

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-GZ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Definisanje prediktivnih faktora biološkog ponašanja folikularnih tumora štitaste žlezde“

kandidata Prim. mr sc. med. dr Gorana Zorića, zaposlenog u Centru za endokrinu hirurgiju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vladan Živaljević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ivan Paunović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Svetislav Tatić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. Dr Božidar Odalović, docent Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija Prim. Gorana Zorića napisana je na ukupno 99 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 50 tabela, 5 grafikona, 1 nomogram (dvodimenzionalni dijagram) i 10 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** su, nakon iznete podele karcinoma štitaste žlezde, opisani folikularni tumori štitaste žlezde, njihova podela s pregledom histoloških i epidemioloških karakteristika i istorijskim podacima. Opisana je i klinička prezentacija benignih i malignih folikularnih tumora štitaste žlezde, dijagnostičke procedure s posebnim osvrtom na aspiracionu biopsiju tankom iglom,

njenim dijagnostičkim kategorijama, rizikom od maligniteta i preporučenim tretmanom. Objašnjeni su nedostaci aspiracione biopsije tankom iglom i „ex tempore“ biopsije u dijagnozi folikulskih tumora štitaste žlezde i naveden značaj mogućih prediktora maligniteta u postavljanju preoperativne dijagnoze ovih tumora, folikulskog adenoma i folikulskog karcinoma štitaste žlezde. Kroz hiruršku anatomiju, fiziologiju i embriologiju štitaste i paraštitastih žlezda prikazana je i hirurška tehnika s mogućim komplikacijama, a opisana je i postoperativna terapija tireoidnim hormonima i radioaktivnim Jodom 131. Izneta je prognoza ovih pacijenata sa osvrtom na prognostičke faktore.

Ciljevi rada su precizno definisani; analiza osnovnih demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata operisanih zbog folikulskih tumora štitaste žlezde, određivanje mogućih prediktora maligniteta kod folikulskih tumora štitaste žlezde i formiranje nomograma (dvodimenzionalnog dijagrama) s ciljem praktične primene rezultata rada odnosno omogućavanja približnog preoperativnog grafičkog izračunavanja verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde odnosno dijagnozom folikularne lezije prilikom aspiracione biopsije.

U poglavlju **metodologija** navedeno je da su retrospektivnom studijom su bili obuhvaćeni svi pacijenti operisani zbog postojanja folikulskog tumora štitaste žlezde u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu tokom petogodišnjeg perioda (2008-2012). U istraživanje su uključena 263 operisana pacijenta. Na osnovu definitivnog histopatološkog nalaza ispitanici su podeljeni u dve grupe; folikulske adenome (97) i folikulske karcinome (166). Najvažnije demografske i kliničke karakteristike analizirane su univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom. Potom je formiran nomogram tj. dvodimenzionalni dijagram koji omogućava približno grafičko izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s dijagnozom folikulske lezije štitaste žlezde odnosno primenu rezultata rada u praksi.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 118 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

1.

- Od svih pacijenata operisanih zbog folikulskog tumora štitaste žlezde, skoro dve trećine su činili pacijenti s malignim folikulskim tumorom uključujući folikularnu varijantu papilarnog tireoidnog karcinoma.
- Pojava folikulskog adenoma, a i folikulskog karcinoma je četiri puta češća kod osoba ženskog pola.
- Učestalost folikulskih tumora štitaste žlezde je najveća kod pacijenata između 51 i 60 godina života.
- Pol i godine starosti nisu prediktivni faktori maligniteta pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde.
- Pušenje cigareta nije prediktivni faktor maligniteta pacijenata s folikulskim tireoidnim tumorom.
- Dužina trajanja bolesti pre operativnog lečenja nije prediktivni faktor maligniteta za pacijente s folikulskim tumorom štitaste žlezde.
- Totalna tireoidektomija je izvedena kod polovine pacijenata s folikulskim adenomom i kod tri četvrtine pacijenata s folikulskim karcinomom.
- Folikulski karcinomi su značajno češće bili promera manjeg od 3 cm.
- Folikularni adenom se je značajno češće pojavljivao u vidu solitarnog nodusa u odnosu na folikularni karcinom.
- Multifokalnost je značajno češće zastupljena kod obolelih od folikularnog karcinoma, nego kod pacijenata s folikularnom adenomom.
- Prisustvo mikrokalcifikacija, ehogenost i tip vaskularizacije nodusa nisu prediktori maligniteta za pacijente s folikulskim tumorom štitaste žlezde.
- Obolelih od folikulskog karcinoma su značajno češće imali nalaz afunkcijskog nodusa na scintigrafskom pregledu.
- Tireoidna funkcija, pozitivan titar AntiTPOAt i AntiTgAt nisu prediktori maligniteta za folikulske tireoidne tumore.
- Koncentracija serumskog tireoglobulina jednaka ili veća od 500 ng/ml je nezavisni prediktor maligniteta za folikulske tumore štitaste žlezde.
- Graves-ova bolest, Hashimoto tireoiditis i polinodozna struma nisu prediktivni faktori maligniteta za pacijente sa folikulskim tireoidnim karcinomom.
- Adenom štitaste žlezde se značajno češće javlja udružen s folikulskim karcinomom u odnosu na folikulski adenom.
- Folikulski adenom se značajno češće pojavljuje uz mikropapilarni ili papilarni karcinom, a udruženost folikulskog i oksifilnog tumora je izuzetno retka pojava.
- Maligni tumori drugih organa, diabetes mellitus i arterijska hipertenzija nisu prediktivni faktori maligniteta za obolele od folikulskog tumora štitaste žlezde.
- Krvna grupa i Rh faktor nisu prediktori maligniteta za pacijente s folikulskim tireoidnim tumorom.
- Postojanje benignog ili malignog tireoidnog oboljenja u bližoj porodici i drugih netireoidnih porodičnih maligniteta nisu prediktivni faktori maligniteta za pacijente s folikulskim tumorom štitaste žlezde.

2. Faktori povezani s pojavom maligniteta folikulskih tumora štitaste žlezde su:

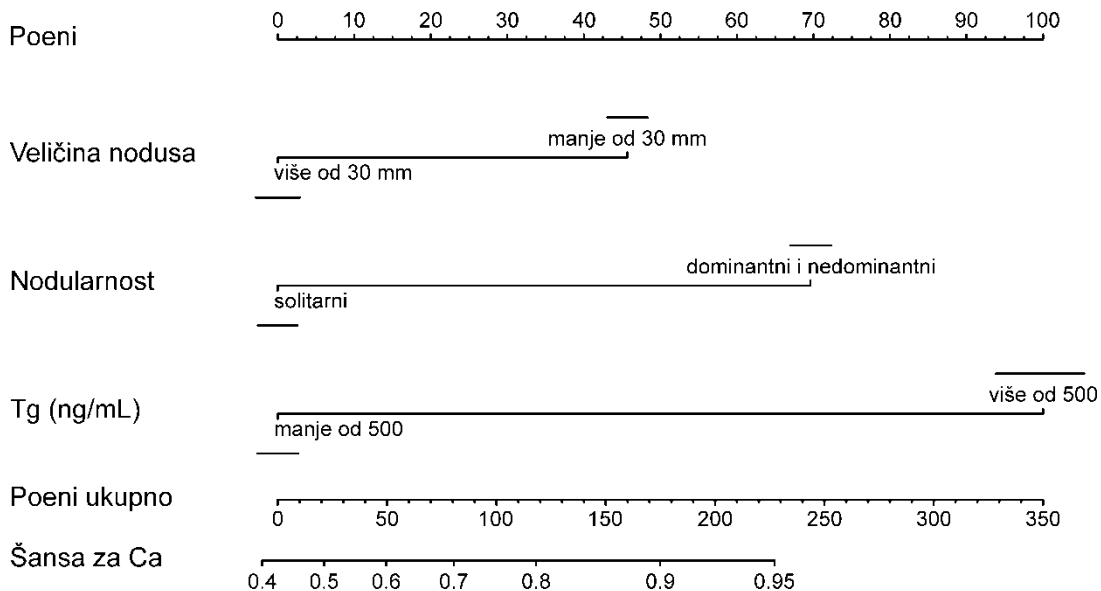
- Veličina tumora manja od 3 cm
- Nodularnost (prisustvo nesolitarnog dominantnog ili nedominantnog nodusa)
- Nalaz afunkcijskog ili hipofunkcijskog nodusa scintigrafskim pregledom
- Povišena preoperativna serumska koncentracija tireoglobulina preko 500 ng/ml.

Nezavisni prediktori postojanja maligniteta kod folikulskih tumora štitaste žlezde su:

- Nodularnost (prisustvo nesolitarnog dominantnog ili nedominantnog nodusa)
- Povišena preoperativna serumska koncentracija tireoglobulina preko 500 ng/ml.

3. Rezultati ove disertacije su, u cilju primene u praksi, prikazani i nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom dizajniranim da omogući približno preoperativno grafičko izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde odnosno dijagnozom folikulske lezije tokom aspiracione biopsije tankom iglom.

Nomogram za preoperativno izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta folikuskog tumora štitaste žlezde.



C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prema istraživanju koje su sproveli *Paramo* i saradnici (Endocr Pract, 2008), procenat maligniteta je iznosio po 13% kod oba pola. Ovim istraživanjem bio je obuhvaćen 71 pacijent s folikularnom neoplazmom štitaste žlezde. Rezultati studije *Petriča* i saradnika (J Surg Oncol, 2012) su ukazali na malignitet kod 43% osoba muškog i 23% osoba ženskog pola. Njihova studija je obuhvatila pacijente sa folikularnim i oksifilnim neoplazmama do 2 cm promera. Povećan rizik maligniteta kod muškog pola navode Lee i saradnici (J Korean Med Sci, 2012). *Emerick* i saradnici (Cancer, 1993) su, u 35-godišnjem periodu operisali 65 bolesnika zbog folikularnog tireoidnog karcinoma (bez uključivanja folikularne varijante papilarnog karcinoma) od čega je bilo 66% ispitanika muškog pola.

Studijom *Balachandar-a* i koautora (Mod Pathol, 2013) bila su obuhvaćena 42 pacijenta s dobro diferentovanim tireoidnim karcinomima, mlađa od 18 godina. Među njima, kod samo jednog pacijenta (2,5%), dijagnostikovao je minimalno invazivni folikularni tireoidni karcinom. Rezultati našeg istraživanja su u skladu s velikom većinom objavljenih studija u kojima godine starosti i pol nisu prediktivni faktori maligniteta, mada je studija *Petriča* i saradnika (J Surg Oncol, 2012) pokazala da osobe muškog pola imaju veći rizik od karcinoma (Am J Surg, 2004. Thyroid, 2000. Am J Surg, 2001. BMC Surg, 2014). Isti rezultat s većim rizikom pojave karcinoma kod muškaraca objavili su *Reparia* i koautori (Arch Pathol Lab Med, 2009), ali su potvrdili da starost pacijenta nije prediktor maligniteta. Nasuprot ovome, *Paramo* i saradnici (Endocr Pract, 2008) su objavili da je starost ispod 45 godina prediktivni parametar maligniteta za tireoidne folikularne neoplazme.

U studiji *Calo-a* i saradnika (BMC Surg, 2014) kojom je obuhvaćeno 616 pacijenata s folikulskim adenomom, folikulskim karcinomom i folikularnom varijantom papilarnog karcinoma, nodusi promera većeg od 4 cm su značajno češće bili udruženi s dobroćudnošću odnosno nalazom adenoma. Nasuprot prethodno pomenutoj studiji i našem rezultatu, *Paramo* i saradnici (Endocr Pract, 2008) su izneli podatak da veličina tumora preko 4 cm u promeru predstavlja prediktivni parametar maligniteta kod ovih pacijenata. *Raparia* i saradnici (Arch Pathol Lab Med, 2009) iznose podatak da je rizik od maligniteta bio veći kod nodusa promera 2 cm ili većih, a i prema studiji *Kim-a* i saradnika (Endocr Res, 2017) volumen tumora predstavlja nezavisni prediktor maligniteta folikulskih tumora štitaste žlezde. Prema rezultatima *Petriča* i koautora (J Surg Oncol, 2012), dijametar tumora nije korelirao s malignitetom, kao niti u analizi 98 pacijenata s folikulskom neoplazmom *Gulcelik-a* i

saradnika (Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008), koji nisu pronašli statističku značajnost u ovom smislu, iako je prosečna veličina nodusa bila neznatno veća kod karcinoma.

Rezultat sličan našem objavili su *Gulcelik* i koautori (Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008). U njihovoj studiji je dokazano da prisustvo solitarnog nodusa nije prediktor maligniteta. Nasuprot ovome, *Najafian* i saradnici (Ann Surg Oncol, 2015) su izneli podatak da je multinodularnost pri fizikalnom pregledu udružena s povećenom šansom za benignu leziju. U studiji *Emerick-a* i saradnika (Cancer, 1993), od 96 operacija izvedenih na 65 pacijenata s folikularnim tireoidnim karcinomom u periodu od 35 godina, 80% je bilo predstavljeno solitarnim tireoidnim nodusom.

Petrič i saradnici (J Surg Oncol, 2012) su izneli rezultate prema kojima su pacijenti s preoperativnim tireoglobulinom većim od 80 ng/ml imali maligni nalaz u 35%, dok je s vrednošću nižom od navedene malignitet bio prisutan kod 19% operisanih pacijenata.

Prema studiji *Kima* i koautora (Endocr Res, 2017) serumski tireoglobulin je bio nezavisni prediktor za postojanje folikularnog karcinoma kod pacijenata s nalazom folikularne lezije nakon aspiracione biopsije tankom iglom (FNAB). Prosečan preoperativni nivo tireoglobulina iznosio je 449 ng/ml kod malignog folikularnog tumora, a samo 34 ng/ml kod benignog patološkog nalaza. Odnos šansi (OR) u njihovoj studiji iznosio je 10,31. Nasuprot prethodno iznesenim rezultatima, *Suh* i saradnici (Am J Surg, 2010) su objavili rezultate prema kojima povišena vrednost serumskog tireoglobulina nema prediktivnu važnost u dijagnozi maligniteta folikularnih tireoidnih tumora, čak niti na pragu vrednosti od 500 ng/ml.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Goran V. Zoric, Marina M. Nikolic-Djurovic, Ivan R. Paunovic, Aleksandar D. Diklic, Zoran M. Bukumiric, Nikola A. Slijepcevic, Katarina M. Tausanovic, Bozidar A. Odalovic, Milan D. Jovanovic, Vladan R. Zivaljevic. **Analysis of malignancy predictors for follicular thyroid tumors.** Vojnosanitetski pregled (2018); Online First April, 2018.

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP180314079Z>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Prema raspoloživim dijagnostičkim metodama nije moguće razlikovati benigne od malignih folikularnih tumora ni preoperativno, a često ni intraoperativno. Do sada je u svetu urađen mali broj studija, a u našoj zemlji nijedna, koja je imala za cilj da se odrede prediktori maligniteta

kod folikulskog tumora štitaste žlezde. Rezultati dosadašnjih istraživanja su prilično nekoherentni, urađeni na malom broju ispitanika što ukazuje na neophodnost daljnjeg ispitivanja. Prepoznavanje prediktora maligniteta kod pacijenata sa folikulskim tumorom štitaste žlezde je od velikog značaja jer oni mogu da posluže kao jedan od kriterijuma u selekciji pacijenata za hirurško lečenje, a i pri izboru tipa operacije tj. njene opsežnosti. Razlikovanjem malignih od benignih folikulskih tumora mogao bi se smanjiti i broj pacijenata kojima je potrebno uraditi reoperaciju u cilju kompletiranja tireoidektomije kod pacijenata sa malignim tumorom, što je i uslov za postoperativnu primenu radioaktivnog joda kao dodatne mere lečenja kod dobro diferentovanih karcinoma štitaste žlezde.

Doktorska disertacija „Definisanje prediktivnih faktora biološkog ponašanja folikulskih tumora štitaste žlezde“ Prim dr Gorana Zorića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u problematici lečenja folikulskih tumora štitaste žlezde. Ovim istraživanjem dobijeni su mogući prediktivni faktori maligniteta za bolesnike sa folikulskim tumorom štitaste žlezde koji se mogu primeniti u kliničkoj praksi u cilju pravilne selekcije pacijenata za operativnu terapiju i u cilju izvođenja odgovarajućeg tipa operacije. Rezultati ove disertacije su, u cilju primene u praksi, prikazani i nomogramom, dvodimenzionalnim dijagramom dizajniranim da omogući približno preoperativno grafičko izračunavanje verovatnoće postojanja maligniteta kod pacijenata s folikulskim tumorom štitaste žlezde odnosno dijagnozom folikulske lezije nakon aspiracione biopsije tankom iglom.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Prim. mr sc. med. dr Gorana Zorića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15. 06. 2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivan Paunović

Prof. dr Svetislav Tatić

Doc. dr Božidar Odalović

Mentor:

Prof. dr Vladan Živaljević

Komentor:

Prof. dr Marina Nikolić-Đurović
