukuje relevantne informacije iz dinamskih frejmova na nekoliko slika i odgovarajućih dinamskih krivih (“faktora”) koje imaju fiziološko značenje (70,71,72), ali ovaj metod zahteva poznavanje a priori informacije o modelu podataka (npr. broju fizioloških kompartmana).

Faktorska analiza koju je primenio Billotey (73) u svom radu pokazala je da je region od interesa patološke lezije onaj koji ima FADSfactor u stabilnom nivou ili u porastu. U njegovoj analizi, ispitivanjem dinamske, rane faze, sigurnija identifikacija paraštitastih lezija je bolja kada se primeni faktor analiza nego kada se primenjuje vizuelno poređenje ranih i kasnih snimaka. Blocklet (74) je publikovao poređenje tri analitičke tehnike: odloženi snimci, analiza TACs uz ROIs; i faktor analiza FADS. Ustanovio je da kod abnormalnih paratiroida TAC “zaostaje bar 10 % iznad krive generisane iznad normalnog tiroidnog tkiva, i to od 10 min pa nadalje od momenta aplikacije radiofarmaka i na kasnim snimcima“, ali je dao prednost vizualnoj komparaciji u odnosu na ostale metode analize (u našoj studiji ovaj odnos je višestruko veći, čak 35% zahvaljujući preciznosti naše novouvedene analize regiona od interesa).

Tokom našeg istraživanja razvijen je novi softver, pomoću koga je precizno kvantifikovan PHPT sa njegove referentnim vrednostima stabilnog PTA pika koji se pojavljuje u određenom vremenskom intervalu, određenog je trajanja, i amplitude. Od svih nabrojanih parametara koji karakterišu opis PHPT, ustanovili smo da je najveću stabilnost (sa minimalnim sketeringom $19 \pm 5 \%$) pokazala amplituda pika

U malim lezijama, na pojedinačnim slikama dinamske studije je često teško ili nemoguće vizuelno detektovati promenu tkiva, dok je promena oblika dinamske krive u fazi “ispiranja” jasno uočljiva, Sl. 3.18. Dinamske krive koje odgovaraju ROI unutar lezije su neeksponencijalne u fazi “ispiranja“ i u međusobno jakoj korelaciji. Ova činjenica je iskorišćena pri definisanju algoritma za vizuelizaciju lezija. Vizuelna interpretacija paratiroidnog adenoma ovim putem je „slika“ boje prema korelacionoj matrici.

Dinamiku prolaza radiofarmaka MIBI u paratiroidnim lezijama prvi je publikovao O'Doherty. On je ustanovio da je odnos adenomatoznog i hiperplastičnog tkiva paratiroide veći od tiroidnog tkiva ali je takođe poentirao da taj odnos nije značajno različit da bi se mogao dalje koristiti. U svojoj studiji ističe da se kritični interval za PTA pojavljuje od 15 do 27 minuta, dok je u našem istraživanju 10 do 25 minuta od aplikacije.

Visoka metabolička aktivnost i rast ćelija koje sekretuju parathormon, uz prisustvo brojnih mitohondrija koje pojačano vezuju MIBI, kao i visoka celularnost lezija PHPT (u poređenju sa adenomima i karcinomima tiroide) mogu biti uzrok nastanka pojave PTA pika koji smo opisali (75,76). Kod pacijenata sa udruženom nodularnom tiroidom, pritisak koji nodus vrši na okolno tkivo može se preneti i na paraštitaste žlezde, koje reaguju povećanom proizvodnjom hormona. U hirurgiji je poznata rana postoperativna sekvela opisana kao tranzitorni hiperparatiroidizam. U našoj grupi je 6 pacijenata imalo velike noduse, i kod njih se posle operacije PTH normalizivao, stoga smatramo da je ova pojava slična tranzitornom hiperparatiroidizmu.

Ipak, kod jednog broja naših pacijenata nismo otkrili uzrok povišenog PTH. Interesantan je primer jednog pacijenta kod koga je nivo PTH držan pod kontrolom, u granicama, zahvaljujući uzimanju vitamina D, ali je paratiroidni adenom svejedno narastao. Osim toga kod pacijenata sa hiperplazijama veličina paraštitastih žlezda nije korelirala sa nivoom pojačanog lučenja hormona (veoma visok PTH, a veličine na granici normalnih dimenzija).

Senzitivnost 86% i specifičnost 51% konvencionalne analize je poboljšana u našoj grupi dopunskim perhloratnim korakom u ponovljenom ispitivanju sa 86% na 96%. Podmornica software je u grupi pacijenata kojima je ponovljeno ispitivanje perhloratom, uspešno lokalizovala PTA (s tim sto je rezultat bio dostupan i pre ponovljenog ispitivanja sa perhloratom).

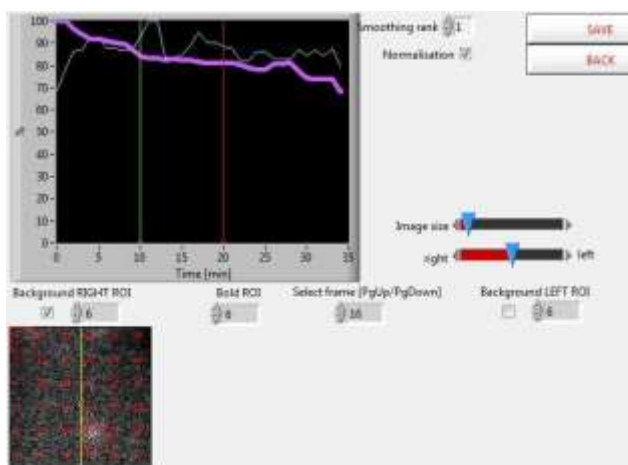
Primenom Podmornica softvera postignuta je senzitivnost 98% i specifičnost 93%, sa veoma visokim stepenom interobserverske kompatibilnosti.

U okviru PHPT, Podmornica software nije diferencirao solitarne adenoma, hipeplazije ili karcinome po obliku pika, zato što se njihove krive nisu razlikovale, s tim što grupe koje smo poredili nisu odgovarajućeg broja za statistički dokumentovanu procenu, stoga smo izračunate vrednosti parametara prikazali za celu PHPT grupu. U grupi pacijenata sa hiperplazijom otrili smo 17/18 fokusa.

Posebno je interesantno što je glavni parametar PHPT- amplituda pika nezavisna od veličine lezije i nivoa sekrecije PTH, jer se većina publikovanih radova koji se odnose na efikasnost scintigrafskog ispitivanja bavi određivanjem korelacije sa istim ili dodatno još i stepenom proliferativne aktivnosti, pa se u tom kontekstu favorizuju pojedini protokoli.

Kvantifikovanjem krivih opadanja radioaktivnosti bilo je moguće diferencirati tiroidne noduse (opadajuće krive) od PHPT (kasni pik) kod pacijenata koji su konvencionalnom metodom neadekvatno interpretirani.

Kod pacijenata koji su prethodno operisani (totalna tiroidektomija), na isti način primenom Podmornica analize, se može razlikovati da li je u pitanju recidiv karcinoma tiroide ili paratiroidni adenoma (primer na slici 16), što konvencionalnom metodom nije moguće čak ni kada se radi SPECT ili PET/CT. Primer sa slike nije iz studijske grupe, tako da nije deo prezentovanih rezultata.



Slika 20. Primer pacijenta koji je imao operaciju cele štitaste žlezde sa histopatološkim nalazom papilarnog karcinoma. Godinu dana kasnije kliničari su postavili sumnju da li je nastao recidiv karcinoma štitaste žlezde. Podmornica analiza omogućila je diferencijalnu dijagnozu- nalaz ide u prilog PTA a isključuje recidiv papilarnog karcinoma

Uporedno kvantifikovanje dinamskih krivih normalnog parenhima, tiroidnih adenoma i tirodinih karcinoma u dosadašnjoj literaturi nije opisano, i predstavlja novorazvijeni algoritam. Upravo ta složena procedura poređenja, sastavljena od hijerarhijske klasterizacije i procene oblika dinamske krive pomoću analize glavnih komponenti sa procenom udela optimalnog klastera u ukupnoj varijansi, doprinosi potpunoj automatizaciji i otvara mogućnost primeni u CT i MRI sistemima.

Naš predlog novog procesiranja dinamske scintigrafije paratiroidnih žlezda Podmornica software se pokazao korisnim u udruženoj nodularnoj bolesti tiroidne žlezde, omogućujući da izbacimo “šum” koji ona pravi. Na taj način se može izbeći snimanje sa dva radiofarmaka i koristi jednokratno samo MIBI, sa skraćenim vremenom dinamske akvizicije u ukupnom trajanju 15 minuta i to od 10.-25. minuta (od aplikacije radiofarmaka). Za pacijente je to značajno jer se još uvek primenjuju višefazna snimanja do 120 minuta ili dvodnevni protokoli sa odvojenim snimanjem tiroidne žlezde i paratiroidnih adenoma, pa ponovljena godišnja ispitivanja u slučaju nelociranih, malih PTA.

Podmornica omogućuje da paratiroidne lezije “izrone”, bez obzira na njihovu veličinu, broj ili nivo metaboličke aktivnosti lučenja parathormona. Na taj način se izbegavaju ponovljena ispitivanja i moguća je simultana eksploraciju sve četiri žlezde u tipičnim kao i u ektopičnim lokacijama.

Primena Podmornice može biti od koristi u dijagnostici: endokrinologije (78,79), neuroendokrinih tumora(80), karcinomima štitaste i paraštitastih žlezda (25,81), kao dopuna postojećih protokola (82-86) i u preoperativnom ispitivanju (87,88).

Dalja istraživanja će se odnositi na poređenje rezultata Submarine analize sa SPECT/CT analizom, koja se trenutno favorizuje u svetu, za lokalizaciju paratiroidnih adenoma i evaluaciju predloženih algoritama vizuelizacije i klasterizacije na većoj grupi histopatološki dokazanih paratiroidnih lezija.

6. Zaključci

Sprovedeno istraživanje dalo je naučne doprinose koji se mogu izdvojiti u šest podgrupa.

1. Originalni softver za procesiranje scintigrafskih podataka, koji je primenljiv u različitim metodama nuklearne medicine. Novi softver, koji smo nazvali “Podmornica” omogućuje izbor ROI željene veličine (od milimetara do santimetara) u formi mreže, sa mogućnostima praćenja promena dinamskih krivih u paraštitnim žlezdama, štitastoj žlezdi i celom regionu vrata.
2. Kvantifikacija uptake MIBIja u promenama paraštitaste žlezde kao i u adenomima i karcinomima štitaste žlezde i njihovo međusobno razlikovanje u metodi scintigrafskog dinamskog ispitivanja paraštitastih žlezda.
3. Definisane tipičnog PHPT nalaza te njegovih parametara: amplituda, trajanje, površina pika, startno vreme na vreme/aktivnost krivama regiona od interesa.
4. Povećanje senzitivnosti i specifičnosti, uz zadovoljavajuću interobserversku reproducibilnost, standardne metode komplementarne sa našom analizom ne samo za lokalizaciju već i za detekciju PHPT i otvaranje mogućnosti za optimizaciju akvizicije (skraćanje trajanja metode).
5. Detekcija PHPT lezija manjih od 1 cm, nezavisno od nivoa njihove metaboličke aktivnosti- sekrecije parathormona
6. Originalni algoritam za analizu dinamskih krivih, koji se može primeniti u PET, CT i MRI sistemima

U ovom radu je opisan nov metod za kvantitativnu procenu promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu kao i paratiroidnih lezija udruženih sa nodularnom tiroidnom bolešću. User-friendly Podmornica analiza omogućava uštedu u vremenu jer se izbegavaju ponavljanja akvizicionog protokola- druga faza odloženih snimanja 60. do 120. minuta kao i ponavljanje ispitivanja sa modifikacijom kalijum perhloratom u slučajevima udruženih bolesti štitaste i paraštitastih žlezda. Takođe je omogućena istovremena, simultana eksploracija svih paratiroidnih žlezda na tipičnim kao i na ektopičnim i intratiroidnim lokacijama.

Za planiranje minimalno invazivne hirurške intervencije je posebno važno imati preciznu lokalizaciju i po mogućstvu vizuelnu interpretaciju položaja i orijentacije paratiroidnog tumora. Zato je predložen algoritam koji na osnovu praćenja prostiranja “korelacije” u leziji omogućava prikaz orijentacije, oblika i granica lezije.

Dalja istraživanja će se odnositi na poređenje rezultata Podmornica analize sa SPECT/CT analizom, evaluaciju predloženih algoritama vizuelizacije i klasterizacije na većoj grupi histopatološki dokazanih hiperplazija paraštitastih žlezda i vremensku modifikaciju akvizicionog protokola koja će rezultirati skraćenim vremenom snimanja i korišćenje samo jednog radiofarmaka (MIBI) umesto dosadašnja dva radiofarmaka.

U daljoj budućnosti ispitaće se mogućnost primene dobijenih algoritama na hibridnim PET/CT i MRI sistemima u analizi dobijenih rezultata.

7. Literatura

1. Papadakis M.2014.).Papadakis M, McPhee S:Current Medical Diagnosis and Tratment. 2014.53th edition. McGraw-Hill Education. 26:1097-1103. ISBN 978-1-25-909522-1.MHID 1-25-909522-3
2. Adami S, Marcocci C, Gatti D: Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 2:N18-23. PMID 12412773
3. Palmer M, Jakobsson S, Akerstrom G, Ljunghall S: Prevalence of hypercalcemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. Eur J Clin Invest. 1988; 18(1): 39-46. PMID:3130258
4. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al: Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, an update of the changing epidemiology of disease 1993-2001. JBMR. 2006;21(1):171-177. PMID:16355286
5. Molton LJ III: Epidemilogy of primary hyperparathyroidism. J Miner Res. 1991;8(2):S25-30. PMID:1763669
6. Hindie E, Ugur O, Fuster D et al: EANM parathyroid guidelines. Eur J Nucl Med mol Imag. 2009;36(7):120-16. PMID:19471928
7. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, Shen W, Gosnell J, Duh QY, Clark O.Parathyroid carcinoma: a 43 year outcome and survival analysis J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3679-86. doi: 10.1210/jc.2011-1571 PMID:21937626
8. Shlapack MA.Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism-Characteristics and Clinical Significance of and Emerging Entity. American Journal of the Medical Sciences, 2012;343(2):163-6. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823bbb9b
9. Camacho P .Gardine C. Clinical Endocrinology&Metabolism. 2011.Manson Publishing LTD ISBN: 978-1-84076-121-4.71-5.
10. Carling T. Molecular pathology of parathyroid tumors. Trends in Endocrinology & Metabolism 2001: 53-58.
11. Clayman GL.,et al. Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management. Cancer.2004: 900-905.

12. Alvelos MI, Vinagre J, Fonseca E, Barbosa E, Teixeira-Gomes J, Sobrinho-Simões M, Soares P. MEN1 intragenic deletions may represent the most prevalent somatic event in sporadic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2012 .31;168(2):119-28. doi: 10.1530/EJE-12-0327. PMID: 23093699.
 13. Sulaiman L, Haglund F, Hashemi J, Obara T, Nordenström J, Larsson C, Juhlin CC. Genome-wide and locus specific alterations in CDC73/HRPT2-mutated parathyroid tumors. *PLoS One.* 2012;7(9):46325. doi: 10.1371.0046325.PMID:23029479
 14. Clayman I, Kassahun L. Focus on parathyroid carcinoma. *International Journal of Surgery*, 2011;9(1):13-9.
 15. Twigt BA, Scholten A, Valk G, Rinkes I, Vriens M: Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:50
 16. Lal G, Clark OH. Thyroid, Parathyroid, Adrenal. Brunicaardi FC et al editor Schwartzs Principle of Surgery, Part II Specific Consideratins. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2010
 17. Gedik GK, Bozkurt FM, Ugur O, Grassetto G, Rubello D. The additional diagnostic value of a single-session combined scintigraphic and ultrasonographic examination in patients with thyroid and parathyroid diseases. *Panminerva Med* 2008;50:199-205.
 18. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamber LM et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4D-dimensional computed tomography. *Surgery.* 2006.140:932-40
 19. Monteson Mm, Evans DB, Lee JE et al. Parathyroid exploration in the preoperative neck: Improved preoperative localization with 4D-computed tomography. *J Aa Coll Surg.* 2008;206:888-895
- García-Talavera, P., et al. "SPECT-CT in the localization of an ectopic retropharyngeal parathyroid adenoma as a cause for persistent primary hyperparathyroidism." *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)* 31.5 (2012): 275-277.

20. Jander J, Ruan DT, Narayan V , Agrawal N, Jolesz FA, Mamara H. Segmentation of parathyroid tumors from DCE-MRI using linear dynamic system analysis.IEE 10th Int Symposium on Biomedical Imaging.2013.
21. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ: Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. Nucl Med Commun. 2012;33(1):43-50. PMID:22001718
22. Taieb D, Hindie E, Grassetto G, Colletti PM, Rubello D. Parathyroid scintigraphy: when, how, and why? A concise systematic review. Clin Nucl Med 2012;37:568-574.
23. Swanson TW, Chan SK, Jones SJ, et al. Determinants of ^{99m}Tc- sestamibi SPECT scan sensitivity in primary hyperparathyroidism. Am J Surg 2010;199:614-620.
24. Carlier T, Oudoux A, Mirallie E, et al. ^{99m}Tc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:637-643.
25. Onkendi EO, Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Peller PJ, Grant CS. Thyroid cancer detection with dual-isotope parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. Ann Surg Oncol 2012;19:1446-1452.
26. Martinez-Rodriguez I, Banzo I, Quirce R, et al. Early planar and early SPECT ^{99m}Tc- sestamibi imaging: can it replace the dual-phase technique for the localization of parathyroid adenomas by omitting the delayed phase? Clin Nucl Med 2011;36:749-753.
27. Shafiei B, Hoseinzadeh S, Fotouhi F, et al. Preoperative ^{99m} Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging. Nucl Med Commun 2012;33:1070-1076.

28. Ansquer C, Mirallie E, Carlier T, Abbey-Huguenin H, Aubron F, Kraeber-Bodere F. Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of ^{99m}Tc-MIBI tomography and factors influencing detection. *Nuklearmedizin* 2008;47:158-162.
29. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical radiology* 2010;65:278-287.
30. Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone, Third edition. 2004 ISBN 0443073120
31. Caldarella C. et al. Diagnostic performance of positron emission tomography using ¹¹C-methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine* .2013: 78-83.
32. Weber T. et al. Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with ¹¹C-methionine PET/CT. *Annals of surgery* 2013: 1124-1128.
33. Chun, In Kook, et al. Detection and Characterization of Parathyroid Adenoma/Hyperplasia for Preoperative Localization: Comparison Between ¹¹C-Methionine PET/CT and ^{99m}Tc-Sestamibi Scintigraphy. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2013: 166-172.
34. Schmidt MC, Kahraman D, Neumaier B, Ortmann M, Stippel D: ^{99m}Tc-MIBI-negative parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism detected by ¹¹C-methionine PET/CT after previous thyroid surgery. *Clin Nucl Med*. 2011;36(12):1153-5. PMID:22064100
35. Orevi M. et al. Localization of Parathyroid Adenoma by ¹¹C-Choline PET/CT: Preliminary Results." *Clinical nuclear medicine*. 2014: 1033-1038.
36. Koljević Marković A, Tasić S, Džodić R, Marković I, Pupiće G. Parathyroid dual phase scintigraphy in concomitant thyroid disease and primary hyperparathyroidism: correlation to parathormone levels and histologic findings- Balkan Congress of Nuclear Medicine, op 41,99. ISBN 978-86-7117-375-9, COBISS.SR-ID 198144268

37. Koljević Marković, M Piperski, Markovic I, Pupic G, Dzodic R. Parathyroid dual tracer subtraction scintigraphy: small regions method for quantitative assessment of parathyroid adenoma uptake. *Annals of nuclear medicine*. 2014: 736-745.
38. Janković MM, Koljević Marković A, Odalović S, Popović DB, Third-party application for quantitative salivary gland scintigraphy, *Proc of the 21st Telecommunications forum TELFOR 2013*: 936-939. ISBN 978-1-4799-1419-7, IEEE Catalog Number CFP1398P-CDR
39. Fleming J. S., Kenny R. W. A comparison of techniques for the filtering of noise in the renogram. *Physics in medicine and biology*. 1977; 22(2):359-364.
40. Hardle W., Simar L. *Applied multivariate statistical analysis*, Springer Verlag: 2007.
41. Johnson R. A., Wichern D. W. *Applied multivariate statistical analysis*, 4 edition, Prentice Hall Upper Saddle River, NJ: 2002.
42. Hubert L., Arabie P. Comparing partitions. *Journal of Classification*. 1985; 2(1):192–218.
43. Newell M. A., Cook D., Hofman H., Jannink J. L. An Algorithm for deciding the number of clusters and validation using simulated data with application to exploring crop population structure. *The Annals of Applied Statistics*. 2013;7(4):1989-1916.
44. Jackson J. E., Wiley J., *A user's guide to principal components*, John Wiley and Sons, Inc. 1991.
45. Kaiser H. F. An index of factorial simplicity. *Psychometrika*. 1974;39(1):31-36.
46. Zhu M., Ghodsi A. Automatic dimensionality selection from the scree plot via the use of profile likelihood. *Computational Statistics and Data Analysis*. 2006;51(2):918-930.
47. Jolliffe I. T., *Principal Component Analysis*, Springer, 2002
48. Santos JG, Nscimento I, Carmona S et al. Are parathyroid hormone serum levels a predictor of parathyroid scintigraphy success? *Euro J Nucl Med* 2011; 38;2:166.
49. Boi F, Lombardo C, Cocco MC, et al. Thyroid diseases cause mismatch between MIBI scan and neck ultrasound in the diagnosis of hyperfunctioning parathyroids: usefulness of FNA-PTH assay. *Eur J Endocrinol* 2013;168:49-58.
50. Hein J., and Hall S. Ectopic parathyroid adenomas. *The surgeon* (2013): 905-905.

51. Wei-Ming, K., et al. Retrospective Analysis of Clinical Data of Patients Received Thyroid Surgery in Peking Union Medical College Hospital from 1986 to 2012. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*.2013: 386-392.
52. Pasqualetti, Giuseppe, et al. Prevalence of Thyroid Cancer in Multinodular Goiter Versus Single Nodule: Iodine Intake and Cancer Phenotypes. *Thyroid*.2014: 604-605.
53. Zosin, Ioana, and Melania Balaş. Clinical, ultrasonographical and histopathological aspects in Hashimoto's thyroiditis associated with malignant and benign thyroid nodules. *Endokrynologia Polska*.2013: 255-262.
54. Stepień, Tomasz, et al. Decreased 1-25 Dihydroxyvitamin D₃ Concentration in Peripheral Blood Serum of Patients with Thyroid Cancer. *Archives of medical research*. 2010: 190-194.
55. Braeuning, U., C. Pfannenberger, B. Gallwitz, R. Teichmann, M. Mueller, H. Dittmann, M. Reimold, and R. Bares. 11C-methionine PET/CT after inconclusive 99mTc-MIBI-SPECT/CT for localisation of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Nuklearmedizin* 2015;27:54.
56. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P: What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery*. 2006;140(3):418-22. PMID:16934604
57. Tunninen V., Varjo P., Schildt J., Ahonen A., Kauppinen T., Lisinen I., Seppänen M. . Comparison of five parathyroid scintigraphic protocols. *International journal of molecular imaging* 2013; doi: 10.1155/2013/921260
58. Spanu, A., Schillaci, O., Piras, B., & Madeddu, G. SPECT/CT in hyperparathyroidism. *Clinical and Translational Imaging*,2014;2;537-555.
59. Tokmak, Handan, et al. Clinical impact of SPECT-CT in the diagnosis and surgical management of hyper-parathyroidism. *Int J Clin Exp Med*.2014: 1028-1034.
60. Brown, Sebastian J., et al. Four-dimensional computed tomography for parathyroid localization: a new imaging modality. *ANZ journal of surgery* (2014)

61. McCoy, Kelly L., et al. The Small Abnormal Parathyroid Gland is Increasingly Common and Heralds Operative Complexity. *World journal of surgery*. 2014: 1274-1281.
62. Kunstman JW.,et al. Parathyroid localization and implications for clinical management."The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.2013: 902-912.
63. Rubello D., Saladini G., Casara D., Borsato N., Toniato A., Piotto A., Pelizzo M. R. Parathyroid imaging with pertechnetate plus perchlorate/MIBI subtraction scintigraphy: a fast and effective technique.Clinical nuclear medicine.2000;25(7):527-531.
64. Aung W., Murata Y., Ishida R., Takahashi Y., Okada N., Shibuya, H. Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome. *Journal of Nuclear Medicine*.2001; 42(1):38-43.
65. Afzelius P., Fuglsan, S. A kinetic compartment model for evaluating salivary gland scintigraphies. *Clinical physiology and functional imaging*, 2014;34(2): 143-150.
66. Taylor A T., Blaufox M. D., De Palma D., Dubovsky E. V., Erbaş B., Eskild-Jensen A., Frokier J., Issa M. M, Piepsz A., Prigent A. Guidance document for structured reporting of diuresis renography. *Seminars in nuclear medicine*.2012; 42(1): 41-48.
67. Habib Z.Iterative Reconstruction Methods in Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging, New York: Springer Science&Business Media, Inc.2006:107-140.
68. Gallezot J. D., Zheng M. Q., Keunpoong L., Lin S., Labaree D., Matuskey D., Huang Y., Ding Y., Carson R. E., Malison R. T., "Parametric imaging and test-retest variability of ¹¹C-(+)-PHNO binding to D2/D3 dopamine receptors in humans on the high-resolution research tomograph PET Scanner," *Journal of Nuclear Medicine*.2014;55(6):960-966.
69. Veronese M., Rizzo G., Aboagye E. O., Bertoldo A. Parametric imaging of ¹⁸F-fluoro-3-deoxy-3-l-fluorothymidine PET data to investigate tumour heterogeneity. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imagin.*, 2014. doi: 10.1007/s00259-014-2757-z, in press.

70. Frouin F., Bazin J. P., Di-Paola M., Jolivet O., Di-Paola R. FAMIS: a software package for functional feature extraction from biomedical multidimensional images. *Comput Med Imaging Graph.*1992;16(2):81-91.
71. Benali H., Buvat I., Frouin F., Bazin J. P., Di-Paola R. Foundations of factor analysis of medical image sequences: a unified approach and some practical implications. *Image and Vision Computing.*1994;12(6):375-385.
72. Ketata I., Sallemi L., Morain-Nicolier F., Slima M. B., Cochet A., Chtourou K., Ruan S., Hamida A. B. "Factor analysis-based approach for early uptake automatic quantification of breast cancer by 18F-FDG PET images sequence. *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 2014;9:19-31.
73. Billotey C., Aurengo A., Najean Y., Sarfati E., Moretti J. L., Toubert M. E, Rain J. D. Identifying abnormal parathyroid glands in the thyroid uptake area using technetium-99m-sestamibi and factor analysis of dynamic structures. *Journal of Nuclear Medicine.*1994;35(10):1631-1636.
74. Blocklet D., Martin P., Schoutens A., Verhas M., Hooghe L., Kinnaert P. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. *European Journal of Nuclear Medicine.*1997; 24(1):46-51.
75. O'Doherty M. J., Kettle A. G., Wells P., Collins R. E., Coakley A. J. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *Journal of nuclear medicine.*1992;33(3):313-8.
76. Fletcher COM. 3th edition. *Diagnostic histopathology of tumors.* Churchill Livingstone. Elsevier. 2007. ISBN:978-0-443-07434-9 ISBN-10 0-443-07434-8.
77. Pelizzo, M. R., Variolo M., Bernardi C., Izuzquiza M., Piotto A., Grassetto G. Rubello, D. Complications in thyroid resurgery: a single institutional experience on 233 patients from a whole series of 4,752 homogeneously treated patients. *Endocrine.* 2014:1-7.
78. Piciocchi S., Barone D., Gavelli G., Dubini A., Oboldi D., Matteuci, F. Primary hyperparathyroidism: Imaging to pathology. *Journal of clinical imaging science,*2012: 2.
79. Mshelia D. S., Hatutale A. N., Mokgoro N. P., Nchabaleng M. E., Buscombe J. R., Sathekge M. M. Correlation between serum calcium levels and dual-phase

- 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Clinical physiology and functional imaging*.2012: 32(1);19-24.
80. Wong K. K., Kandathil,A., Marzola M. C., Gross M. D., Rubello D. Nuclear medicine imaging of endocrine neoplasms. *Nucl med comm*.2014:35(1);1-19.
 81. Evangelista L., Sorgato N., Torresan F., Boschin I. M., Pennelli G., Saladini, Pelizzo M. R. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: review of literature and illustrative case series. *World journal of clinical oncology*,2011:2(10);348.
 82. Rubello, D., & Maffione, A. M. (2014). How hybrid SPECT/CT systems changed imaging work-up in detecting parathyroid adenoma (PA). *Endocrine*, 1-2.
 83. Wong K. K., Fig L. M., Youssef E., Ferretti A., Rubello D., Gross M. D. Endocrine scintigraphy with hybrid SPECT/CT. *Endocrine reviews*.2013:35(5);717-746.
 84. Naji M., Hodolic,M., El-Refai,S., Khan S., Marzola,M. C., Rubello, Al-Nahhas A. Endocrine tumors: the evolving role of positron emission tomography in diagnosis and management. *Journal of endocrinological investigation*.2010:33(1);54-60.
 85. Shackelford R. E., & Savell J.Molecular Pathology and Diagnostics of Thyroid and Parathyroid Malignancies. In *Molecular Pathology and Diagnostics of Cancer*. Springer Netherlands.2014:19-55.
 86. Maffione A. M., Chondrogiannis S., Marcolongo A., Rubello D. PET-CT in Oncology. *Imaging for Plastic Surgery*, 2014:71.
 87. Mariani, G., Giuliano, A. E., & Strauss, H. W. (Eds.). (2010). *Radioguided Surgery*. Springer-Verlag New York.
 88. Orsini F., Rubello D., Giuliano A. E., Mariani G. Radioguided surgery. In *Nuclear Oncology* Springer New York.2013:731-60.

8. Objavljeni radovi iz doktorske disertacije

A. Radovi u međunarodnim časopisima

- 1.) **Koljević Marković A.**, Janković M. M., Marković I., Pupiće G., Džodić R., Delaloye A. B.. Parathyroid dual tracer subtraction scintigraphy: small regions method for quantitative assessment of parathyroid adenoma uptake. *Annals of Nuclear Medicine*. 2014:736-45. doi: 10.1007/s12149-014-0867-0.
- 2.) Janković M. M., Pijetlović B., **Koljević Marković A.**, Todorović-Tirnanić M. V., Beatović S. Lj., Antić V., Odalović S., Sekulić S., Jorgovanović N., Popović D. B. GammaKey system for improved diagnostics with gamma cameras. *Computers in biology and medicine*. 2014:50;97-106. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.04.016.
- 3.) **Koljević Marković A.**, Janković M. Džodić R. Concomitant thyroid disease and elevated PTH: specificity of double phase dual tracer scintigraphy (99mTc-pertechnetate and 99m Tc-MIBI). *Nuklearmedizin*. 2013:52;127. pp. 205-207, ISSN 0029-5566, [Abstract].
- 4.) **Koljević Marković A.**, Janković MM, Pupiće G, Džodć R. Parathyroid adenoma uptake assessment in dual tracer scintigraphy. *European Journal Nuclear Medicine*. 2014:41(2);461 dou 10.1007/s0029-014-2901-9[Abstract].
- 5.) **Koljević Marković A.**, Marković I, Pupiće G, Džodić R. Parathyroid dual tracer, dual phase scintigraphy in thyroid nodular disease and solitary parathyroid adenoma: pearls, miscellaneous and pitfalls. *Eur J Nucl med* 2013: 40:S457.[Abstract].

B. Radovi u zbornicima sa međunarodnih kongresa

- 1.) Miler-Jerković V., Janković M. M., **Koljević Marković A.**, "Clustering of time activity curves for uptake pattern assessment in dynamic nuclear medicine imaging", Proc of 12th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering NEUREL 2014, IEEE Catalog Number CFP14481-CDR: 147-151, ISBN 978-1-4799-5886-3.

2.) Đurović M., Janković M. M., **Koljević Marković A.**, Semiautomatska lokalizacija paratiroidnih tumora na dinamskim sestamibi scintigramima, Proc of the 22nd Telecommunications forum TELFOR 2014, IEEE Catalog Number CFP1498P-CDR: 955-958, ISBN 978-1-4799-6190-0.

C. Radovi u zbornicima sa nacionalnih konferencija

- 1) Janković M. M., **Koljević Marković A.**, Popović D. B., “Labview aplikacija za analizu dinamskih krivih na malim lezijama u nuklearnoj medicini,” 57. ETRAN 2013: ME 1.9 1-5, ISBN 978-86-80509-68-6.
- 2) Janković M. M., Miler Jerković V., **Koljević Marković A.**, Popović D. B., “Algoritam za procenu raspodele radiofarmaka u malim lezijama na dinamskim scintigrafskim snimcima,” 58. ETRAN 2014: ME 1.1 1-4, ISBN 978-86-80509-70-9.

BIOGRAFIJA



Ana Koljević Marković je rođena 1964.

Univerzitet: Medicinski Univerzitet u Beogradu diplomirala je 1988.

Postdiplomsko usavršavanje: Postdiplomske studije nuklearne medicine upisala je 1989. Magistarsku tezu pod nazivom: Značaj primene scintigrafije kostnog sistema kod bolesnica sa karcinomom dojke odbranila je 2006.

Specijalizacija: Nuklearna medicina 1991-1994.

Grant: Marija Kiri grant Evropskog Udrženja za Nuklearnu Medicinu, u toku 2006. usavršavala se u Švajcarskoj bolnici ŠUV Lozana kod profesorke Angelike Bišof Delaloe.

Članstva: Član je Srpskog Lekarskog Društva i Evropskog Udruženja za Nuklearnu Medicinu.

Seminari, kursevi i radionice:

2005. EANM kurs nuklearne medicine "Diamond" Davos Švajcarska: Muskuloskeletne bolesti

2006. EANM kurs nuklearne medicine "Diamond" Davos Švajcarska Bolesti Abdomena i Pelvisa kao I IAEA kurs PET– Kliničke aplikacije u Onkologiji Riga, Letonija

2010.-2014..Seminari i radionice EANM u Pragu 2010, Novom Sadu 2011, Budimpešti 2012, Beogradu 2013 i IAEA Sarajevu 2014.

Profesionalno radno iskustvo:

1989. Klinički staž na Universitskom Medicinskom Centru Beograd

1990. Mladji naučni istraživač IBK Vinča Institut za molekularnu biologiju

1991. - 1993. Klinički doktor u Institutu za Nuklearnu Medicinu Universitskog Kliničkog Centra Beograd

1995. - 2015. Klinički lekar specijalista nuklearne medicine u Institutu za Onkologiju i Radiologiju SR Srbije odeljenje za nuklearnu medicinu.

Publikovani naučni radovi:

1. Koljevic-Markovic, A., Orcurto, M. V., Doenz, F., Delaloye, A. B., & Prior, J. O. Persistent FDG uptake around an inguinal mesh prosthesis 25 years after implantation. 2007.Clinical nuclear medicine, 32(3), 242-243. (M21)
2. Artiko V, Marković AK, Sobić-Šaranović D, Petrović M, Antić A, Stojković M, Zuvela M, Saranović D, Stojković M, Radovanović N, Galun D, Milovanović A, Milovanović J, Bobić-Radovanović A, Krivokapić Z, Obradović V. Monoclonal immunoscintigraphy for detection of metastasis and recurrence of colorectal cancer. World J Gastroenterology.2011;21,17(19):2424-30. (M22)
3. Artiko V, Petrović M, Sobić-Saranović D, Antić A, Koljević-Marković A, Krajnović-Jaksić E, Saranović D, Petrović N, Stojković M, Durutović D, Zuvela M, Radovanović-Bobić A, Galun D, Petrasinović Z, Pavlović S, Krivokapić Z, Obradović V. Radioimmunoscintigraphy of colorectal carcinomas with 99mTc-labelled antibodies. Hepatogastroenterology. 2011;58(106):347-51. (M23)
- 4.Janković M.M, Pijetlović B, Koljević Marković A, Todorović-Tirnanić M.V, Beatović S.Lj, Antić V, Odalović S, Sekulić S, Jorgovanović N, Popović D.B, GammaKey system for improved diagnostics with gamma cameras, Comput Biol Med, vol. 50, pp. 97-106, 2014. (M23)
5. Koljević Marković A, Janković MM, Marković I, Pupiće G, Džodić R, Bischof Delaloye A. Parathyroid dual tracer subtraction scintigraphy: small regions method for quantitative assessment of parathyroid adenoma uptake, Annals of Nuclear Medicine.2014; 28(8): 736-745. (M23)
6. Koljević Marković A, Marković I, Pupiće G, Džodić R. Concomitant thyroid disease and elevated PTH: specificity of double phase dual tracer scintigraphy (99mTc-pertecnetate and 99m Tc-MIBI). Nuklearmedizin, 2013.52:205-7. ISSN 0029-5566. (M23)
7. Janković MM, Koljević Marković A, Odalović S, Popović DB, N. Petrović, V. Artiko, A Software Tool for the Assessment of Salivary Gland Function, Telfor Journal, 2014, 6(1): 59-63 (M53)
8. Koljevic Markovic A, Tasic S, Džodić R, Marković I, Pupiće G. Parathyroid dual phase scintigraphy in concomitant thyroid disease and primary hyperparathyroidism:correlation to praahormone levels and histologic findings-Balkan Congress of Nuclear Medicine,op 41,99,Belgrade.2013,ISBN 978-86-7117-375-9, COBISS.SR-ID 198144268 (M33)
9. Janković MM, Koljević Marković A, Odalović S, Popović DB, Third-party application for quantitative salivary gland scintigraphy, Proc of the 21st

Telecommunications forum TELFOR 2013, pp. 936-939, Belgrade, 26-28 November, 2013, ISBN 978-1-4799-1419-7, IEEE Catalog Number CFP1398P-CDR. (M33)

10. Janković MM, Koljević Marković A, Popović D.B, Labview aplikacija za analizu dinamskih krivih na malim lezijama u nuklearnoj medicini, 57. ETRAN, Zbornik radova, Zlatibor, 3-6 Jun, 2013, ME 1.9 1-5, ISBN 978-86-80509-68-6. (M63)

11. Janković MM, Miler Jerković V, Koljević Marković A, Popović D.B Algoritam za procenu raspodele radiofarmaka u malim lezijama na dinamskim scintigrafskim snimcima, 58. ETRAN 2014: ME 1.1 1-4, ISBN 978-86-80509-70-9 (M63)

12. Đurović M., Janković M. M, Koljević Marković A., Semiautomatska lokalizacija paratiroidnih tumora na dinamskim sestamibi scintigramima, Proc of the 22nd Telecommunications forum TELFOR 2014, IEEE Catalog Number CFP1498P-CDR: 955-958, ISBN 978-1-4799-6190-0. (M63)

13. Janković MM, Koljević Marković A, Todorović-Tirnanić MV, Beatović SLj, Odalović S, Applications for Uptake Assesment in Nuclear Medical Imaging, Proc. 1st BCI from SSI Conference, BAW Week, Belgrades Serbia BCNM II. 2014:14;18. ISBN 978-86-7466-496-4. (M64)

14. Koljević Marković A, Jakšić E, Nešković Z, Tasić S. Correlation between 99mTc DPD one scan findings and Ca 15-3 values in early breast cancer patients follow-up. Archive of oncology 2005;13(S1):27. ISSN:0354-8139. (M65)

15. Koljević Marković A, Marković I, Pupiće G, Džodić R. Parathyroid dual tracer, dual phase scintigraphy in thyroid nodular disease and solitary parathyroid adenoma: pearls, miscellaneous and pitfalls. Eur J Nucl med 2013: 40;S457 [Abstract]. (M21)

16. Koljević Marković A, Janković MM, Pupiće G, Džodić R. Parathyroid adenoma uptake assessment in dual tracer scintigraphy. European Journal Nuclear Medicine. 2014;41(2);461 doi 10.1007/s0029-014-2901-9 [Abstract]. (M21)

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Ana Koljević Marković

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

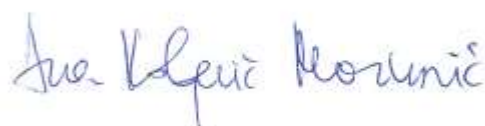
„Novi metod za kvantitativnu procenu promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu dinamskom scintigrafijom sa dva radiofarmaka“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu,

25.2.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora :

Ana Koljević Marković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Novi metod za kvantitativnu procenu promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu dinamskom scintigrafijom sa dva radiofarmaka“

Mentor : prof. dr Vera Artiko

Potpisani _____ Ana Koljević Marković _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu,

25.2.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Novi metod za kvantitativnu procenu promena u paraštitastoj žlezdi u primarnom hiperparatiroidizmu dinamskom scintigrafijom sa dva radiofarmaka“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

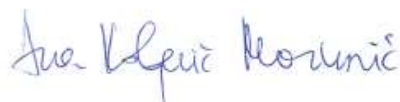
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la:

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 25.2.2015.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.