

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana **13.06.2016.** godine, broj **5940/05**, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ZNAJENJE EKSPRESIJE FAKTORA PROLIFERACIJE I PROTEINA REGULACIJE  
ELIJSKOG CIKLUSA U GIGANTOCELULARNOM TUMORU KOSTI“**

Kandidata: dr **Nenada Lujić**,  
zaposlenog u Institutu za Ortopedsko Hirurške Bolesti „BANJICA“ u Beogradu.

Mentor: Prof. dr **Jelena Sopta**.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr **Goran Tulić** – vanredni professor, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr **Zoran Bašarević** – vanredni professor, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr **Dragoljub Bacetić** – profesor u penziji, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Nenada Lujića napisana je na ukupno 126 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci, literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 38 tabela, 9 grafikona i 31 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korištenih u tekstu i potrebne izjave.

**U uvodu** je definisano šta su tumori muskuloskeletalnog sistema, kako se klasifikuju, kakve su karakteristike ispitivanog tumora, Giganto celularno tumora kosti. Navedena je detaljna klasifikacija benignih tumora muskuloskeletalnog sistema, prema etiologiji i prema morfologiji. Posebna pažnja je posve ena i njegovom biološkom ponašanju. Na primeren na in je objašnjen i elijski ciklus i njegova regulacija ta nije detaljno se opisuju uloge ispitivanih faktora proliferacije i proteina regulacije (p53, CiclinD1, -katenin,Ki67). Prikazane su na savremen na in epidemiološke karakteristike tumora. Detaljno je prezetirana klinika slika obolelih. Na adekvatan na in i veoma detaljno su prezentirane dijagnosti ke metode i sistem postavke diferencijalne dijagnoze, za tumore muskuloskeletalnog sistema, „Staging System“. Hirurškim kriterijumima je posve ena posebna pažnja. Prikazani su svi modaliteti le enja Gigantno celularnog tumora kosti, sagledani su istorijski aspekti, i savremene tendencije.

**Ciljevi rada i radna hipoteza** su precizno definisani. Radnom hipotezom se postavlja tvrdnju da ekspresija faktora proliferacije (Ki-67) i proteina elijskog ciklusa (p53 i Ciklina D1) u tkivu gigantocelularnog tumora kosti korelira sa biološkim ponašanjem ovog tumora, pojavom lokalnog recidiva i ili plu nih metastaza. Hipoteza se oslanja na dva cilja Utvrivanje korelacije ekspresije Ki-67, p53 i Ciklin D1 u tkivu gigantocelularnog tumora kosti sa biološkim ponašanjem ovog tumora (pojavom rest-recidiva ili pojavom plu nih metastaza), i sa kliničko-patološkim prognostичkim parametrima (klinika GTM, Enneking-ova klasifikacija).

U poglavlju **materijal i metode**je navedeno da se radi o studiji preseka u koju je uključeno 164 pacijenata kojima je u periodu od 1964-2008. god. na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu diagnostikovan gigantocelularni tumor kosti, a koji su operisani na Institutu za Ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“. Kriterijumi za uključenje u studiju bili su: patohistološki verifikovan gigantocelularni tumor kosti, na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. U navedenom periodu na Medicinskom fakultetu i Institutu "Banjica" ukupno je registrovano 217 pacijenta kojima je diagnostikovan i lečen gigantocelularni tumor kosti i koji ispunjavaju kriterijume za uključenje u studiju, ali od tog broja 53 pacijenta su imala nekompletne podatke pa je ukupan broj pacijenata sveden na 164. U obe pomenute institucije sprovedeni medicinski postupci su u potpunom skladu sa zakonskim i stručnim odrednicama, koje su detaljno navedene i opisane u ovom poglavlju. Nakon dobijenih rezultata, hirurškog lečenja i patohistoloških analiza (imunohistohemijских метода), korišćeni su deskriptivne i analitičke statističke metode.

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.

Korištena **literatura** sadrži spisak od 145 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U studiju je uključeno ukupno 164 pacijenta sa gigantocelularnim tumorom kosti (GCTB), za period od 45 godina. Deskriptivna i analitička statistika ispitivanog uzorka (osnovne karakteristike pacijenata sa kliničkom slikom).

Posebne starosti oko 30 godina. Većina pacijenata u klinici koji sliči ima bol i otok, sa najčešćom lokalizacijom na femuru, a zatim tibiji i po kriterijumu prox./dist., distalno je lokiran na femuru, a proksimalno na tibiji.

U ispitivanom uzorku najmlađi pacijent je imao pet godina, a najstariji 64 godine, dok se najveći broj pacijenata u našoj studiji nalazi u trećoj deceniji života. Ovaj tumor se često javlja u populaciji od pedeset i više godina, ali nije retkost pojave ovog tumora kod mladih osoba, narođeno u trećoj deceniji života, a izuzetno i kod osoba u prepubertetskom periodu.

Fond izgubljenog vremena se kreće od mesec dana do 38 meseci sa medijanom četiri meseca. Naime, "fond izgubljenog vremena" je period od pojave prvih simptoma pa do postavljanja definitivne dijagnoze i početka lečenja. Problem kliničke prezentacije i patohistološke dijagnostike je da fond izgubljenog vremena bude u proseku 6 meseci. Smanjenje fonda izgubljenog vremena do pojave recidiva nije statistički značajno, što pokazuje nepredvidljivo biološko ponašanje ove neoplazme.

Patološka fraktura je u našem uzorku bila zastupljena kod 21 pacijenta, odnosno u 12,8% ukupnog broja, što je u korelaciji sa ostalim istraživačima. Patološka fraktura je relativno česta komplikacija kod 9–30% pacijenata.

Biopsija, kao izolovana procedura i kiretaža su dominantni zahvati u prvoj operaciji, dok su kiretaža i resekcija u drugoj operaciji, a resekcija i amputacija u trećoj operaciji.

Od ukupnog broja pacijenata, jednu intervenciju imalo je 48 pacijenata (28,4%), dve intervencije imalo je 78 pacijenata (48,1%) dok je tri intervencije imalo 38 pacijenata (23,5%). Za dva pacijenta (1,2%) nema podatak o broju intervencija.

Recidiv se javio kod 46 pacijenata (28%), dok kod 118 pacijenata (72%) nije bilo pojave recidiva tokom pra enja.

Vreme pra enja iznosilo je maksimalno 300 meseci. Medijana preživljavanja (pojava recidiva) iznosi 235 meseci (95 % interval poverenja 99,7-370,2 meseci).

Na osnovu PH nalaza utvr eno je da je kod 155 pacijenata (94,5%) tumor bio benigni, 7 pacijenata (4,3%) imalo je maligni tumor, dok je multicentri ni bio kod 2 pacijenta (1,2%).

Analiza ukazuje da nema statisti ki zna ajnih razlika izme u pacijenata sa i bez ekspresije p53 u stromalnim elijama. Jedino je otok nešto u estaliji kod onih koji nemaju ekspresiju, a evidentna je razlika i kod lokalizacije, koja je na granici konvencionalnog nivoa zna ajnosti (za ovu analizu koriš ena je Monte Carlo simulacija zbog velikog broja kategorija a malog broja pacijenata).

Rezultati pokazuju da nema zna ajnih razlika, odnosno, distribucije PH nalaza kod onih koji imaju pozitivan p53 u stromalnim elijama se ne razlikuju bitno od onih koji nemaju.

Za razliku od PH nalaza, ukupan broj intervencija se zna ajno razlikovao izme u pacijenata sa pozitivnim p53 u odnosu na negativne, u estalost pacijenta sa pozitivnim p53 zna ajno ve a kod ve eg ukupnog broja intervencija, odnosno postoji trend rasta broja intervencija, dok kod onih koji nemaju pozitivan p53, postoji trend pada ukupnog broja intervencija.

Prose no preživljavanje (prose no vreme u mesecima bez pojave recidiva) kod onih koji nisu imali pozitivan p53 iznosilo je 274,9, dok medijanu nije bilo mogu e ra unati jer je više od 50% bez recidiva, dok je u grupi pacijenata sa pozitivnim p53 prose no preživljavanje 125,5 meseci sa medijanom 110,0 meseci.

Dokazano je da je dva puta ve i procenat patoloških frakturna kod pacijenata sa pozitivnim p53 na stromalnim elijama, ali statisti kom analizom nismo dobili zna ajnost ove razlike.

Konstatovano je da je najve a u estalost patoloških frakturna kod pacijenata sa manje od 15 jedara, a najmanja u kategoriji 15 i više jedara. Ipak, razlika nije statisti ki zna ajna ( $\chi^2=0,007$ ;  $p=0,933$ ).

Uporednom analizom imunohistohemijske ekspresije p53, Ciklina D1, Ki67, - katenina i pojave recidiva se uo ava da su statisti ki zna ajni prediktori lokalizacija, gradus tumora, broj intervencija i tip tumora, dok je otok blizu konvencionalnog nivoa zna ajnosti od 0,05, pa i njega uzimamo u obzir kao prediktor za multivarijantnu analizu.

Na osnovu univarijantne analize ura ena je multivarijantna analiza prvo za svaki marker posebno, a zatim sa tri gore navedena markera zajedno da su p53, Ki67 i Cilin D1 statisti ki zna ajni prediktori recidivantnosti.

Analizom broja markera u odnosu na recidivantnost, što je ključna analiza ove studije i pokazuje da je u oba slučaja visoko statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez recidiva po kumulativnom broj markera. Naime, svi pacijenti koji nemaju nijedan pozitivan marker nemaju recidiv, dok samo jedan pacijent koji ima pozitivan jedan marker (pacijent koji ima pozitivan p53) ima recidiv. Jasno je da procenat recidiva raste kada su u pitanju dva ili tri markera pozitivna. Recidivantnost, kada su u pitanju sva tri markera zajedno je veoma visoka.

### C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Gigantocelularni tumor predstavlja neoplaziju koja je etiološki, patogenetski i terapijski veliki izazov za lekare i istraživače različitih specijalnosti.

U do sada objavljenim studijama, najveći broj analiziranih rezultata leženja u inženjeriji sredinom osamdesetih godina, kada su objedinjeni rezultati leženja, u okviru ISOLS-a (Asocijacije limb salvage hirurgije). Studija je obuhvatila 570 pacijenata leziona na teritoriji SAD i Evrope. (Campanacci i sar. 1987.)

Sam protokol leženja, koncipiran je po etkom sedamdesetih i znaje da je unapredjen tokom proteklih decenija. Novije tehnike i kliničke procedure, dijagnostika, hirurgija, rekonstrukcija kao i dopunske mere leženja koriste se novim znanjem iz oblasti hemoterapije, radioterapije, i imunoterapije su promenile tradicionalni istorijski pristup, kako u teoriji tako i u praksi.

Studije o kliničkom i morfološkom ponašanju GCTB izvedena 2002-2003. godine, na Institutu "Banjica", konstatovano je slaganje sa preasnijim iskustvima lekara, koje ukazuje na benignu prirodu GCTB, kao i potrebu za produženjem perioda intenzivnih kontrola u postoperativnom periodu (sa dve na tri godine). Međutim, ponašanje GCTB i dalje je nepredvidljivo i multifaktorijsko. Pojava lokalnog recidiviranja u ortopedskoj onkologiji utiče na mogućnost i ishod daljeg leženja pacijenata. Kako je GCTB nepredvidivog lokalnog ponašanja, veliki je praktičan i klinički znak eventualnog predviđanja nastanka recidiva.

U ispitivanom uzorku najmladji pacijent je imao pet godina, a najstariji 64 godine, dok se najveći broj pacijenata u našoj studiji nalazi u trećoj deceniji života. Ovaj tumor se inače najčešće u populaciji od pedeset i više godina, ali nije retkost pojave ovog tumora kod mladih osoba, narođeno u trećoj deceniji života, a izuzetno i kod osoba u prepubesknom periodu. U poređenju i literaturne podatke drugih istraživača utvrđeno je da je prose na starost naših pacijenata slično u određenoj meri kao i kod drugih istraživanja koje su se bavile sličnom problematikom.

Fond izgubljenog vremena se kretao od mesec dana do 38 meseci sa medijanom etiri meseca. Naime, "fond izgubljenog vremena" je period od pojave prvih simptoma pa do postavljanja definitivne dijagnoze i po etka le enja. Problem klini ke prezentacije i patohistološke dijagnostike i ini da fond izgubljenog vremena bude u proseku 6 meseci. Smanjenje fonda izgubljenog vremena do pojave recidiva nije statisticki zna ajno, što pokazuje nepredvidljivo biološko ponašanje neoplazme.

I drugi istraživa i ukazuju na postojanje ovog perioda i njegovo trajanje koje se kre e od jedan do 38 meseci. (Dahlin i sarad. 1986., Caming i sarad. 1997.)

Naše istraživanje je potvrdilo da je ekspresija -katenina u citoplazmi monojedarnih, kao i u jedrima džinovskih elija udružena sa visokim rizikom za nastanak frakture kod GCTB. Tumori ije su stromalne, monojedarne elije pokazivale citoplazmatsku pozitivnost na -katenin, su se tri puta eš e klini ki i radiološki manifestovali pojavom patološke frakture. Jedarna ekspresija -katenina u džinovskim, multijedarnim "osteoclast like" elijama je visoko statisti ki korelirala sa pojavom frakture. (Matsubayashi i sar. 2009.,)

Pozitivnost na -katenin u elijama GCTB ukazuje na aktivaciju Wnt puta u GCTB, kao i na mogu i zna aj ovog signalnog puta kako za patogenezu, tako i za lokalno agresivno ponašanje ovog primarnog koštanog tumora.

Kako su Chen i saradnici, 2014., potvrdili da je JUN gen, koji je deo Wnt puta aktiviran u GCTB, a koji je zaduzen za promociju rasta stromalnih elija, kao i pove anu destruktivnost ovog tumora, to bi moglo objasniti udruzenost sa patoloskom frakturom. Poznato je, takodje, da gen JUN igra veoma zna ajna ulogu u kanonskom Wnt signalnom putu, pre svega interreaguju i sa -katenina -TCFs transkriptornim kompleksom. S toga ekspresija -katenina ukazuje na pove anu transkripciju u GCTB, kao i mogu u hiperaktivaciju JUN gena.

Zna aj razumevanja nastanka patološke frakture u GCTB se ogleda u injenici da njen prisustvo određuje terapijski pristup, pre svega tip i ekstenzivnost hirurške intervencije. Ova studija je pokazala da ekspresija -katenina visoko korelira sa nastankom patološke frakture kod GCTB. Kako je -katenin usko povezan sa aktivacijom Wnt signalnog puta u patogenezi GCTB, moglo bi se postulirati da je aktivacija Wnt puta jedan od doprinose ih faktora za lokalno destruktivno ponašanje ovog tumora, pa i za pojavu patološke frakture. Taj pre svega klini ki odnos i dilemu sagledavaju u svojim radovima ,(Niu i sar. 2012., Cheng i sar. 2015, Balke i sar. 2008.).

Kada posmatramo lokalizaciju na dugim kostima, u literaturi je naj eš e navedeno da je predilekciono mesto na dugim kostima distalni femur i proksimalna tibija, Enneking, López-Pousa Goldenberg , što se tako e poklapa sa našim rezultatima. Ina e, u našoj studiji je

distalna lokalizacija u dugim cevastim kostima 2 puta eš e prisutna u odnosu na proksimalnu. Analizirano ishodište tumora na drugim kostima pokazuje zna ajnu distribuciju na distalnim okrajcima, a pre svega na femuru, proksimalna lokalizacija je najzastupljenija na tibiji. Iz literature je poznato da su distalni femur i distalni radius tipi na mesta za GCTB, (Tarny 2009, Turcotte 2002.) ali nismo naišli na reference koje su posebno analizirale u etalost pojave GCTB u odnosu na pojedine segmente dugih cevastih kostiju.

Ekspresija p53, KI67, Ciklina D1 i -katenina u odnosu na opšte klini ka parametre nije pokazala zna ajnu razliku izme u pacijenata sa i bez ekspresije navedenih antitela. Jedino je otok nešto u estaliji kod onih koji nemaju ekspresiju p53, a evidentna je razlika i kod lokalizacije, koja je na granici konvencionalnog nivoa zna ajnosti. Ovakvi rezultati su u skladu sa objavljenim studijama. Prakti ni dokaz je studija koja se bavi veoma retkim podtipom a to je Maligni GCTB, gde su istraživa i konstatovali ak do 40% pove anje p53 u ispitivanom uzorku. Istina je da je taj uzorak mali (dva pacijenta). (De Souza i sar 1999., Ohara i sar. 2016.,)

Kauzman i sar. 2003. pak u svom istraživanju postavlja mogu nost da je prekomerna ekspresija Ciklina D1 u džinovskim elijama GCTB u pljosnatim i malim kostima uslovljena lokalizacijom. Naši rezultatine ne govore o takvoj uslovjenosti tj. mi nismo došli do takvih zaklju aka. A Rousseau i sar. 2004. u svojoj studiji na multicentri noj formi GCTB (istina na malom broji ispitanika) ukazuje na injenicu da Ciklin D1, ak i u takvoj pojavi ne menja svoju ekspresivnost.

Recidiv se javio kod 46 pacijenata (28%), dok kod 118 pacijenata (72%) nije bilo pojave recidiva tokom pra enja. Studija je bazirana na komparaciji klini koradiološko-patohistoloških parametara kod pacijenata bez i sa pojavom recidiva u cilju predikcije ponašanja tumora. Analizirani su i pacijenti sa pojavom plu nih mestaza. (Cassier i sar. 2010., Chen i sar. 2014.)

Naši rezultati koreliraju sa konstatovanim rezultatima drugih istraživa a, iako je naš nivo recidiva nešto ve i, za oko 3% do 5%. Uzrok tome leži u injenici da su analizom obuhva eini i pacienti koji su le eni, pre svega u periodu, pre 1981.g (tj. trideset godina pre) i u tom periodu nije postojao niti je primenjivan „STAGING SYSTEM“, i u tom periodu je najve i broj recidiva. A u periodu od osamdesetih godina pa do danas, pojava recidiva je sve re a, i drasti no pada u periodu od tri godine kada je koriš en phenolglicerolski rastvor. (Rocki sarad. 1991.)

Navedeni rezultati su ispunili naša o ekivanja, i saglasni su sa studijama koje su sprovedene u drugim centrima ortopedске onkologije, a pre svega studijom Rock i sar. 1992 sa Mayo Clinic iz Rochestera, Minnesota, USA.

Zna ajnosti markera p53, jer odsustvo ovog markera evidentno pokazuje smanjeni rizik za nastanak recidiva. Ali jaka ekspresija p53 je dokazana posle ak petnaest godina prve enje pacijenta koji je lezen kiretažom i koštanim graftovanjem, i na pojavu recidiva je bioptiran, pričemu je dokazan GCTB, međutim, veoma visoku pozitivnost p53 je ukazivala i sekundarni malignitet. (Levine i sar. 1994., Toguchida i sar. 1992., Li i sar. 2014.)

I ova studija bi mogla potvrditi da su ekspresija p53 i Cyclina D1 u elijama GCTB značni i nezavisni imunohistohemijski kriterijumi za predikciju nastanka recidiva. U našem uzorku je nuklearna pozitivnost p53 u stromalnim, mono jedarnim elijama visoko statistički značno ukazivala na 6,7 puta veću verovatnoću za ponovnu lokalnu pojavu tumora. Istovremeno je utvrđeno da je prisustvo pozitivnosti Cyclina D1 u jedrima multinuklearnih džinovskih elija takođe nezavisni parametar, koji ukazuje na 2 puta veći rizik za pojavu recidiva. Slične rezultate koji se odnose na značaj pozitivnosti p53 i Cyclina D1 u tumorogenesi i biološkom ponašanju GCTB su opisali brojni autori. (Osaka i sar. 2014., Matsubayashii i sar. 2009., Kandel i sar. 2006.)

Tumori koji pokazuju nuklearnu ekspresiju p53 u mono jedarnim elijama 6 puta ešte recidiviraju. Navedeni rezultat možda jeste pomalo neoekivan, ali je ipak u skladu sa mnogim objavljenim studijama, koje ukazuju na moguću ulogu p53 u GCTB. (De Souza i sar. 1999., Scully i sar. 1994., Okubo i sar. 2013.)

Uz p53 pozitivnost MLR je u našem uzorku izdvojila i nuklearnu pozitivnost Cyclina D1 u džinovkim elijama sa manje od 15 jedara kao drugi po značajnosti parametar predikcije pojave recidiva. (Matsubayashi i sar. 2009.) su takođe analizirali varijacije u ciklinskoj pozitivnosti u odnosu na broj jedara u džinovskim elijama i došli do sličnog zaključka kao i mi. Odnosno utvrđeno je da je ekspresija Cyclina D1 u elijama sa manje jedara u korelaciji sa biološkim ponašanjem lezije.

#### D) Objavljeni radovi koji su u deo doktorske disertacije

Lujic N, Sopta J, Kovacevic K, Stevanovic V, Davidovic R. Recurrence of giant cell tumor of bone: role of p53, Cyclin D1, -catenin and Ki67. International Orthopaedics. 2016. Sep; 22; [Epub ahead of print]

DOI: 10.1007/s00264-016-3292-2.

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „ZNAJENJA O EKSPRESIJI FAKTORA PROLIFERACIJE I PROTEINA REGULACIJE ELIJSKOG CIKLUSA U GIGANTOCELULARNOM TUMORUKOSTI“, dr Nenada Lujića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju biološkog ponašanja Giganto celularnog tumora kosti, koji je i danas veliki izazov. Serija od 164 pacijenta sa gigantocelularnim tumorom kosti na kojima je urađena studija predstavlja veći uzorak u odnosu na do sada publikovane studije. Do sada publikovani radovi analiziraju ekspresiju samo proliferativnog indeksa ili jednog od navedenih regulatora elijskog ciklusa, a u ovoj doktorskoj disertaciji su analizirana sva tri parametra, i kontroler jednog od važnih proteina regulacije elijskog ciklusa. Ispitan je njihov pojedinačni, ali i zajednički značaj, kao prognostički faktori za predikciju biološkog ponašanja GCT. Ispitani faktori proliferacije i proteina elijskog ciklusa primenom imunohistohemijske metode, doprinosi razumevanju molekularnih mehanizma koji utiču na biološko ponašanje gigantocelularnog tumora kosti. Pored do sada primenjivanih kriterijuma rezultati ove studije utiču na buduće preciznije definisanje terapijskog pristupa i adekvatnije predvidjanje pojave recidiva i hematogenih metastaza.

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 imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nenada Luji a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.10.2016.

Ilanovi Komisije:

Prof. dr Goran Tuli

---

Mentor:

Prof. dr Jelena Sopta

---

Prof. dr Zoran Bašarević

---

Prof. dr Dragoljub Baceti

---