

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća od 16.06.2015. godine imenovana je Komisija za ocenu završne doktorske disertacije kandidata **dr Nikole Slijepčevića**, pod nazivom “Učestalost i faktori rizika za pojavu mikrokarcinoma štitaste žlezde”. Mentor doktorske disertacije je dr Vladan Živaljević, docent na Katedri hirurgije, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Za članove komisije su imenovani:

- Prof. dr Ivan Paunović, Medicinski fakultet u Beogradu
- Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, Medicinski fakultet u Beogradu
- Doc. dr Aleksandar Karanikolić, Medicinski fakultet u Nišu

Članovi komisije su detaljno proučili priloženu disertaciju i podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći izveštaj.

IZVEŠTAJ

PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija dr Nikole Slijepčevića “**UČESTALOST I FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU MIKROKARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE**”, napisana je na 353 strane, sadrži 486 tabela, 4 grafikona i 10 slika. Doktorska disertacija je podeljena na 7 poglavlja: **uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod, rezultati, diskusija, zaključak i literatura**. Sadržaj doktorske teze, posveta, sažetak na srpskom i engleskom jeziku su prikazani na početku doktorata, a biografija kandidata i prilozi dati su na njenom kraju.

Uvod (50 strana) sadrži šest poglavlja koja su napisana jasno i koncizno. U prvom poglavlju je opisana učestalost mikrokarcinoma štitaste žlezde (PTMC) i to u autopsijskim studijama, opštoj populaciji i u kliničkim studijama. Potom su, u drugom poglavlju, analizirani sredinski i genetski faktori rizika za nastanak karcinoma štitaste

žlezde. Treće poglavlje odnosi se na klasifikaciju i stadijume bolesti karcinoma štitaste žlezde. Definicija i tipovi mikrokarcinoma štitaste žlezde opisani su u četvrtom poglavlju. U sledećem, petom, poglavlju dat je kratak pregled anatomskih i histopatoloških karakteristike štitaste žlezde. Poslednjim poglavljem obuhvaćena je dijagnoza, klinički tok, lečenje i prognoza mikrokarcinoma.

Ciljevi istraživanja (1 strana) su jasno definisani i odnosili su se na utvrđivanje učestalosti PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignih oboljenja štitaste žlezde, kao i na određivanje faktora za pojavu PTMC kod pacijenata sa benignim oboljenjem štitaste žlezde. Sporedni definisani ciljevi su bili: utvrđivanje da li učestalost PTMC kod osoba sa benignim oboljenjem štitaste žlezde zavisi od tipa benignog oboljenja i tipa operacije (odnosno opsežnosti operacije), kao i određivanje faktora koji utiču na pojavu PTMC kod pacijenata sa pojedinim benignim bolestima štitaste žlezde (polinodozna struma, Hašimoto tireoiditis, benigni tumor štitaste žlezde, Graves-ova bolest, Plummer-ova bolest i toksični adenom).

Poglavlje **Materijal i metod rada** (9 strana) sadrži podatke o tipu studije, mestu i vremenu izvođenja istraživanja, načinu selekcije ispitanika, kao i o instrumentima merenja. Poseban deo odnosi se na statističku analizu podataka. U okviru retrospektivne kohortne studije, sprovedene na 2466 pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde, u periodu od 01. maja 2008. godine do 01. maja 2013. godine, u Centru za endokrinu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije, u Beogradu, određena je učestalost PTMC kod pacijenata, a i identifikovani su faktori za pojavu mikrokarcinoma kod lica sa benignim tumorima štitaste žlezde. Podaci o obolelima od benignih oboljenja štitaste žlezde za ovu retrospektivnu kohortnu studiju su prikupljeni putem elektronske ekstrakcije svih podataka iz elektronske baze podataka Centra za endokrinu hirurgiju. Ova jedinstvena baza je napravljena isključivo za potrebe Centra za endokrinu hirurgiju a radi sakupljanja podataka o pacijentima koji se hirurški leče zbog endokrinog poremećaja štitaste žlezde, paraštitaste žlezde, nadbubrežne žlezde i endokrinog pankreasa. U posmatranom periodu u navedenoj bazi je bilo 3687 pacijenata lečenih zbog štitaste žlezde, a od njih samo 2466 od benignog oboljenja štitaste žlezde (hipertireoidizam,

eutiroidna polinodozna stuma, tireoiditis i benigni tumori štitaste žlezde). Iz studije bili su isključeni pacijenti koji su bili lečeni zbog karcinoma štitaste žlezde. Pacijenti koji su imali preoperativnu sumnju na mikrokarcinom zbog regionalnih i/ili udaljenih metastaza nisu uključeni u studiju, kao ni pacijenti kojima je postavljena sumnja na mikrokarcinom preoperativno citološkom analizom tj. FNAB-om. U studiju nisu uključeni ni oni pacijenti kod kojih se na definitivnom patohistološkom nalazu otkrio bilo koji drugi karcinom štitaste žlezde ili papilarni karcinom veličine preko 1cm. Potom je sprovedena anamnestička studija (studija slučajeva i kontrola) kojom je bilo obuhvaćeno 403 pacijenata sa histopaloškom verifikacijom PTMC (grupa obolelih), a od svih drugih pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde retrospektivne kohortne studije bila je formirana kontrolna grupa (806) i to metodom slučajnog izbora. Oboleli i kontrole su mečovani u odnosu na tip benignog oboljenja štitaste žlezde (polinodozna struma, Hašimoto tireoiditis, benigni tumor štitaste žlezde, Graves-ova bolest, Plummer-ova bolest i toksični adenom). To znači da npr. osoba koja je operisana zbog polinodozne strume i kod koje je dijagnostikovana PTMC svrstana je u grupu obolelih, a dve osobe bez PTMC ali sa polinodoznom strumom uključene su u kontrolnu grupu. Svake dve kontrole za obolelog birane su tako što je prva kontrola bila osoba operisana neposredno pre obolelog, a druga kontrola osoba operisana neposredno posle obolelog. Pored ove anamnestičke studije bile su sprovedene još šest koje su se odnosile na pojedine benigne bolesti štitaste žlezde: 1. bolesnici sa polinodoznom strumom i PTMC (121), i kontrole sa polinodoznom strumom ali bez PTMC (242); 2. bolesnici sa Hašimoto tireoiditisom i PTMC (44), i kontrole sa Hašimoto tireoiditis ali bez PTMC (88); 3. bolesnici sa benignim tumorom štitaste žlezde i PTMC (126), i kontrole sa benignim tumorom ali bez PTMC (252); 4. bolesnici sa Graves-ovom bolešću i PTMC (65), i kontrole sa Gravesovom bolešću ali bez PTMC (130); 5. bolesnici sa Plummerovom bolešću i PTMC (38), i kontrole sa Plummerovom bolešću ali bez PTMC (76); i 6. bolesnici sa toksičnim adenomom i PTMC (9), i kontrole sa toksičnim adenomom ali bez PTMC (18). Od obolelih i kontrola prikupljeni su podaci o izloženosti potencijalnim faktorima rizika: demografske karakteristike (pol, uzrast), vrsta benignog boljenja štitaste žlezde (polinodozna struma, Hašimoto tireoiditis, Graves-ova bolest, Plummer-ova bolest - polinodozna toksična struma, toksični adenom - solitarni hiperfunkcioni tiroidni nodus,

benigni tumori štitaste žlezde koja je uključivala koloidni adenom, folikularni adenom, Hurthle-cell adenom i tiroidnu cistu), opsežnost hirurške operacije (više ili manje od totalne tiroidektomije ili „near“-totalis tireoidektomije), veličina PTMC, histološki tip tumora (folikularni, papilarni, oksifilni, solidni i mešoviti), prisustvo interglandularne diseminacije, obostrane diseminacije, multicentričnosti, bilateralnosti i karakteristike zahvaćenog lobusa štitaste žlezde. Od ostalih podataka prikupljeni su podaci koji su se odnosili na težinu štitaste žlezde, retrosternalnu propagaciju štitaste žlezde, recidivantnu strumu, prisustvo hipertireoze (Graves, Plummer, toksični adenom), prisustvo autoimunog oboljenja (Graves, Hashimoto), dužina trajanja bolesti, preoperativna primena radioaktivnog joda zbog hipertireoze i laboratorijske analize (tireo stimulirajući hormon, antitela na TSH receptore, tireoglobulin, antitela na tireoglobulin i antitela na tireoperoksidazu. Takođe, prikupljeni su i podaci o stanovanju na endemskom području, lična i porodična anamneza za maligne bolesti štitaste žlezde, izloženost jonizujućem zračenju (profesionalno ili terapijsko), izloženost hemijskim jedinjenjima i teškim metalima (profesionalno), lična anameza (hipertenzija, dijabetes tip 2, način lečenja dijabetesa, anemija koja je medikamentozno lečena, primena hemioterapije, pušački status, krvna grupa ABO, Rh faktor, težina, visina i BMI), kao i podaci o trudnoći, broju živorođene dece, menarhi, urednosti menstrualnog ciklusa i korišćenje oralnih kontraceptivnih sredstva i dužini njihovog korišćenja. Studija je dobila odobrenje etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U statističkoj obradi podataka, za deskripciju numeričkih obeležja, korišćene su standardne deskriptivne statističke metode grupisanje, grafičko prikazivanje, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija, interkvartilni opseg, minimalna i maksimalna vrednost i relativni brojevi). Za testiranje raspodele podataka korišćen je Kolmogorov-Smirnov test za uzorke preko 50 ispitanika. Za obeležja posmatranja koja su prema rezultatima Kolmogorov-Smirnov-og testa ($p < 0,05$) pokazala da nemaju normalnu raspodelu korišćena je medijana kao mera centralne tendencije. Za obeležja posmatranja koju su imala normalnu raspodelu korišćena je aritmetička sredina. Od metoda analitičke statistike za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja korišćen je Fišer-ov t test sa dvosmernom vrednošću; dok se za poređenje razlike učestalosti neparametarskih obeležja koristio hi kvadrat test koristeći unakrsni odnos,

95% interval poverenja i p vrednost. Za ispitivanje povezanosti (jačine i smera korelacije) neparametarskih podataka korišćen je i Spirmanov koeficijent korelacije rangova (ρ). Faktore rizika za PTMC odredili smo pomoću univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize. Sve varijable koje su prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi (ULRA) statistički značajno bile povezane sa pojavom PTMC kod pacijenata operisanih zbog nekog benignog oboljenja štitaste žlezde (na nivou statističke značajnosti $p < 0,10$) ušle su u model multivarijantne logističke regresione analize (MLRA) u cilju eliminisanja konfauding efekta i utvrđivanja nezavisnih faktora rizika za njihovu pojavu. Korišćen je statistički paket SPSS verzija 16.0.2 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) za statističku obradu podataka.

Poglavlje **Rezultati** (231 strana) prikazuje podatke i rezultate dobijene ovim istaživanjem kroz 4 grafikona i 472 tabele, uz potrebna objašnjenja u pratećem tekstu. Poglavlje rezultati je podeljeno na devet podpoglavlja (za svaku studiju po jedno). Svako od ovih podpoglavlja sadrži 16 podpoglavlja gde su prikazani sistematično rezultati statističke analize značajnosti razlike učestalosti za svaki od navedenih obeležja posmatranja, kao i rezultati univarijantne i multivarijantne analize kojima smo odredili faktore rizika za PTMC u benignim oboljenjima.

U poglavlju **Diskusija** (15 strana), detaljno su upoređeni rezultati ovog istaživanja sa podacima iz literature, uz tumačenje uočenih sličnosti i razlika. Navedene su prednosti i nedostaci sprovedenog istraživanja.

Poglavlje **Zaključci** (2 strane) je dato u formi jasno definisanih konstatacija, koji odgovaraju postavljenim ciljevima.

Poglavlje **Literatura** (23 strane) sadrži 352 bibliografske jedinice iz referentnih međunarodnih časopisa, pretežno publikovanih u poslednjih pet godina, složenih po redu pojavljivanja u radu.

OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

Učestalost PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde iznosi 16,3%. Pol i uzrast ne utiču na učestalost PTMC. Najveća je kod pacijenata sa Hašimoto tireoiditisom (22%), dok je najniža kod pacijenata sa toksičnim adenomom (6,6%). Pacijenti koji su lečeni opsežnijim tipom operacije imaju veću učestalost (17,7%:13,4%). Učestalost PTMC je niža kod pacijenata sa hipertireozom. Nezavisni faktori rizika za PTMC su Hašimoto tireoiditis i opsežnija operacija. Nezavisni protektivni faktor je prisustvo hipertireoze. Nezavisni faktor rizika za interglandularnu diseminaciju i obostranu diseminaciju je isključivo veličina tumora. Nezavisni faktor rizika za multicentričnost je težina lobusa, a za bilateralnost folikularno-papilarni histopatološki tip i težina lobusa. Specifični nezavisni faktor rizika za veću učestalost PTMC je opsežnija hirurška procedura za sva benigna oboljenja i posebno kod pacijenata sa benignim tumorom štitaste žlezde. Prebivalište na endemskom području je faktor rizika za sva benigna oboljenja, a posebno kod Hašimoto tireoiditisa. Nezavisni faktor rizika je i izloženost jonizujućem zračenju kod pacijenata sa polinodoznom strumom. Nezavisni faktor rizika za veću učestalost PTMC je podatak o krvnoj grupi O kod pacijenata sa hipertireozom. Nezavisni protektivni faktor za sva benigna oboljenja je krvna grupa AB, kao i podatak o dugogodišnjoj strumi kod pacijenata sa polinodoznom strumom. Nezavisni protektivni faktor za PTMC je veća težina štitaste žlezde za sva benigna oboljenja, a posebno kod polinodozne strume i Hašimoto tireoiditisa.

UPOREDNA ANALIZA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

Učestalost mikrokarcinoma štitaste žlezde je aktuelna tema u svetu, i puno je radova koji se bave ovom problematikom, naročito u kontekstu povećane incidencije karcinoma štitaste žlezde. Nasuprot tome, vrlo je mali broj radova koji su ispitivali faktore rizika za pojavu PTMC, a naročito u kontekstu faktora rizika za pojavu PTMC u benignim oboljenjima, te je ovo još uvek nedovoljno istražena tema i predmet daljeg istraživanja. To svrstava ovu doktorsku disertaciju u pionirski poduhvat kako bi se utvrdili nezavisni faktori rizika za pojavu PTMC u benignim oboljenjima štitaste žlezde. U većini publikovanih studija se iznose rezultati na osnovu manjeg broja ispitanika iz jedne

ustanove, prikaza manjih serija ili pojedinačnih slučajeva obolelih od PTMC. Ova studija po broju ispitanika spada među veće serije iz jedne ustanove. U literaturi se nailazi na samo nekoliko većih serija na nivou jedne države (SAD, Italija, Japan) ili u obliku meta analitičkih studija. Većina rezultata o učestalosti mikrokarcinoma su u skladu sa već objavljenim podacima o učestalosti PTMC u benignim oboljenjima. Neki od rezultata ove studije su u skladu sa do sada publikovanim faktorima rizika za karcinom ili mikrokarcinom štitaste žlezde (tip benignog oboljenja, opsežnost operacije, izloženost jonizujućem zračenju i život na endemskom području). U ovoj studiji pol i uzrast nisu uticali na učestalost PTMC. U publikovanim radovima ovo je i dalje predmet polemike, te jedni nalaze da pol i/ili uzrast utiču na učestalost pre svega karcinoma štitaste žlezde (manje je studija o PTMC), dok drugi ne nalaze da utiču. Opsežnost operacije, tj. hirurške procedure kao faktor rizika je potpuno logičan faktor rizika obzirom da se opsežnijom operacijom dobija više tkiva za patohistološku analizu, te su podaci iz literature koherentni. Što se tiče tipa benignog oboljenja kao faktora rizika za PTMC, nema puno publikovanih studija koje su se bavile ovom problematikom. Najviše studija se bavi većom učestalošću karcinoma štitaste žlezde tj PTMC u Hašimoto tireoiditisu, što je bio i slučaj u ovoj studiji. U ovoj tezi uočeno je da kod hipertireoidnih oboljenja štitaste žlezde prisutna je manja učestalost PTMC, pre svega kod ispitanika sa Graves-ovom bolešću i toksičnim adenomom štitaste žlezde. Nema mnogo publikovanih studija koje su ispitivale učestalost PTMC u hipertireoidnim oboljenjima štitaste žlezde. Podaci ove studije govore da izloženost jonizujućem zračenju i život na endemskom području predstavlja nezavisni faktor rizika za PTMC. U literaturi nema publikovanih podataka o ovim faktorima kao nezavisnim faktorima rizika za PTMC, već samo kao faktori rizika za druge karcinome štitaste žlezde. Prema našim rezultatima krvna grupa O predstavlja nezavisni faktor rizika za PTMC kod pacijenata sa hipertireozom. U literaturi nema objavljenih podataka o krvnoj grupi O kao faktoru rizika za PTMC. Nezavisni protektivni faktori za PTMC u ovoj studiji su veća težina štitaste žlezde i dugogodišnja struma. Ovi faktori u literaturi uglavnom predstavljaju faktore rizika za druge karcinome štitaste žlezde, ali nema objavljenih podataka o njihovom uticaju na učestalost PTMC. Krvna grupa AB je dobijena kao protektivni faktor za učestalost PTMC. U literaturi postoji samo jedan rad koji je ispitivao uticaj AB krvne grupe, i oni su nasuprot istraživanjima

ove studije našli da predstavlja faktor rizika, doduše za dobro diferentovane karcinome štitaste žlezde kod afričke populacije, ali ne i kod PTMC. Nema objavljenih podataka o uticaju AB krvne grupe na učestalost PTMC.

OBJAVLJENI ILI SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE

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

Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I: Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer* 2015, 15(1):330. doi: 10.1186/s12885-015-1352-4 **M21, IF 3.770**

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija „Učestalost i faktori rizika za pojavu mikrokarcinoma štitaste žlezde“, kandidata dr Nikole Slijepčevića je značajna, aktuelna i u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na učestalost i faktore rizika za PTMC kod pacijenata operisanih zbog benignog oboljenja štitaste žlezde.

Ovo istraživanje u velikoj meri predstavlja pionirski poduhvat u istraživanju faktora rizika za PTMC jer je mali broj publikovanih radova koji se bave ovom tematikom. Ovo je prva studija o učestalosti i faktorima rizika za PTMC sprovedena u našoj zemlji. Ujedno ova studija je sprovedena na velikoj seriji ispitanika sa PTMC iz jedne ustanove što je svrstava među najveće do sada publikovane studije u svetu koje su ispitivale faktore za pojavu PTMC kod pacijenata sa benignim oboljenjima štitaste žlezde. Zbog toga smatramo da će rezultati, do kojih se došlo ovim istraživanjem, imati ne samo naučni značaj, koji će doprineti daljem istraživanju faktora rizika za PTMC, nego i klinički značaj po pitanju izbora pacijenata za hirurško lečenje, kao i za planiranje opsežnosti hirurške intervencije.

Na osnovu navedenog, Komisija smatra da doktorska disertacija predstavlja originalni naučni doprinos i predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu disertaciju dr Nikole Slijepčevića pod naslovom: „UČESTALOST I FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU MIKROKARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE“, i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 18.11.2015. godine

Mentor:

Doc. dr Vladan Živaljević

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivan Paunović

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić

Doc. dr Aleksandar Karanikolić