

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća od 23.10.2015. godine imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Duška Dunderovića, asistenta na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, pod nazivom „**Značaj ekspresije markera neoangiogeneze u patohistološkoj dijagnozi nodularnih lezija štitaste žlezde porekla folikularnih ćelija**“. Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Svetislav Tatić, redovni profesor na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Članovi Komisija za ocenu završene doktorske disertacije su:

1. Prof. dr Jasmina Marković-Lipkovski- Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivan Boričić- Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Slavica Knežević Ušaj- Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Članovi Komisije su detaljno proučili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

I Z V E Š T A J

A) PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija dr Duška Dunderovića „**Značaj ekspresije markera neoangiogeneze u patohistološkoj dijagnozi nodularnih lezija štitaste žlezde porekla folikularnih ćelija**“ napisana je na 158 strana i sadrži 53 tabele, 6 slika i 30 grafikona. Podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, hipoteza i ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i reference. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

Poglavlje **UVOD** sadrži 30 stranica, a podeljeno je u 17 podnaslova. U uvodu je napravljen kratak osvrt na epidemiologiju nodusa štitaste žlezde i njihov klinički značaj. Lezije štitaste žlezde su podeljene na difuzne i nodularne. Akcenat je stavljen na nodularne lezije porekla folikularnih ćelija štitaste žlezde. Zadnje spomenute su dalje klasifikovane na tumore i tumorima nalik lezije. Detaljno su prezentovani podaci o ispitivanim tumorima, uključujući podatke o starosnoj i polnoj distribuciji, kliničkoj prezentaciji, makroskopskom i patohistološkom izgledu tumora. U delu koji se odnosi na genetiku tumora štitaste žlezde prikazane su potencijalne razlike u poreklu i patogenezi ovih tumora, sa ukazivanjem na prognostičko terapijske implikacije.

U uvodu razmatrana dosadašnja saznanja o molekularnim dijagnostičkim markerima (CK19, Galectin -3, HBME-1 i CD56) i njihovoj upotrebljivosti u smislu diferencijalne dijagnoze nodularnih lezija porekla folikularnih ćelija štitaste žlezde.

Načinjen je kratak pregled na temu angiogeneze i limfangiogeneze, sa ukazivanjem na razlike u obrascima ispoljavanja u različitim tipovima tumora štitaste žlezde. Obrazložena je uloga CD31, pan-endotelnog merкера u proceni opšte mikrovaskularne gustine, i uloga D2-40 u proceni limfovaskularne gustine, i istaknut je njihov značaj za temu kojom se ova doktorska disertacija bavi.

Na kraju dat je i osvrt na metodu tkivnog mikroniza, na tipove i oblasti primene istog, s obzirom da je navedena metoda eksploatisana u cilju izrade doktorske disertacije.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA su precizno definisani, i izdvojena su dva glavna cilja: Ispitivanje i poređenje ekspresije CD31, D2-40, CK19, CD56, Galectin-3, HBME-1, u benignim i malignim lezijama štitaste žlezde, porekla folikularnih ćelija, koje se prezentuju klinički kao nodusi. 2. Određivanje značaja pojedinačne i kombinovane ekspresije markera neoangiogeneze (CD31, D2-40) i drugih markera (CK19, CD56, Galectin-3,HBME-1) za procenu malignog potencijala lezija štitaste žlezde.

Poglavlje **MATERIJAL I METOD** je napisano na 8 stranica. Za istraživanje je korišćen biopsijski materijal bolesnika sa hirurški tretiranih zbog nodusa štitaste žlezde u periodu od 2010-2013. Analizirani su sledeći klinički podaci pol, starost, veličina dominantnog nodusa, veličina tumora, histološki tipovi, i histološki podtipovi.

Metodološki pristup objašnjen je posebnim odeljcima unutar naslova Metode rada. U uvodnom, naslovom neizdvojenom odeljku, obrazložena je patohistološka obrada uzoraka. Odeljak Metode rada sadrži sledeće pod-odeljke: Konstruisanje tkivnog mikroniza i Imunohistohemijske metode. Unutar poslednje navedenog, podnaslovi su: Imunohistohemijska analiza ekspresije citokeratina 19, Imunohistohemijska analiza ekspresije HBME-1, Imunohistohemijska analiza ekspresije Galectin 3, Imunohistohemijska analiza ekspresije CD56, Imunohistohemijska analiza ekspresije CD31, Imunohistohemijska analiza ekspresije D2-40. Poslednji odeljak ovog poglavlja disertacije odnosi se na korišćene statističke metode u obradi podataka.

U ovoj studiji primenjena je tehnika tkivnog mikroniza za dobijanje parafinskih kalupa (TMA kalup). Na tkivnim presecima sa TMA kalupa su urađena imunohistohemijska bojenja u laboratoriji za imunohistohemiju Instituta za patologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu. Izvršeno je streptavidin-biotin imunohistohemijsko bojenje pomoću primarnih antitela, specifičnih za: CD56, CD31, D2-40, CK19, Galectin 3, HBME-1.

Tekst je upotpunjen sa jednom tabelom.

Originalni podaci koji su dobijeni u ovom istraživanju izneti su u poglavlju **REZULTATI**, koje sadrži 52 stranice. Rezultati su pregledno i sistematično predstavljeni u formi 30 grafikona, 6 slika i 48 tabela, a sistematizovani su u skladu sa postavljenim ciljevima.

DISKUSIJA dobijenih rezultata napisana je jasno i pregledno na 26 stranica. Na detaljan način analizirani su dobijeni rezultati. Prikazani su podaci drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Tekst je upotpunjen sa 4 tabele, u kojima su na pregledan način prikazani uporedivi rezultati istraživanja sa rezultatima drugih studija.

Poglavlje **ZAKLJUČCI** je izneto na 5 stranica u formi jasno definisanih konstatacija, redosledom koji odgovara postavljenim ciljevima.

U poglavlju **LITERATURA** citirano je 274 bibliografskih jedinica iz referentnih međunarodnih i domaćih časopisa.

B) OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

Rezultati se odnose na 201 pacijenta, sa dijagnozom benigne lezije u 79 slučajeva i maligne lezije u 122 slučaja. Prosečna starost bolesnika je 51 godina. Ne postoji značajna razlika u veličini benignih i malignih lezija (3,3cm, 3,4cm, respektivno). Većina ispitanika je ženskog pola (78%). Raspodela benignih i malignih lezija kod muškaraca i žena je slična. Prosečna starost pacijenata u grupi benignih lezija ($53,34 \pm 13,42$) je viša nego u grupi sa malignim lezijama ($49,38 \pm 14,33$), a uočena razlika je na granici statističke značajnosti ($p=0,051$).

U studiji je analizirana ekspresija 4 markera, CK19, HBME-1, Galectin 3 i CD56 u benignim i malignim lezijama porekla folikularnih ćelija štitaste žlezde, u smislu diferencijalne dijagnoze.

Maligne lezije imaju višu ekspresiju CK19 u odnosu na benigne lezije ($p=.000$). Ekspresija CK19 je viša u papilarnom karcinomu štitaste žlezde u odnosu na folikularni karcinom ($p=.000$), i u odnosu na folikularni adenom ($p=.000$). CK19 je značajno više eksprimiran u folikularnoj varijanti papilarnog karcinoma u usporedbi sa folikularnim karcinomom ($p=.004$), i u poređenju sa folikularnim adenom ($p=.000$). Razlike u ekspresiji CK19 između folikularnih karcinoma i folikularnih adenoma nisu značajne ($p=1.00$). Razlike u ekspresiji CK19 između adenoma Hirtleovih ćelija i karcinoma Hirtleovih ćelija nisu značajne ($p=.894$). Senzitivnost i specifičnost CK19 za maligno u klasifikaciji lezija na benigne i maligne je 75% i 71% , respektivno, za lezije u kojima je više od 9,5% tumorskih ćelija pozitivno na CK19.

Maligne lezije imaju višu ekspresiju HBME-1 u odnosu na benigne lezije ($p=.000$). Papilarni karcinom štitaste žlezde eksplicira više HBME-1 u odnosu na folikularni karcinom i folikularni adenom ($p=.000$, za oba poređenja). Folikularna varijanta papilarnog karcinoma eksplicira više HBME-1 u odnosu na folikularni karcinom i folikularni adenom ($p=.009$; $p=.000$, respektivno).

Ne postoji razlika u ekspresiji HBME-1 između folikularnog adenoma i folikularnog karcinoma štitaste žlezde ($p=1.00$), kao ni između adenoma Hirtleovih ćelija i karcinoma Hirtleovih ćelija ($p=.176$) Senzitivnost i specifičnost HBME-1 za maligno u klasifikaciji lezija na benigne i maligne je 75% i 82% , respektivno, za lezije u kojima je više od 7,5% tumorskih ćelija pozitivno na HBME-1. Kombinovana ko-ekspresija ovog markera i CK19 je visoko specifična za papilarni karcinom u diferencijalnoj dijagnozi sa folikularnim adenomom.

Ekspresija Galectin-3 je viša u malignim u odnosu na benigne lezije ($p=.000$). Ekspresija Galectin-3 je viša u papilarnom karcinomu štitaste žlezde, i folikularnoj varijanti papilarnog karcinoma , u odnosu na folikularni adenom ($p=.000$; $p=.001$, respektivno). Ekspresija Galectin-3 je viša u folikularnom karcinomu u odnosu na folikularni adenom ($p=0.043$). Ekspresija Galectin 3 je viša u karcinomu Hirtleovih ćelija u odnosu na ekspresiju u adenomu Hirtleovih ćelija ($p=.041$). Razlike u ekspresiji Galectin 3 između papilarnog karcinoma štitaste žlezde, kao i njegove folikularne varijante u usporedbi sa folikularnim karcinomom štitaste žlezde nisu

značajne ($p=0.197$; $p=1.000$). Senzitivnost i specifičnost Galectin -3 za maligno u klasifikaciji lezija na benigne i maligne je 89% i 65% , respektivno, za lezije u kojima je više od 7,5% tumorskih ćelija pozitivno na Galectin 3.

Ekspresija CD56 je niža u malignim u odnosu na benigne lezije ($p=.000$). Ekspresija CD56 je značajno manja u papilarnom karcinomu štitaste žlezde u poređenju sa folikularnim karcinomom i folikularnim adenomom štitaste žlezde ($p=.006$; $p=.000$; respektivno) . U direktnoj usporedbi, ekspresija CD56 je značajno niža u folikularnom karcinomu u odnosu na folikularni adenom štitaste žlezde ($p=0.028$). Ekspresija CD56 je značajno niža u folikularnoj varijanti papilarnog karcinoma u poređenju sa ekspresijom CD56 u folikularnom adenomu ($p=.000$). Razlike u ekspresiji CD56 između folikularne varijante papilarnog karcinoma štitaste žlezde u usporedbi sa folikularnim karcinomom štitaste žlezde ($p=0.282$), kao i između adenoma Hirtleovih ćelija i karcinoma Hirtleovih ćelija ($p=.450$), nisu značajne. Senzitivnost i specifičnost CD56 za maligno u klasifikaciji lezija na benigne i maligne je 58% i 92%, respektivno, za lezije u kojima je manje od 12.5% tumorskih ćelija pozitivno na CD56.

Najveću vrednost senzitivnosti za malignitet ima kombinacija markera CK19/Galectin-3 (68.3%). Najviše vrednosti specifičnosti za malignitet ima kombinacija CD56/ HBME-1 (98.7%). Specifičnost za malignitet ne raste uvođenjem trećeg ili četvrtog markera pored dva navedena (CD56/HBME-1). Najoptimalniji odnos senzitivnosti i specifičnosti za maligne lezije pokazuje kombinacija Galectin-3/HBME-1 (64.8%, 92.4%, respektivo)

CK19/Galectin-3 je kombinacija sa najpovoljnijim odnosom senzitivnosti i specifičnosti za papilarni karcinom u odnosu na folikularni adenom (70.1%, 96.3%, respektivno)

U diferencijalno dijagnostičkom pogledu, gubitak ekspresije CD56 ima 100% specifičnost za folikularni karcinom u poređenju sa folikularnim adenomom.

U studiji je određivana opšta mikrovaskularna gustina, predstavljena brojem krvnih sudova po milimetru kvadratnom površine. Prosečna vrednost broja krvnih sudova po milimetru kvadratnom u malignim lezijama je veća od prosečne vrednosti broja krvnih sudova po milimetru kvadratnom u benignim lezijama ($p=.000$). Folikularna varijanta papilarnog karcinoma ima veću mikrovaskularnu gustinu u odnosu na folikularni adenom ($p=.003$). Razlike u mikrovaskularnoj gustini između folikularnog adenoma i folikularnog karcinoma ($p=.403$), i folikularnog karcinoma i folikularne varijante papilarnog karcinoma ($p=.834$) nisu statistički značajne. Karcinomom Hirtleovih ćelija ima veću mikrovaskularnu gustinu u odnosu na adenom Hirtleovih ćelija ($p=.028$). Ukoliko lezija ima više od 177 krvnih sudova po milimetru kvadratnom preseka tumora, senzitivnost i specifičnost za malignitet su 71,31% i 73,42%, respektivno.

Uzimajući vrednosti mikrovaskularne gustine jednake ili veće od 177 ks/mm² kao pozitivnog testa, ako se ovaj test iskombinuje sa nekim od sledećih pozitivnih testova CD56, CK19, Galectin 3, HBME-1, dobija se da je test sa najvećom senzitivnosti za malignitet CD31-Galectin 3 (66%), a test sa najvećom specifičnosti za malignitet CD31-CD56 (97.47%).

U studiji je određivana limfovaskularna gustina, predstavljena brojem krvnih sudova po milimetru kvadratnom površine. Limfatici su odsutni u najvećem broju tkivnih preseka (66% slučajeva), a u ostatku pregledanog materijala je prisutan veoma mali broj limfnih sudova po preseku (4-5 ls/mm²). Limfni sudovi su u 71% slučajeva veliki, nepravilnih ivica, zjapećeg lumena (otvoreni). U 29% slučajeva limfni sudovi su manji, reprezentovani sa nekoliko ćelija, ili linearni, sa neuočljivim ili fokalno otvorenim diskontinuiranim lumenom (linearni). Razlika u limfovaskularnoj gustini između benignih i malignih lezija nije statistički značajna. Razlike u gustini limfovaskularne mreže između papilarnog karcinoma, folikularnog karcinoma i

folikularnog adenoma nisu značajne ($p=0.690$). Razlike u gustini limfovaskularne mreže između adenoma Hirtleovih ćelija i karcinom Hirtleovih ćelija nisu značajne ($p=.709$). Određivanje limfovaskularne gustine na uzorcima dobijenim sa invazivnog fronta, ili iz subkapsularne regije, integrisanim u tkivni mikroniz, nije od značaja u diferencijalnoj dijagnozi nodularnih lezija porekla folikularnih ćelija štitaste žlezde.

C) UPOREDNA ANALIZA REZULTATA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

U doktorskoj disertaciji pregledno i temeljno su upoređivani rezultati sa relevantnim nalazima drugih autora koji se bave patološkim analizama nodularnih lezija porekla folikularnih ćelija štitaste žlezde.

Pregledana su 23 naučna rada (138, 148, 153, 191, 197, 199-202, 204-217), prikazani i u formi pregledne tabele, na temu ekspresije CK19 u nodozno izmenjenoj štitastoj žlezdi, i ekstrahovani su podaci o istinito i lažno pozitivnim slučajevima, kao i o istinito i lažno negativnim slučajevima. Nakon učinjenog dobijeni su rezultati globalne senzitivnosti i specifičnosti ekspresije CK19 za malignitet (80%, 78%, respektivno). Rezultati ove studije su u saglasnosti sa rezultatima većine radova koje smo pregledali. Uopšteno, brojne studije su pokazale da je CK19 više ispoljen u malignim nego u benignim lezija štitaste žlezde porekla folikularnih ćelija (138, 197). Ekspresija CK19 u papilarnom karcinomu generalno, kao i u njegovoj folikularnoj varijanti, je značajno viša nego u folikularnom karcinomu (138). Dalje, ovaj marker može poslužiti u razlikovanju papilarnog karcinoma od folikularnog adenom (139), ali ne može pomoći u razlikovanju folikularnog karcinoma od folikularnog adenoma (199, 216). Takođe, ovaj marker ne pravi razliku između folikularnog karcinoma i tumorski neizmenjenog tkiva štitaste žlezde (210).

Između 26 pregledanih studija (124, 138, 148, 152, 153, 191, 192, 197, 199-202, 204, 207-209, 211, 212, 215, 216, 219-223) senzitivnost i specifičnost HBME-1 varira značajno. Senzitivnost za malignitet se kretala u opsegu od 34% u studiji Nikiforove i saradnika (2003) do 100% u studiji Casey i saradnika (2003) (124, 168). Vrednosti specifičnosti za malignitet su varirale u nešto užem opsegu, od 54% u studiji Zhu X i saradnika (2010) (138) do 100% u studijama Guo Z i saradnika (2015) (220) i Cheung CC i saradnika (2001) (207). Prosečne vrednosti senzitivnosti i specifičnosti markera za malignitet, objedinjući rezultate svih pregledanih studija, su iznosile 76% (medijana=77%) i 87% (medijana=89%), respektivno. Rezultati ove studije su u saglasnosti sa rezultatima većine radova koje smo pregledali.

Uvidom u podatke pregledanih studija (29, 128, 138, 148, 200-202, 204, 208-216, 219, 224, 226-238) uočena je izražena varijabilnost senzitivnosti i specifičnosti Galectin-3 za karcinom. Vrednosti senzitivnosti su varirale od 8-100% (medijana=88%) i 40-100% (medijana=82%) za specifičnost. Prosečne vrednosti nisu mnogo različite od vrednosti medijane (84%; 83%). Vrednost senzitivnosti je u saglasju sa rezultatima većine pregledanih radova, dok je u ovoj studiji dobijena vrednost specifičnosti (65%) nešto niža u odnosu na rezultate drugih studija.

Razlike između studija u vezi sa gubitkom ekspresije CD56, a u odnosu na senzitivnost i specifičnost za malignitet su bile značajne. Senzitivnost za karcinom je varirala od 58-100%, sa vrednostima medijane od 84% (preračunata prosečna vrednost za sve pregledane studije je 80%). Vrednosti specifičnosti za malignitet su varirale od 46% do 100% sa vrednostima medijane od 92% (preračunata prosečna vrednost za sve pregledane studije je 93%) Najveću senzitivnost ovaj

marker pokazuje za papilarni karcinom, a najmanju za folikularni karcinom. Rezultati ovog istraživanja pokazuju niže vrednosti senzitivnosti za karcinom (58%) u odnosu druge studije, dok je vrednost specifičnosti u saglasnosti sa rezultatima većine radova koje smo pregledali.

Različite grupe su koristile različite tehnike za kvantifikaciju mikrovaskularne gustine, koristeći različite endotelne markere (npr.F8, CD31, CD34) kao i različite pristupe, poput procene broja krvnih sudova u najgušćim zonama ("hot spots"), dok drugi to nisu. Specifičnost naše studije se ogleda u činjenici da je korišćena metoda tkivnog mikroniza, sa selekcijom intratumoralnih zona neposredno ispod kapsule, ili na invazivnom frontu, bez prethodnog osvrta na eventualne zone visoke mikrovaskularne gustine, čime se objektivno smanjuje pristranost u odnosu na izbor same zone u odnosu na entitete. Ova heterogenost u metodologiji mogla bi da objasni neke od oprečnih rezultata između navedenih studija i naše studije.

U studiji Gong L. i saradnika (2012) je pokazano da je limfatička mikrovaskularna gustina značajno veća u papilarnom karcinomu u odnosu na papilarnu hiperplaziju štitaste žlezde, kao i u papilarnom karcinomu sa limfogenim metastazama u odnosu na papilarni karcinom bez limfogenih metastaza(265). U drugim studijama (266, 267) je nađeno da je intratumorska limfatička gustina veća u papilarnom karcinomu u odnosu na folikularni adenom, i veća u folikularnoj varijanti papilarnog karcinoma u odnosu na folikularni adenom i folikularni karcinom (257). Selekcija zona za tkivni mikroniz je učinjena uvidom u literaturne podatke (266, 272), iz kojih proizilazi da je gustina limfnih sudova najveća na periferiji tumora, bilo da je u pitanju supkapsularna regija ili invazivni front. Shodno navedenom, rezultati ove studije su donekle iznenađuju, jer čak u 66% slučajeva nije identifikovan ni jedan limfni sud. Ovaj rezultat donekle može da se uporedi sa rezultatima studije Eloy i saradnika (2011) (272). Dalje, pokazano je da ne postoji značajna razlika u limfovaskularnoj gustini između benignih i malignih lezija, kao ni između papilarnog karcinoma, folikularnog karcinoma i folikularnog adenoma. Rezultati, i posledično zaključci, su posledica ograničenja ove studije: tkivni mikroniz, selekcija polja za tkivni mikroniz bez prethodnog uvida u limfovaskularne gustine na celom preseku lezije, i odsustvo komparabilnih peritumoralnih polja integrisanih u tkivni mikroniz.

D) OBJAVLJENI ILI SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE

Rad u časopisu indeksiranom u CC/SCI:

Dunđerović D, Lipkovski JM, Boričić I, Soldatović I, Božić V, Cvejić D, Tatić S. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagn Pathol.* 2015 Oct 26;10(1):196. doi: 10.1186/s13000-015-0428-4.

E) ZAKLJUČAK (OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE)

Doktorska disertacija dr Duška Dunđerovića se odnosi na ispitivanje imunohistohemijskih markera, i neoangiogeneze (predstavljene mikro-, i limfo-vaskularnom gustinom) u diferencijalnoj dijagnozi nodusa štitaste žlezde. Rezultat ove studije je uspostavljanje

dijagnostičkog modela za diferencijaciju lezija na benigne i maligne, i uvođenje određivanja opšte mikrovaskularne gustine kao bitnog diskriminatora (testa) za razlikovanje benignih od malignih lezija štitaste žlezde. Istraživanje je sprovedeno na velikoj grupi bolesnika, primenom metode tkivnog mikroniza, i predstavlja značajan doprinos dijagnostičkom armamentarijumu za diferencijaciju benignih od malignih nodusa štitaste žlezde porekla folikularnih ćelija.

Komisija zaključuje da je istraživanje sprovedeno u skladu sa najvišim metodološkim standardima, uz integrisan kliničko-patološki pristup problemu. Disertacija je napisana jasno, rezultati detaljno izneti, ciljevi i zaključci jasno definisani, uz obiman literaturni pregled i kritički osvrt na svoja i tuđa iskustva.

Na osnovu navedenog, Komisija smatra da doktorska disertacija predstavlja originalni naučni doprinos i predlaže Naučnom veću da prihvati priloženu disertaciju Asist. dr Duška Dunderovića pod naslovom „**Značaj ekspresije markera neoangiogeneze u patohistološkoj dijagnozi nodularnih lezija štitaste žlezde porekla folikularnih ćelija**“ i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 18.11.2015. godine

Mentor

Članovi Komisije:

Prof. dr Svetislav Tatić, redovni profesor

Prof. dr Jasmina Marković Lipkovski,
redovni profesor

Prof. dr Ivan Boričić, redovni profesor

Prof. dr Slavica Knežević Ušaj, redovni profesor