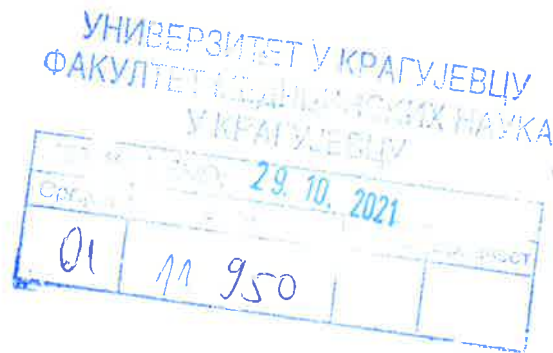


**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**



**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-683/39 од 17.09.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Владимира Пантелића** под називом:

**„Клиничке и хистопатолошке карактеристике обољења штитасте жлезде које захтевају хируршко лечење код деце и адолесцената“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Доц. др Марко Спасић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Доц. др Бојан Милошевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Владан Живаљевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Владимир Пантелић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Владимир Пантелић је рођен 26.10.1980. године у Причевићу, код Ваљева, где је завршио Основну школу „Илија Бирчанин“. Даље редовно школовање наставио је у Ваљеву, где је уписао средњу медицинску школу “Др Миша Пантић” – општи смер. По завршетку средње школе, 1999. године уписује Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, где је дипломирао 2007. године, стекавши звање доктора медицине. Приправнички стаж обавља у ЗЦ Ваљево, најпре као клинички лекар у Служби за хитну медицинску помоћ, а потом као лекар у Служби опште хирургије. Даље стручно усавршавање наставио је 2012. године, уписавши докторске академске студије из Клиничке и експерименталне хирургије, а 2014. године полаже усмени испит. Др Пантелић је 2015. године положио специјалистички испит из Опште хирургије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, чиме је стекао звање специјалисте из области „Опште хирургије“.

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** „Клиничке и хистопатолошке карактеристике обољења штитасте жлезде које захтевају хируршко лечење код деце и адолесцената“

**Предмет:** Утврђивање учесталости малигнитета штитасте жлезде као и њихових патохистолошких и клиничких карактеристика код деце и адолесцената који су били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију клинике за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Универзитетског клиничког центра Србије у периоду од 01.01.2001 до 01.01.2011. године.

#### **Хипотезе:**

- Код деце и адолесцента у десетогодишњем периоду праћења од добродиферентованих карцинома најчешће је присутан папиларни карцином.
- Клиничка презентација карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената готово је идентична као код одраслих.
- Најчешће примењени тип хируршке интервенције у овој популацији пацијената је тотална тироидектомија.

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат, Владимир Пантелић, је објавио рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Vladimir Pantelic, Sasa Zunjic, Dusan Ruzicic, Ivan Radosaljevic, Ivan Paunovic, Vladan Zivaljevic.** Synchronous neck melanoma and papillary thyroid cancer: a case report. Ser J Exp Clin Res. 2021. doi: 10.2478/sjecr-2021-0012. **M51**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Карциноми штитасте жлезде представљају ретко обољење код деце и адолесцената и износе 1,5-3% од свих карцинома на територији Сједињених Америчких Држава и Европе. Литературни подаци показали су да учесталост нодуса штитасте жлезде у препуберталном периоду износи 1-1,5%, док у постпуберталном периоду ова преваленца може достићи 13%. Такође, у САД-у је забележен податак да се код 350 особа старијих од 20 година дијагностикује карцином штитасте жлезде на годишњем нивоу, док у Бразилу инциденца износи 2% карцинома штитасте жлезде у поређењу са свим карциномима у педијатријској популацији. Учесталост карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената повећава се и у Србији, тако да у наредним деценијама можемо очекивати значајан пораст оболелих од ове врсте обољења. Појава карцинома штитасте жлезде у раном детињству је велика реткост. Ипак, у литератури постоје појединачни случајеви

диферентованих карцинома штитасте жлезде код новорођенчади и новорођенчади старијих од једне године.

Уочена је и велика разлика у погледу настанка ових облика малигнитета између полова односно много веће заступљености код женског у односу на мушки пол. Наведене разлике се односе на постпубертални период док у препуберталном добу имамо подједнаку заступљеност међу половима.

Међу главне етиолошке факторе који доводе до појаве карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената се убраја јонизујуће зрачење. То се односи на децу која су у прошлости била лечена зрачењем главе и врата због различитих бенигнух и малигнух стања, при чему је ризик од карцинома штитасте жлезде био већи код пацијената лечених од Хоџкинове болести.

Најчешћи симптоми карцинома тироидне жлезде код деце и адолесцената су постојање нодуса на врату, промуклост и диспнеја, што иницира потребу за даљом дијагностиком. Утврђивање присутности тироидних нодуса код деце и адолесцената алармира на малигнитет уочених промена, који је према статистичким подацима заступљен у 10-50% случајева, тј. много чешће него у одраслом добу, у којем је малигнитет утврђен у 5-15% случајева. Обим карцинома штитасте жлезде обично је већи код пацијената млађих од 20 година у поређењу са пацијентима између 20 и 50 година. Истраживања су показале да су карциноми пречника већег од 4 cm заступљени код 36% деце, а код одраслих тај проценат мањи и износи 15%, док карциноми пречника мањег од 1 cm код деце су заступљени 9%, док је код одраслих тај проценат већи и износи 22%.

Хистопатолошке карактеристике малигнух нодуса показују да се у око 95% случајева ради о папиларном карциному, док је у преосталих 5% дијагностикована фоликуларна форма карцинома. Медуларни, анапластични и слабо диферентовани карцином тироидне жлезде се веома ретко дијагностикују у дечијој популацији.

Златни стандард за успостављање дијагнозе карцинома штитасте жлезде јесте патохистолошки преглед ткива. Најчешћи проблем у постоперативној дијагностици представљају лезије фоликуларног порекла (фоликуларни аденоми, фоликуларни карциноми и фоликуларне варијанте папиларног карцинома) које се не разликују јасно јер им се морфолошке карактеристике преклапају. Једина ставка на основу којих се разликују

фоликуларни карциноми од аденома је капсуларна или васкуларна инвазија, што представља знак метастатске карактеристике тумора.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Операције добродиферентованих карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената су ретке у пракси и у литератури нема довољно података о овој тематици. У том смислу, предложено истраживање би кроз ретроспективну анализу података омогућило добијање важних информација које се односе како на биолошке карактеристике поменутих карцинома и њихову дијагностику тако и на њихово хируршко лечење у једној овако осетљивој популацији становништва.

Основни циљ овог истраживања је да се испита учесталост малигнитета штитасте жлезде као и њихових патохистолошких и клиничких карактеристика код деце и адолесцената који су били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију клинике за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Универзитетског клиничког центра Србије у периоду од 01.01.2001 до 01.01.2011. године.

У складу са основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

- Утврђивање предиктора појаве карцинома у односу на адултну популацију;
- Анализа резултата хируршког лечења као и појава рецидива;
- Одређивање демографских карактеристика пацијената;
- Анализа података који се односе на симптоме и клинички преглед;
- Одређивање временског трајања болести;
- Анализа спроведених дијагностичких процедура.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Најновија истраживања показују да у већини земаља долази до повећања инциденце од појаве добродиферентованих карцинома штитасте жлезде што довољно говори о клиничкој и епидемиолошкој озбиљности ове болести. У Србији још увек не постоје релевантне анализе о инциденци карцинома штитасте жлезде. Претходна

ретроспективна студија спроведена у Центру за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије је показала да је у периоду од 2009. до 2013. године оперисано 898 пацијената са различитим карциномима штитасте жлезде. Иако десетогодишње преживљавање код ових карцинома износи више од 90%, у 5 до 10% случајева исход је леталан. Код око половине оболелих се јављају метастазе при чему метастазе у лимфним нодусима код деце указују на добру прогнозу, за разлику од одраслих.

Консензус о обиму хируршке интервенције код пацијената са добродиферентованим тиреоидним карциномима није постигнут током протеклих три деценије. Ово се нарочито односи на ситуације када је туморско ткиво мање од 100 mm, када није захваћена капсула штитасте жлезде и када не постоји цервикална лимфонодопатија. У овом случају се као оперативна решења најчешће хемитироидектомија, тотална тироидектомија, или тотална тироидектомија са профилактичком дисекцијом централне групе лимфних нодуса.

Подаци Центра за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије показују да је код преоперативне потврде тиреоидног карцинома или код сумње на исти потребан индивидуални приступ, узевшу у обзир локални налаз, старост, присуство локалне лимфонодопатије и удаљених метастаза. Већина специјалиста зато сматра да је тотална тироидектомија интервенција избора за лечење ових карцинома. Са друге стране, код мањих операција од тоталне тироидектомије и појаве неочекиваног *ex tempore* хистолошког налаза, препорука је да се примени Л-тироксин (LT<sub>4</sub>) и тотална тироидектомија после 3 месеца.

Тотална тироидектомија добродиферентованих карцинома штитасте жлезде је између осталог интервенција избора због ниског ризика од настанка специфичних постоперативних компликација као што су хипопаратироидизам, парализа доњег ларингеалног нерва итд. Додатно, ова операција обезбеђује много ефикасније праћење пацијената уз помоћ скинтиграфије радиоактивног јодом 131 и мерењем тиреоглобулина ради детекције поновне појаве карцинома.

Дугорочно праћење пацијената са добродиферентованим карциномима штитасте жлезде подразумева спровођење следећих годишњих анализа: скенера целог тела, ултразвука врата, процену вредности тиреоглобулина и TSH. У Центру за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије се предлаже да се вредности тиреоглобулина и TSH

прате у краћим временским размацама (најмање једном у 6 месеци) нарочито уколико се узму у обзир прихватљиви финансијски трошкови за одређивање ових анализа.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Ретроспективна кохортна студија трајања у периоду од 01.01.2001. до 01.01.2011. године. Студија ће се спровести у складу са принципима етичности и поштовања анонимности и дискреције података. За студију је обезбеђена дозвола Етичког одбора Универзитетског клиничког Центра Србије (број 301/3 од 24.06.2021. год.).

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Истраживањем би се обухватило 170 пацијената оба пола из популације деце и адолесцената од 16 до 20 година старости. У студију би били укључени пацијенти са различитим малигним и бенигним обољењима штитасте жлезде. Сви пацијенти су били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију Универзитетског клиничког Центра Србије у поменутом временском периоду. Подаци за ово истраживање ће бити прикупљени из историја болести пацијената и електронске базе Центра за ендокрину хирургију. На основу клиничког прегледа пацијенти су преоперативно стажирани по ТНМ класификацији. Сви пацијенти су презентовани конзилијуму за штитасту жлезду ради одлучавања о оптималном начину хируршког лечења.

### **2.7.3. Узорковање**

Подаци од 170 пацијената ће бити прикупљени и анализирани из историја болести и електронске базе Центра за ендокрину хирургију Универзитетског клиничког Центра Србије. Студијски узорак ће чинити деца и адолесценти старости од 16 до 20 година, при чему ће полна дистрибуција бити подједнака.

У складу са овим подаци пацијената ће бити разврстани и анализирани према:

1. узрасној категорији - а) старости од 16 – 18 година; б) старости 19 и 20 година
2. према полу: а) мушког пола (n=85); б) женског пола (n=85)

Критеријуми за укључење у студију:

1. Пацијенти оба пола из популације деце и адолесцената од 16 до 20 година старости.
2. Пацијенти са следећим малигним и бенигним обољењима штитасте жлезде (нодозна струма, Graves-ова болест, полинодозна струма, мултипла ендокрина неоплазија MEN 2a, папиларни карцином, фоликуларни карцином, медуларни карцином, токсични аденом, циста).
3. Одсуство било ког другог коморбидитета
4. Пацијенти који су били хируршки лечени у Центру за ендокрину хирургију Клиничког Центра Србије у поменутом временском периоду.

Критеријуми за искључење из студије:

1. Непотпуни или на било који други начин нерелавантни подаци
2. Присуство било ког другог коморбидитета

#### **2.7.4. Варијабле**

Код свих пацијената ће бити анализирани:

1. основни демографски подаци, године живота и пол;
2. упутна дијагноза, трајање болести, симптоматологија и клиничке карактеристике;
3. параметри тиреоидног статуса: T4 (тироксин), FT4 (слободна фракција тироксина), T3 (тријодтиронин), FT3 (слободна фракција тријодтиронина) и TSH (тиреостимулишући хормон);
4. карактеристике свих дијагностичких процедура: ултразвучни налаз, ехотомографски промер нодуса, компјутеризована томографија, рендгенски снимак, сцинтиграфија, лабораторијска дијагностика пацијената
5. карактеристике свих хируршких процедура.
6. патохистолошке одлике дијагностикованих обољења штитасте жлезде са посебним освртом на заступљеност добро диферентованих карцинома.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**



Прорачун укупног узорка базиран је на резултатима раније објављеног ретроспективног истраживања у коме су одређиване патохистолошке карактеристике папиларних карцинома штитасте жлезде деце и адолесцената старости до 18 година. За прорачун је коришћен t-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимајући у обзир резултате ове студије, студијски узорак прорачунат је на 150 пацијената. Међутим, због могућности искључења одређеног броја података из завршне анализе, укупни студијски узорак је утврђен на 170 пацијената.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Прикупљени подаци ће бити унети у Excell базу података, док ће за статистичку обраду резултата бити коришћен статистички програм SPSS 20.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). За континуиране нумеричке варијабле након тестирања нормалности дистрибуције података користиће се Shapiro Wilks или Kolmogorov Smirnov тест. T тест ће се користити за поређење нумеричких обележја. Категоричке варијабле ће бити представљене као бројеви (n) и фреквенције (%). Значајност разлика ће бити тестирана  $\chi^2$  тестом, односно параметарским и непараметарским тестовима. Резултати ће бити приказани текстуално, табеларно и графички и представљени као средња вредност +/- стандардна девијација, односно медијана и интерквантилни обим. Значајност ће бити дефинисана као  $p \leq 0,05$  и као 95% интервал поверења.

#### **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Операције штитасте жлезде, а поготово добродиферентованих карцинома, код деце и адолесцената су ретке у пракси и у литератури нема довољно података о овој тематици. У том смислу, спроведно истраживање пружа важне информације које се односе како на биолошке карактеристике поменутих карцинома и дијагностику тако и на њихово хируршко лечење у једној овако осетљивој популацији становништва. Овим истраживањем би на овим просторима први пут показали да је клиничка презентација карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената готово идентична као код одраслих. Познавање података који се односе на примењене дијагностичке процедуре,

патохистолошке карактеристике као и најчешће примењени тип хируршке интервенције у дијагностичком и предиктивном смислу може бити од великог клиничког значаја.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Спроведно истраживање пружа важне информације које се односе како на биолошке карактеристике поменутих карцинома и дијагностику тако и на њихово хируршко лечење у једној овако осетљивој популацији становништва. Овим истраживањем би на овим просторима први пут показали да је клиничка презентација карцинома штитасте жлезде код деце и адолесцената готово идентична као код одраслих.

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се Доц. др Иван Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија.

Доц. др Иван Радосављевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Ивана Радосављевића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Radosavljevic I**, Stojanovic B, Spasic M, Jankovic S, Djordjevic N. CFTR IVS8 Poly-T Variation Affects Severity of Acute Pancreatitis in Women. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(5):975-981.
2. Spasić M, Janković S, Stefanović S, Kostić I, Radovanović D, Đorđević N, **Radosavljević I**, Divjak A, Milojević A, Jelić I, Čanović D. Clinical and laboratory parameters associated with death in acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(9):821-30.

3. Djordjevic N, Milovanovic DD, Radovanovic M, **Radosavljevic I**, Obradovic S, Jakovljevic M, Milovanovic D, Milovanovic JR, Jankovic S. CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(4):439-45.
4. Mugoša S, Djordjević N, Djukanović N, Protić D, Bukumirić Z, **Radosavljević I**, Bošković A, Todorović Z. Factors affecting the development of adverse drug reactions to  $\beta$ -blockers in hospitalized cardiac patient population. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1461-9.
5. Milovanovic DD, Milovanovic JR, Radovanovic M, **Radosavljevic I**, Obradovic S, Jankovic S, Milovanovic D, Djordjevic N. The influence of CYP2C8\*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. Balkan J Med Genet. 2016;19(1):21-28.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

#### 5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Марко Спасић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Доц. др Бојан Милошевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Владан Живаљевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан.

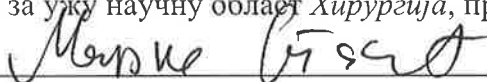
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Владимир Пантелић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Владимира Пантелића, под називом „Клиничке и хистопатолошке карактеристике обољења штитасте жлезде које захтевају хируршко лечење код деце и адолесцената“ и одобри њену израду.

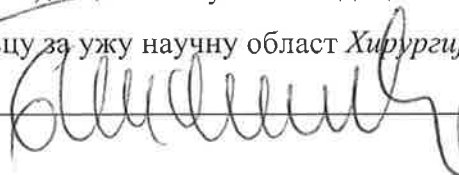
### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Марко Спасић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник



---

Доц. др Бојан Милошевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



---

Проф. др Владан Живаљевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан



---

У Крагујевцу, 19.10.2020. године