

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 13.6.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Prediktivni faktori maligniteta kod pacijenata sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde”

kandidata dr Rastka Živića, zaposlenog u KBC-u „Dr Dragiša Mišović - Dedinje” na Klinici za hirurgiju. Mentor je prof. dr Aleksandar Diklić, komentor je prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ivan Paunović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Prof. dr Radoslav Perunović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof. dr Božo Trbojević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Rastka Živića napisana je na 94 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Metodologija, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 14 slika, 34 tabele i 8 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **Uvodu** je, pored istorijata oksifilnih tumora štitaste žlezde, napisan i kratak pregled porekla i nomenklature ovih tumora, kao i njihovih osnovnih histoloških i genetskih karakteristika. Pored toga, detaljno je opisana klinička prezentacija oksifilnih tumora zajedno sa osnovnim dijagnostičkim postupcima. Hirurško lečenje oksifilnih tumora štitaste žlezde, postoperativna terapija tiroidnim hormonima i terapija radioaktivnim jodom kod oksifilnih karcinoma detaljno su predstavljani. Na kraju je dat pregled drugih mogućih postoperativnih terapijskih i dijagnostičkih modaliteta, kao i prognoza kod pacijenata sa oksifilnim karcinomom štitaste žlezde.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja epidemioloških i kliničkih karakteristika operisanih pacijenata sa benignim i malignim oksifilnim tumorom štitaste žlezde i od određivanja mogućih prediktivnih faktora za pojavu oksifilnog karcinoma štitaste žlezde.

U poglavlju **Metodologija** navedeno je da su ovom retrospektivnom kohortnom studijom analizirani bolesnici koji su, u periodu od januara 1999. do decembra 2008. godine, hirurški lečeni u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije zbog oksifilnog tumora štitaste žlezde. Pacijenti su na osnovu definitivnog patohistološkog nalaza podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili ispitanici sa benignim tumorom – oksifilnim adenomom (142), a drugu grupu ispitanici sa malignim tumorom – oksifilnim karcinomom (114). Za svakog ispitanika su prikupljeni sledeći podaci: demografske karakteristike, pušačke navike, izloženost zračenju, dužina trajanja bolesti štitaste žlezde pre operacije, lična i porodična anamneza, laboratorijski, histopatološki, kao i ehotomografski nalazi. U statističkoj analizi podataka korišćeni su χ kvadrat test, univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. Obrada i analiza podataka urađena je korišćenjem statističkog paketa za socijalna istraživanja SPSS verzija 19, Čikago, Illinois.

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.

Zaključak sažeto prikazuje najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Poglavlje **Literatura** sadrži spisak od 191 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Učestalost karcinoma među pacijentima sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde u ovom istraživanju je bila 44,5%.

Oksifilni tumori štitaste žlezde 2,6 puta su se češće javljali kod žena nego muškaraca.

Najveći broj obolelih od oksifilnih karcinoma i oksifilnih adenoma štitaste žlezde je bio među osobama uzrasta između 51 i 60 godina života.

Između bolesnika sa oksifilnim adenomom i oksifilnim karcinomom nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na uzrast, mesto stanovanja, pušačke navike, izloženost rendgenskom zračenju glave i vrata, zatim u odnosu na AB0 krvnu grupu, Rh faktor, postojanje komorbiditeta (*diabetes mellitus*, arterijska hipertenzija, druga maligna oboljenja), pozitivnu ličnu anamnezu za benigne bolesti štitaste žlezde, Grejvsovu bolest i polinodoznu strumu, kao i u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu za neko benigno oboljenje štitaste žlezde.

U odnosu na kliničke i laboratorijske parametre nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata u odnosu na dužinu trajanja bolesti pre operacije, tiroidnu funkciju, vrednosti titra antitireoglobulinskih antitela, postojanje mikrokalcifikacija u nodusima i nodularnosti štitaste žlezde prema ehotomografskom nalazu.

Pacijenti sa oksifilnim karcinomom su značajno češće bili muškarci, češće su imali vrednosti titra tireoglobulina veće od 300ng/ml i češće su imali dijametar tumora veći od 3 cm u odnosu na pacijente sa oksifilnim adenomom, dok su pacijenti sa adenomom češće imali pozitivne vrednosti titra antitireoperoksidaznih antitela i Hašimotov tiroiditis.

Multivarijantnom regresionom analizom je nađeno da je jedini značajan i nezavisan prediktivni faktor maligniteta kod osoba sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde koncentracija tireoglobulina jednaka ili veća od 300ng/ml.

Folikularni karcinom štitaste žlezde se nije javljao zajedno sa oksifilnim tumorima.

Oksifilni karcinomi su u 19,3% slučajeva bili multicentrični, u 12,3% bifokalni i u 7% trifokalni, a oksifilni adenomi samo su u 3,5% slučajeva bili multicentrični (bifokalni).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Pisanu i saradnici (World J Surg, 2010) našli su da je učestalost karcinoma među pacijentima sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde 49,1% što odgovara i rezultatima javljanja karcinoma u ovom istraživanju gde je učestalost bila 44,5%. Raspon učestalosti javljanja oksifilnih karcinoma u literaturi kreće se od 13 do 70%.

Prema podacima Američkog udruženja za rak (ACC, 2016), učestalost javljanja diferentovanih karcinoma štitaste žlezde (papilarni, folikularni, oksifilni) tri puta je veća u ženskoj populaciji nego u muškoj populaciji. U ovoj studiji odnos oksifilnih karcinoma je 1:2,6 u korist žena.

Carcangiu i saradnici (Cancer, 1991) navode da je učestalost javljanja oksifilnih tumora najveća je kod osoba u šestoj deceniji života, što potvrđuju i rezultati ovog istraživanja.

Da je veličina oksifilnog tumora prediktivni faktor maligniteta smatra većina istraživača. U ovoj studiji je učestalost javljanja oksifilnih karcinoma među oksifilnim tumorima većim od 3cm 62,3%. Taneri (Endocr Regul, 2000), Zhang (Ann Surg Oncol, 2008) i Sippel (World J Surg, 2008) navode da je učestalost maligniteta kod oksifilnih tumora većih od 4 cm 43%, 44% i 55%.

Ovim istraživanjem nađeno je da su vrednosti tireoglobulina jednako ili preko 300ng/ml nezavisni prediktivni faktor maligniteta za pacijente sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde. Stražisar i saradnici (J Surg Oncol, 2010) navode da je kod 43% pacijenata sa oksifilnim tumorom i vrednostima tireoglobulina jednako ili preko 1000 ng/ml nađen oksifilni karcinom. Ista grupa autora (Petric, World J Surg Oncol, 2014) tvrdi da su vrednosti serumskog tireoglobulina jednako ili preko 80 ng/ml nezavisni prediktivni faktor maligniteta za oksifilne tumore manje od 2 cm.

Paparodis i njegova grupa (Thyroid, 2014) objavljuju rezultate svoje studije u kojima, između ostalog, navode da su vrednosti antitireoperoksidaznih antitela preko 1000 kod pacijenata sa Hašimotovim tiroiditisom nezavisni protektivni faktor za diferentovane karcinome štitaste žlezde. Da je Hašimotov tiroiditis protektivni faktor za oksifilne tumore pokazano je univarijantnom regresionom analizom i u ovoj studiji.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Zivic R, Diklic A, Sipetic-Grujicic S, Paunovic I, Vekic B, Perunovic R, Radovanovic D, Zivaljevic V. Analysis of malignancy predictors for oxyphile thyroid tumors. J BUON December 2016; 21(6): .

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Prediktivni faktori maligniteta kod bolesnika sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde**” dr Rastka Živića predstavlja originalni naučni doprinos problematici lečenja oksifilnih karcinoma štitaste žlezde. Ovim istraživanjem dobijeni su mogući prediktivni faktori maligniteta za bolesnike sa oksifilnim tumorom štitaste žlezde koji se mogu primeniti u kliničkoj praksi u cilju pravilne selekcije pacijenata za operativnu terapiju i u cilju izvođenja odgovarajućeg tipa operacije.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim pravilima 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 Rastka Živića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 1.7.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivan Paunović

Prof. dr Radoslav Perunović

Prof. dr Božo Trbojević

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Diklić

Komentor:

Prof. dr Sandra Šipetić-Grujučić
