

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a od 19.03.2015. godine imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije kandidata dr Zlatibora Lon ara, pod nazivom “Klini ke i imunohistohemijske karakteristike karcinoma kore nadbubrežne žlezde i njihov uticaj na preživljavanje”. Mentor doktorske disertacije je prof. dr Vladimir uki , redovni profesor na Katedri hirurgije, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Za lanove komisije su imenovani:

- Prof. dr Ivan Paunovi , Medicinski fakultet u Beogradu
- Prof. dr Svetislav Tati , Medicinski fakultet u Beogradu
- Prof. dr Tatjana Pekmezovi , Medicinski fakultet u Beogradu
- Doc. dr Vladan Živaljevi , Medicinski fakultet u Beogradu
- Prof. dr Nebojša or evi , Medicinski fakultet u Nišu

lanovi komisije su detaljno prou ili priloženu disertaciju i podnose Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu slede i izveštaj.

**IZVEŠTAJ**

• **PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija dr Zlatibora Lon ara, “KLINI KE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA KORE NADBUBREŽNE ŽLEZDE I NJIHOV UTICAJ NA PREŽIVLJAVANJE”, napisana je na 124 strane, sadrži 25 grafikona i 72 tabela, kao i 27 slika. Doktorska disertacija je podeljena na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metod rada, rezultati, diskusija, zaklju ci i lretatura. Na po etku rada se nalazi sažetak na srpskom i engleskom jeziku. Na kraju rada se nalazi biografija kandidata.

**Uvodni deo** (32 strane) sadrži dvanaest podpoglavlja koja su napisana jasno i koncizno. Prikazana je u detaljnost i druge epidemiološke karakteristike karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Karcinomi kore nadbubrežne žlezde su inače izuzetno retki tumori. Za razliku od njih u detaljnost slučajno otkrivenih tumora u nadbubregu (incidentaloma) nije mala, pa je njima posebno posebno podpoglavlje u uvodu. Nakon toga su izneta dosadašnja saznanja o tumorogenezi karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Detaljno je opisana klinička slika obolelih, dijagnostičke procedure koje se kod njih sprovode i diferencijalno dijagnostičke dileme. Prikazani su standardni i savremeni stadijumi bolesti kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde i patološki kriterijumi koji se koriste u dijagnostici. Poseban deo se u uvodu odnosi na hirurške pristupe tumorima nadbubrežne žlezde, na koji se nadovezuje terapija obolelih od ovog tumora gde hirurgija zauzima centralno mesto. S obzirom da se, osim kod odraslih, ovi tumori javljaju i u dečjem uzrastu jedno podpoglavlje je tome posebno. Na kraju uvoda izneta su sumirana saznanja o prognozi kod obolelih i o do sada ispitivanim prognostičkim faktorima.

**Ciljevi rada** (1 strana) su precizno navedeni i odnose se na:

- Utvrđivanje osnovnih demografskih i kliničkih karakteristike obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde
- Utvrđivanje osnovnih imunohistohemijske karakteristike kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde
- Određivanje opštih stopu preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde
- Analizu uticaja pojedinih prognostičkih faktora na dužinu preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde
- Identifikovanje pozitivnih i negativnih prediktore preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde
- Analizu uticaja pojedinih imunohistohemijskih markera na dužinu preživljavanja kod bolesnika sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde

Poglavlje **Materijal i metod rada** (12 strana) sadrži detaljan opis tipa studije, mesta i perioda istraživanja, selekcije ispitanika i instrumenata merenja kao i primenjene statističke analize. Sprovedena je kohortna studija kojom su obuhvaćeni 72 pacijenta kod kojih je u period od 1996. do 2010. godine postavljena dijagnoza karcinoma kore nadbubrežne žlezde u Centru za endokrinu hirurgiju i Urgentnom centru KCS u Beogradu. Kod svih obolelih su prikupljeni podaci o: demografskim karakteristikama, kliničkim karakteristikama, hirurškom lečenju, adjuvantnoj terapiji i hormonskoj aktivnosti tumora. Analizirani su rezultati imunohistohemijskog bojenja na tumorske markere: MMP9, melan A, inhibin, calretinin, D2-40 i synaptophysin kao i marker tumorske proliferacije Ki 67, i njihov uticaj na preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Prosečni period praćenja je iznosio 48 meseci. Ispitanici koji nisu umrli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde ili stanjem u vezi sa njim nisu uključeni u izračunavanje preživljavanja. Studija je dobila odobrenje etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U statističkoj obradi podataka korišćeni su Kaplan-Mejerove krive preživljavanja, log-rank test i Cox-ova univarijantna i multivarijantna analiza.

Poglavlje **Rezultati** (43 strane) prikazuje podatke i rezultate dobijene ovim istraživanjem kroz 27 grafikona i 72 tabele, uz potrebna objašnjenja u pratećem tekstu. U prvom delu rezultata iznete su deskriptivne karakteristike svih analiziranih varijabli. Zatim su izneti rezultati o preživljavanju obolelih i uticaju pojedinih faktora na dužinu preživljavanja. U nastavku poglavlja su izneti rezultati Cox-ove analize koji se odnose na utvrđivanje pozitivnih i negativnih prediktora preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Na kraju su izneti rezultati o imunohistohemijskim karakteristikama tumora i njihovoj povezanosti sa preživljavanjem

U poglavlju **Diskusija** (17 strana), detaljno su analizirani dobijeni rezultati istraživanja, redosledom kojim su prikazani u prethodnom poglavlju. Rezultati istraživanja su poređeni sa podacima iz literature, uz tumačenje njihovih značenja i razlika.

Poglavlje **Zaključci** (1 strana) je dato u formi jasno definisanih konstatacija, redosledom koji odgovara postavljenim ciljevima.

Poglavlje **Literatura** (18 strana) sadrži 168 bibliografske jedinice iz referentnih i unarodnih časopisa, pretežno novijeg datuma, složenih po abecednom redu.

### • **OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA**

Prema rezultatima ove studije, sprovedenoj u ustanovi tercijernog nivoa, od karcinoma kore nadbubrežne žlezde češće obolevaju žene nego muškarci (1,4:1). Prosečna starost obolelih je iznosila 50 godina. Najmanji broj obolelih je bio u I stadijumu bolesti, a najveći u II stadijumu bolesti. Prosečna veličina tumora je iznosila 98 mm, a težina 322 grama. Regionalne limfogene metastaze u vreme postavljanja dijagnoze je imalo 12%, a udaljene metastaze 9% obolelih. Najveći broj obolelih je operisan kroz subkostalnu laparotomiju, a zatim transdorzalnim pristupom. Nijedan oboleli od karcinoma kore nadbubrežne žlezde nije operisan endoskopskim pristupom. Kod skoro 90% obolelih primenjena je potencijalno radikalna operacija, odnosno adrenalektomija ili proširena adrenalektomija. Terapija mitotanom je bila jedina vrsta hemioterapije koja je postoperativno sprovedena kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde.

Četvrtina obolelih je imalo hormonski aktivni karcinom kore nadbubrežne žlezde. Jednogodišnje preživljavanje kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde je iznosilo 52,5%, petogodišnje 41,1%, a desetogodišnje preživljavanje 16,4%. Medijana preživljavanja je iznosila 36 meseci. Nezavisni prediktori preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde su prema rezultatima Cox-ove multivarijantne analize: limfogene metastaze i primena mitotana, odnosno limfogene metastaze i lokalni infiltrativni rast tumora kada terapija mitotanom nije uključena u model.

Kod većine obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde tumor je imao pozitivno imunohistohemijsko bojenje na primenjene tumorske markere: MMP9, melanin A, inhibin,

calretinin, D2-40 i synaptophysin. Negativno imunohistohemijsko bojenje je bilo povezano sa lošijom prognozom i kraćim preživljavanjem bez obzira na to o kom se imunohistohemijskom markeru radi. Marker tumorske proliferacije Ki 67  $\geq$  7% je povezan tako e sa lošijom prognozom kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Prema univarijantnoj Cox-ovoj analizi, sa kraćim preživljavanjem kod obolelih su statistički značajno povezani negativno imunohistohemijsko bojenje na: inhibin, D2-40 i synaptophysin, kao i marker tumorske proliferacije Ki 67  $\geq$  7%. Prema rezultatima ove studije markeri imunohistohemijskog bojenja kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde i marker tumorske proliferacije mogu poslužiti kao prognostički faktori kod obolelih.

- **UPOREDNA ANALIZA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE**

Karcinom kore nadbubrežne žlezde je jedan od redjih karcinoma endokrinog sistema i malignih tumora uopšte, pa je još uvek nedovoljno istražen i predmet daljeg ispitivanja. U većini publikovanih studija se iznose rezultati na osnovu manjeg broja ispitanika iz jedne ustanove, prikaza manjih serija ili pojedinačnih slučajeva obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. Ova studija po broju ispitanika spada među serije iz jedne ustanove. U literaturi se nailazi na samo nekoliko većih serija na nivou jedne države (SAD, Nemačka, Holandija) ili multicentričnih internacionalnih studija.

Rezultati dobijeni u ovoj studiji su uglavnom u skladu sa do sada publikovanim rezultatima kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde. I u drugim serijama su nešto češće obolevale žene nego muškarci a prosečna starost obolelih je bila oko 50 godina. U pitanju su bili tumori velikih dimenzija koji se veoma rano otkrivaju u I stadijumu bolesti. Broj obolelih kod kojih je karcinom kore nadbubrežne žlezde otkriven u I stadijumu u literaturi nije bio veći od 6%. Podaci o prisutnosti limfogenih i udaljenih metastazama u literaturi su nešto veći nego u ovoj studiji. Prisutnost limfogenih metastaza je zavisila od veličine serije i od toga da li je limfadenektomija bila kao standardni deo operacije.

Kao i u ovoj studiji najveći broj obolelih se i u svetu operiše kroz laparotomiju. Nijedan oboleli u ovoj studiji nije operisan endoskopski. Mesto i uloga laparoskopije kod karcinoma kore nadbubrežne žlezde je prema podacima iz literature kontraverzno.

U svim visoko specijalizovanim ustanovama, kao što je i ustanova u kojoj je provedena ova studija, beleži se visok procenat obolelih kod kojih je urađena potencijalno radikalna operacija. Jedina vrsta hemioterapije koja je sprovedena kod obolelih u ovoj studiji je bila terapija mitotanom, dok se u literaturi nailazi i na kombinovanu hemioterapiju koja uz mitotan uključuje i druge lekove.

Kao i benigni tumor i karcinomi kore nadbubrežne žlezde mogu biti hormonski aktivni i nemi. Procenat hormonski aktivnih tumora u ovoj seriji je bio nešto niži nego u većini publikovanih studija u literaturi.

Ispitanici u ovoj studiji su imali jednogodišnje preživljavanje od preko 50%, a petogodišnje preko 40%, što spada među najbolje rezultate preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u literaturi.

Nezavisni prediktori preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde su prema rezultatima ove studije: limfogene metastaze i primena mitotana, odnosno limfogene metastaze i lokalni infiltrativni rast tumora. Prema podacima iz literature prognostički faktori povezani sa dužinom preživljavanja bolesnika sa ovim tumorom su: pol, uzrast, stadijum tumora, hormonska aktivnost tumora, prisustvo metastaza, primena hemioterapije, radikalnost hirurškog lečenja. Na dužinu preživljavanja ima uticaj i nivo ustanove u kojoj je sprovedeno hirurško lečenje karcinoma kore nadbubrežne žlezde pa bi ove operacije trebalo da se obavljaju pre svega u visoko specijalizovanim ustanovama.

O povezanosti rezultata imunohistohemijskog bojenja sa dužinom preživljavanja kod obolelih od karcinoma kore nadbubrežne žlezde u literaturi nema puno podataka jer su ovi markeri korišćeni uglavnom u cilju diferencijacije karcinoma kore nadbubrega od drugih tumora. Rezultati ove studije pokazuju da je preživljavanje kraće kod negativnog bojenja na primenjene markere i kada je marker tumorske proliferacije Ki 67 preko 7%. Dobijeni rezultat za Ki 67 je u skladu sa podacima iz literature koji pokazuju da je on viši kod agresivnijih tumora.

- **OBJAVLJENI ILI SAOPŠTENI REZULTATI KOJI INE DEO TEZE**

Rad u časopisu indeksiranom u Current Contents-u (CC):

- **Loncar Z**, Djukic V, Zivaljevic V, Pekmezovic T, Diklic A, Tatic S, Dundjerovic D, Oluic B, Slijepcevic N, Paunovic I. Survival and prognostic factors for adrenocortical carcinoma: a single institution experience. BMC Urology 2015; 15(1):43. doi: 10.1186/s12894-015-0038-1. **M22, IF 1.937**

- **ZAKLJUČAK**

Doktorska disertacija “Kliničke i imunohistohemijske karakteristike karcinoma kore nadbubrežne žlezde i njihov uticaj na preživljavanje”, kandidata dr Zlatibora Lončara, je značajna, aktuelna i u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na prognostičke faktore i preživljavanje pacijenata sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde. Ovaj tumor je jedan od slabije ispitanih tumora u medicini zbog svoje male incidence. Ovo je prvo ozbiljnije istraživanje karcinoma kore nadbubrežne žlezde kod nas i jedna od većih serija u svetu koja se odnosi na iskustva iz jedne ustanove. Zbog toga smatramo da će rezultati, do kojih se došlo ovim istraživanjem, imati ne samo veliki praktični značaj u lečenju pacijenata sa karcinomom kore nadbubrežne žlezde, već i naučni značaj koji će usmeriti dalja istraživanja u pravcu popravljivanja rezultata lečenja, tj. dužeg preživljavanja kod ovih pacijenata i iznalaženju njihovog optimalnog tretmana. Poseban značaj ove studije je u tome što su kao prognostički faktori analizirani i imunohistohemijski tumorski markeri.

Na osnovu navedenog, Komisija smatra da doktorska disertacija predstavlja originalni naučni doprinos i predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu disertaciju dr Zlatibora Lončara pod naslovom: “KLINIČKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA KORE NADBUBREŽNE ŽLEZDE I NJIHOV UTICAJ NA PREŽIVLJAVANJE”, i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 03.04.2015. godine

Mentor:

---

Prof. dr Vladimir uki

lanovi Komisije:

---

Prof. dr Ivan Paunovi

---

Prof. dr Svetislav Tati

---

Prof. dr Tatjana Pekmezovi

---

Doc. dr Vladan Živaljevi

---

Prof. dr Nebojša or evi