

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ISPITIVANJE PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA POJAVU RECIDIVA I DUŽINU  
PREŽIVLJAVANJA KOD OBOLELIH OD OKSIFILNOG KARCINOMA ŠTITASTE  
ŽLEZDE“**

kandidata dr Branislava Olui a, zaposlenog u Klinici za urgentnu hirurgiju Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Doc. dr Vladan Živaljevi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof. dr Dragan Mici , redovni profesor, katedra interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Ivan Paunovi , redovni profesor, katedra hirurgije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Radivoj Koci , redovni profesor, katedra interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Branislava Olui a napisana je na ukupno 193 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 191 tabela, 68 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U uvodu najpre dati podaci o učestalosti karcinoma štitaste žlezde uopšte, kao i oksifilnog karcinoma. Potom su dati istorijski podaci vezani za oksifilni karcinom, kao i njegove histološke karakteristike, i karakteristike oksifilnih ćelija. Zatim su poređene karakteristike oksifilnog adenoma i karcinoma. Na adekvatan način je opisan dijagnostički postupak kod oksifilnog karcinoma, kao i klinička prezentacija. Poseban osvrt dat je na citološku dijagnostiku oksifilnog karcinoma. Detaljno je objašnjeno hirurško lečenje pacijenata sa oksifilnim karcinomom, kao i postoperativna terapija levotiroksinom i radiojodom, odnosno njihova ograničenja u lečenju ove vrste karcinoma štitaste žlezde. Na kraju su prikazani prognostički faktori kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde.

**Ciljevi rada** su adekvatno postavljeni, i odnose se na ispitivanje kliničkih karakteristika i određivanje stopa opšteg preživljavanja, preživljavanja vezanog za karcinom i preživljavanja bez znakova bolesti kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde. Pored toga, kao ciljevi rada su određeni i analiza uticaja pojedinih prognostičkih faktora i identifikacija pozitivnih i negativnih prediktora na opšte preživljavanje, preživljavanje u odnosu na karcinom i preživljavanje bez znakova bolesti.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj kohortnoj studiji sprovedenoj u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan način prikupljanja podataka, kao i opis svih varijabli koje su ispitivane u disertaciji. Na adekvatan način su opisane statističke analize koje su korišćene u obradi podataka.

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

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz i analizu drugih istraživanja koja su se bavila ovom tematikom.

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

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 111 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Prose na starost pacijenata operisanih zbog oksifilnog karcinoma štitaste žlezde je bila 54,3 godine i eš e se javljao kod osoba ženskog pola, 3,6:1. Prose na veli ina tumora je bila 41,8 mm i najve i broj je bio minimalno invazivnog tipa. Limfne metastaze su bile prisutne kod 2,8% pacijenata. Naj eš i tip operacije primenjene kod ovih pacijenata je bila totalna tiroidektomija.

Prose no opšte preživljavanje kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom je iznosilo 186,6 meseci, a desetogodišnje opšte preživljavanje 77,2%. Univarijantnom analizom je pokazano da su slede i faktori povezani sa kra im opštim preživljavanjem: starost, T stadijum, tip tumora, lokalna infiltracija, zahva enost oba lobusa, reopracija zbog recidiva i hipertenzija. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori za kra e preživljavanje starost preko 55 godina, viši T stadijum i reopracija zbog recidiva.

Prose no preživljavanje vezano za bolest kod naših pacijenata je iznosilo 216,4 meseci, a desetogodišnje preživljavanje 92,5%. Univarijantnom analizom je pokazano da su slede i faktori povezani sa kra im preživljavanjem vezano za bolest: starost, T stadijum, lokalna infiltracija, zahva enost oba lobusa, vrsta primarne operacije i reopracija zbog recidiva. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori za kra e preživljavanje vezano za bolest zahva enost oba lobusa i reoperacija zbog recidiva, dok je kao nezavisni faktor za duže preživljavanje totalna tiroidektomija kao prva operacija.

U ovoj studiji je kod 22 pacijenta ra ena reoperacija zbog lokalnog recidiva ili limfogenih metastaza. Još 7 pacijenata je umrlo zbog oksifilnog karcinoma, tako da je ukupno kod 12,1% pacijenata bio prisutan recidiv bolesti. Prose no vreme preživljavanja bez znakova bolesti je iznosilo 222,4 meseci, a desetogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti je bilo prisutno kod 86,2% pacijenata. Univarijantnom analizom je pokazano da su slede i faktori povezani sa kra im preživljavanjem bez znakova bolesti: starost, kapsularna invazija, vaskularna invazija, iskustvo hirurga, ablativna radiojod terapija, hipertenzija i prisustvo drugog maligniteta. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori za kra e preživljavanje bez znakova bolesti starost preko 55 godina, kapsularna invazija, a faktori koji su povezani sa dužim preživljavanjem bez znakova bolesti su iskustvo hirurga i prisustvo drugih maligniteta.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Ne postoji veliki broj studija koje su se bavile ispitivanjem oksifilnih karcinoma a da su analizirale pacijente iz jedne ustanove.

Prose na starost pacijenata u trenutku operacije kod ove disertacije je iznosila 54 godine, dok je u drugim studijama bila od 55,2 do 62 godine (Petri i sar 2014., Chindris i sar 2015, Goffredo i sar. 2013). Veli ina tumora u ovoj disertaciji je iznosila 41 mm, što se slaže sa podacima iz dostupne literature, 25 do 48 mm (Petri i sar. 2014, Nagar i sar 2013, Mills i sar 2009).

Kao i ovoj seriji, u kod ostalih pregledanih radova operacija izbora kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom je bila totalna tiroidektomija. Kod pacijenata kod kojih nije na injena totalna tiroidektomija u slu aju kada su sa kontralateralne strane postojale promene ili se radilo o širokoinvazivnom tipu tumora radilo se kompletiranje tiroidektomije. Sli ne stavove zagovaraju i ostale studije koje su se bavile ovom temom.

Recidiv bolesti se javio kod 12,1% pacijenata, što se slaže sa podacima dobijenih iz literature, 10,5 do 43% (Petri i sar. 2014, Nagar i sar 2013, Chindris i sar 2015, Goffredo i sar. 2013).

U ovoj studiji kao nezavisni prediktorni faktori za kra e preživljavanje su se izdvojili starost preko 55 godina u trenutku operacije, T3 i T4 stadijum bolesti, zahva enost oba lobusa štitaste žlezde i potreba za reoperacijom zbog lokalnog recidiva. Kada se posmatra preživljavanje vezano za karcinom multivarijantnom regresionom analizom izdvojeni su slede i nezavisni prediktivni faktori: zahva enost oba lobusa i potreba za reoperacijom zbog lokalnog recidiva kao negativni, i totalna tiroidektomija kao primarna procedura kao pozitivan. Sli ne rezultate su dobili i drugi autori koji su se bavili ovom temom. Petri i saradnici su kao nezavisne prediktorne faktore našli uzrast, distalne metastaze i rezidualni tumor nakon operacije. Bhattacharyya i saradnici su našli da su starost, muški pol i veli ina tumora povezani sa kra im preživljavanjem. Goffredo i saradnici na velikoj studiji koja je obuhvatala 3311 pacijnata je našla da starost preko 45 godina, ven ani status, veli ina tumora preko 4 cm i ekstratiroidno širenje predstavljaju negativne prognosti ke faktore. Tako e, pokazano je da pacijenti koji nisu hirurški le eni imaju lošiju prognozu.

#### **D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije**

Branislav Oluic, Ivan Paunovic, Zlatibor Loncar, Vladimir Djukic, Aleksandar Diklic, Milan Jovanovic, Zeljko Garabinovic, Nikola Slijepcevic, Branislav Rovcanin, Dusan Micic, Aleksandar Filipovic and Vladan Zivaljevic. **Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience.** BMC Cancer. 2017;25;17:371

#### **E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Ispitivanje prediktivnih faktora za pojavu recidiva i dužinu preživljavanja kod obolelih od oksifilnog karcinoma štitaste žlezde“ dr Branislava Olui a, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju klini kih karakteristika oksifilnih karcinoma štitaste žlezde. Tako e su odre ene stope preživljavanja kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom. Kao faktori koji su povezani sa kra im preživljavanjem su izdvojeni starost pacijenata, T stadijum bolesti, reoperacija zbog lokalnog recidiva bolesti. Ova disertacija se ogleđa veoma dugim pra enjem pacijena i svobuhvatnom analizom faktora koji mogu uticati na preživljavanje i pojavu recidiva. Podaci dobijeni u ovoj disertaciji se mogu primeniti u klini koj praksi, u cilju identifikacije pacijenata sa pove anim rizikom za nastanak recidiva. Dalja istraživanja koja se mogu nastaviti na osnovu ove disertacije mogu doprineti boljem razumevanju biologije tumora štitasta žlezde.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Branislava Olui a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 18.07.2017.

lanovi Komisije:

Akademik prof. dr Dragan Mici

---

Prof. dr Ivan Paunovi

---

Prof. dr Radivoj Koci

---

Mentor:

Doc. Vladan Živaljevi

---