

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03-MΓ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj određivanja prediktivnih faktora za prisustvo limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma“

kandidata dr Merime Goran, zaposlene na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Mentor je prof.dr Radan Džodić, a komentor prof.dr Tatjana Pekmezović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetislav Tatić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladan Živaljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. Doc.dr Ivan Marković, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
5. Prof.dr Ljiljana Mijatović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu

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 dr Merime Goran napisana je na ukupno 111 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 35 tabela, 13 grafikona i 11 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je data definicija mikrokarcinoma štitaste žlezde, i posebno definicija papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma, kao i podela i specifičnosti dijagnostike papilarnog tiroidnog

mikrokarcinoma. Izneti su epidemiološki podaci o incidenciji, prevalenciji i mortalitetu papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma. Detaljno je opisana etiopatogeneza i izneti svi do sada poznati faktori rizika za ovaj tip tumora štitaste žlezde. Detaljno je obrađena i genitika ovog tumora. Opisana je i patohistologija ovog tumora i pojedinačno razrađeni svi poznati faktori agresivnosti. Prikazani su putevi metastaziranja papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma i detaljno opisane anatomske regije vrata. Iznete su metode lečenja i prognoza papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma, i dat je detaljan opis hirurške tehnike koja se sprovodi u lečenju papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, i to operativni postupak kako na samoj štitastoj žlezdi tako i na regionalnim limfaticima.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja učestalosti limfonodalnih metastaza papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma ukupno u vratu, kao i po regijama (centralna i lateralna) i njihove povezanosti sa demografskim, kliničkim i patohistološkim karakteristikama primarnog tumora. Posebno je kod klinički N0 pacijenata ispitana stopa detekcije stražarskog (sentinel) limfnog nodusa nakon markiranja vitalnom bojom (metilen plavo), i određene validnost, prediktivnost i tačnost ove metode.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kohortnoj retrospektivnoj studiji koja je sprovedena na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije. Opisana je detaljno metodologija rada: od preoperativne dijagnostike, same hirurške procedure, ali i patohistoloških procedura, kao i postoperativnog praćenja pacijenata.

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 196 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ove analize pokazali su relativno visok procenat limfonodalnih metastaza u vratu (33.07%) kod papilarnih tiroidnih mikrokarcinoma, i to kako u centralnoj regiji (26.85%), tako i u lateralnoj regiji vrata (19.84%). Procenat skip metastaza iznosio je 6.23%. Korišćenjem odgovarajućih statističkih testova značajnosti ispitana je povezanost između

demografskih, kliničkih i patohistoloških karakteristika tumora i prisustva limfonodalnih metastaza. Limfonodalne metastaze češće su bile prisutne kod muškaraca, mlađih pacijenata, većih tumora, multifokalnih tumora i tumora sa kapsularnom invazijom. Tiroiditis je bio češće zastupljen u grupi bez limfonodalnih metastaza.

Korišćenjem multivarijantne regresione analize izdvojeni su i nezavisni prognostički faktori za pojavu limfonodalnih metastaza. Kao nezavisni prognostički faktori za pojavu limfonodalnih metastaza ukupno u vratu i u centralnoj regiji vrata dobijeni su: muški pol, pacijenti mlađi od 45 god., tumori veći od 5 mm i kapsularna invazija, a kao nezavisni prognostički faktori za pojavu limfonodalnih metastaza u lateralnoj regiji vrata dobijeni su: muški pol, kapsularna invazija i limfonodalne metastaze u centralnoj regiji vrata.

Testirana je i razlika između papilarnih mikrokarcinoma manjih i većih od 5 mm i dobijeno je da su tumori manji od 5 mm češće bili udruženi sa strumom i adenomima, dok su tumori veći od 5 mm bili češće zastupljeni kod mlađih pacijenata, češće su bili bilateralni i sa kapsularnom invazijom i češće su dali limfonodalne metastaze. Statičkim testovima izvedeni su i prediktivni faktori za pojavu limfonodalnih metastaza kod papilarnih mikrokarcinoma manjih i većih od 5 mm, pa su kod tumora manjih od 5 mm to bili muški pol i multifokalnost, a kod tumora većih od 5 mm samo kapsularna invazija.

Posebno je kod 214 pacijenata kliničkog N0 stadijuma testirana metoda ex tempore provere lateralnih limfnih nodusa. Stopa identifikacije sentinel limfnih nodusa nakon markiranja vitalnom bojom iznosila je 72.51% tako da je metoda ex tempore provere sentinel limfnih nodusa kod klinički N0 pacijenata testirana na ukupno 150 pacijenata. Dobijene su visoka specifičnost i prediktivnost, kao i tačnost ove metode (preko 90%), dok je senzitivnost bila nešto niža (66.67%) što je pre svega rezultat težeg otkrivanja mikrometastaza ex tempore analizom limfnog nodusa. Metodom provere sentinel limfnih nodusa lateralne regije vrata 7% pacijenata prevedeno je iz klinički N0 u klinički N1b stadijum bolesti, koji nosi veći rizik od pojave recidiva bolesti.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ovom studijom zabeležen je visok procenat limfonodalnih metastaza ukupno u vratu, ali i u centralnoj i lateralnoj regiji vrata. Ovi nalazi su u saglasnosti sa rezultatima drugih studija koje su ispitivale učestalost limfonodalnih metastaza u različitim regijama vrata (*Luo 2019*, *Cheng 2019*) s tim da je u ovoj studiji procenat limfonodalnih metastaza u lateralnoj regiji vrata

i skip metastaza bio veći u odnosu na pomenute studije. Prediktivni faktori za pojavu limfonodalnih metastaza ukupno u vratu dobijeni u ovoj studiji su slični studiji *Cheng 2019*. Posebno je važno ispitivanje faktora rizika za pojavu limfonodalnih metastaza u centralnoj regiji vrata jer se brojne rasprave vode oko potrebe za izvođenjem profilaktičke centralne disekcije vrata kod klinički N0 pacijenata. Čak i različiti vodiči imaju različit stav o koristi i potrebi za njenim rutinskim izvođenjem. Prediktivni faktori za pojavu limfonodalnih metastaza u centralnoj regiji vrata dobijeni u ovoj studiji slični su rezultatima drugih većih studija i meta analiza koje su ispitivale ove faktore (*Zhang 2012, Liu 2014, Qu 2015, Vorasubin 2016, Wang 2018*) s tim da je multifokalnost najznačajniji i zajednički faktor rizika u svim pometum studijama. U ovoj analizi multifokalni tumori su statistički češće dali limfonodalne metastaze, ali multivarijantnom analizom multifokalnost nije izvedena kao nezavisni prognostički faktor. U ovoj studiji su kao nezavisni prediktori za pojavu lateralnih limfonodalnih metastaza dobijeni multivarijantnom logističkom regresijom muški pol, kapsularna invazija i prisustvo centralnih limfonodalnih metastaza, slično drugim studijama (*Zhang 2012, Kim 2012, Cheng 2019, Luo 2019*).

Zbog ne tako malog procenta lateralnih limfonodalnih metastaza kod klinički N0 pacijenata, provera sentinel limfnih nodusa je korisna metoda u cilju detekcije ovih okultnih metastaza u limfnim nodusim lateralne regije vrata, jer se na taj način može izbeći recidiv bolesti i kompletirati operativno lečenje u jednom aktu izvođenjem selektivne lateralne disekcije vrata u slučaju pozitivnih sentinel limfnih nodusa. Rezultati ove analize ukazuju na visok procenat tačnosti ove metode u detekciji okultnih limfonodalnih metastaza lateralne regije vrata. Ova metoda se prema protokolu lečenja tiroidnih tumora sprovodi na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Ova studija je zabeležila češću pojavu tiroiditisa u grupi pacijenata bez limfonodalnih metastaza. U literaturi ima studija koje su imali slične rezultate, kao i studija koje su ukazivale na bolje kliničko-patološke karakteristike tumora udruženih sa tiroiditisom (*Jara 2013, Lee 2013*), ali i studija koje nisu zabeležile povezanost tiroiditisa sa pojavom limfonodalnih metastaza (*Zhang 2014, Qu 2016*).

Ova studija je pokazala da papilarni mikrokarcinomi veći od 5 mm češće daju limfonodalne metastaze što je u saglasnosti sa drugim studijama (*Wada 2003*), iako ima i studija koje ne beleže razliku u učestalosti limfonodalnih metastaza kod papilarnih mikrokarinoma manjih i većih od 5 mm (*Kim 2015*).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Goran M, Pekmezovic T, Markovic I, Santrac N, Buta M, Gavrilovic D, Besic N, Ito Y, Djuriscic I, Pupic G, Dzodic R. **Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas - a single institution experience.** J BUON. 2017 Jan-Feb; 22(1):224-231.

Merima Goran, Ivan Markovic, Marko Buta, Dusica Gavrilovic, Ana Cvetkovic, Nada Santrac, Marija Rakovic, Natasa Medic Milijic, Radan Dzodic. **The influence of papillary thyroid microcarcinomas size on occurrence of lymph node metastases.** Rad će biti štampan u vol.24, no.5 ili 6, 2019 issue of JBUON.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj određivanja prediktivnih faktora za prisustvo limfonodalnih metastaza kod papilarnog tiroidnog mikrokarcinoma“ dr Merime Goran, ima veliki naučni doprinos upravo iz razloga što postoje brojne kontroverze u vezi sa tretmanom ovih tumora koje su rezultat njihovog različitog biološkog toka. Imajući u vidu različit klinički tok ovih tumora, po veličini svrstanih u istu grupu, visok procenat metastaza, kao razlike u vezi sa tretmanom ovih tumora, identifikovanje faktora rizika za pojavu metastaza omogućava da svaki pacijent dobije adekvatan opseg hirurškog lečenja primeren stadijumu bolesti i faktorima rizika. Na taj način se određuje adekvatan opseg operacije, kako na samoj štitastoj žlezdi, tako i na regionalnim limfaticima i omogućava izlečenje pacijenata u jednom ili dva akta. Reoperacija kod pacijenata sa visokim rizikom od pojave metastaza u limfnim nodusima vrata, na osnovu dokazanih faktora rizika, smanjila bi rizik od pojave recidiva bolesti u vratu. Na osnovu poznatih faktora rizika koji povećavaju mogućnost limfonodalnog širenja procenjuju se potreba i korist od dodatne, postoperativne primene radioaktivnog joda. Ex tempore proverom sentinel limfnih nodusa lateralne regije vrata izbegava se nepotrebna disekcija, ali i podstažiranje bolesti kod pacijenata koji imaju okultne metastaze u trenutku inicijalne operacije. Na ovaj način se pacijentati prevode iz kliničkog N0 u patohistološki N1b stadijum koji nosi veći rizik od pojave recidiva. Najveća korist ove metode je precizno stažiranje bolesti što omogućava optimalan tretman pacijentima sa papilarnim tiroidnim mikrokarcinomom. Identifikacija okultnih metastaza lateralne regije vrata nam omogućava da identifikujemo visoko-rizične pacijente koji će imati korist od dodatne terapije radioaktivnim jodom, ali i učestalije kontrole.

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 dr Merime Goran i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.5.2019.

Mentor:

Prof.dr Radan Džodić

Komentor:

Prof.dr Tatjana Pekmezović

Članovi komisije:

Prof. dr Svetislav Tatić

Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić

Prof. dr Vladan Živaljević

Doc.dr Ivan Marković

Prof.dr Ljiljana Mijatović
