

ПРИМЉЕНО	27.06.17
Број	05
Својобрану	8064/4-4

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 03.05.2017. године, одлуком бр. IV-03-456/24 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса**“ кандидата Јелене Сотировић, у следећем саставу :

1. проф.др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Оториноларингологија*, председник;
2. проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Имунологија*, члан;
3. проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Јелене Сотировић и подноси Наставно-научном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Јелене Сотировић под називом „Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса“, урађена под менторством доц. др Александра Перића, доцента Медицинског факултета, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Оториноларингологија*, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем концентрације цитокина *IL-1 $\beta$* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-17*, *IL-22*, *IFN- $\gamma$*  и *TNF- $\alpha$*  у серуму, како пацијената оболелих од планоцелуларног карцинома ларинкса (ПЦКЛ), тако и контролне групе здравих испитаника, упоређивањем добијених налаза у ове две испитиване групе, те упоређивањем концентрације испитиваних цитокина у серуму болесника са ПЦКЛ у односу на захваћени субрегион ларинкса, стадијум болести и хистолошки градус малигног тумора, пушење и злоупотребу алкохола. Истраживање је дизајнирано као проспективна клиничка опсервациона студија пресека.

Малигне болести представљају један од водећих узрока обољевања и умирања у савременом свету. Упркос имунском надзору, очито је да малигно трансформисане ћелије имају способност избегавања антитуморског имунског одговора домаћина. ПЦКЛ представља један од најчешћих малигнух тумора главе и врата. Представља потенцијално фатално обољење чије лечење може индуковати велике промене у квалитету живота мењајући дисање, глас и гутање код болесника.

Осим проналаска ефикасних терапијских модалитета за малигне болести, рана дијагноза и адекватно одређивање стадијума болести могли би бити веома значајан фактор у побољшању резултата лечења пацијената са карциномом ларинкса. До сада није идентификован ни један дијагностички или прогностички биомаркер са добром сензитивношћу и специфичношћу код пацијената са ПЦКЛ. Циљ ове студије била је идентификација цитокина у серуму који би били одраз системског имунског одговора код пацијената са ПЦКЛ, а у циљу раније дијагностике и тачнијег одређивања стадијума болести што у крајњем има за циљ адекватније лечење.

Бројни клинички радови упућују на то да поремећај антитуморске имуности игра кључну улогу у настанку и прогресији малигног тумора. Антитуморски имунски одговор представља збир сложених интеракција ћелија у туморској микросредини. Анти-туморски имунски одговор подразумева дејство урођеног (*Natural killer-NK* ћелије, макрофаги) и стеченог (Т и В лимфоцити) имунског одговора. *Th* лимфоцити представљају ефекторне *CD4+* ћелије имунског одговора које продукују цитокине. Цитокини су протеини мале молекулске масе помоћу којих ћелије имунског система комуницирају међусобно, као и са другим ћелијама у организму. У експерименталним и клиничким студијама показано је да различити цитокини доприносе прогресији или инхибицији малигнух тумора. С обзиром да цитокини представљају продукте туморских ћелија, имунских ћелија домаћина, као и

стромалних ћелија, њихова серумска концентрација представља одраз имунског статуса пацијента. Ранија истраживања показала су да код развоја малигнух тумора долази до смањења продукције медијатора *Th1*, а повећања продукције медијатора *Th2* имунског одговора. Међутим, резултати студија које се баве испитивањима профила медијатора имунског одговора нису конзистентни.

Тако и резултати ове студије добијени поређењем група оболелих од ПЦКЛ и здравих испитаника, показују да нема статистички значајне разлике серумских концентрација испитиваних цитокина, те да се мерењем концентрација цитокина у серуму оболелих од ПЦКЛ не може поставити дијагноза, нити сумња на постојање ПЦКЛ. У том смислу серумске вредности цитокина не могу се посматрати као туморски маркери, као што је случај са постојањем туморских маркера у другим малигним болестима, као што су карцином желуца и колоректални карцином. Међутим студија показује смањену серумску концентрацију цитокина *IL-12* и повећану серумску концентрацију *IL-10* код пацијената са узнапредовалим *T* стадијумом (*T3/T4*). Ови резултати говоре у прилог да је прогресија ПЦКЛ праћена смањеним *Th1*, а повећаним *Th2* и имуносупресивним имунским одговором. Такође је и регионална проширеност ПЦКЛ (*N+*) праћена снижењем серумских концентрација *Th1* цитокина, *IL-12*. С обзиром да је према резултатима студије *IL-12* најбољи показатељ прогресије ПЦКЛ, овај цитокин би могао представљати мету антитуморске терапије код ове врсте тумора.

Серумске вредности *IL-12*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-13*, *IL-9* и *IL-1β* су биле повишене код супраглотисних у односу на глотисне туморе у почетним *T* стадијумима (*T1/T2*) болести, што представља знак израженијег *Th2* одговора код супраглотисних тумора, а што може делом да објасни разлику у природном току тумора једне и друге локализације.

Истраживање није показало да концентрација *IL-17* у серуму зависи од присуства малигног тумора, нити се његова серумска концентрација мењала са растом и прогресијом тумора.

Резултати студије такође указују да се серумске концентрације *IL-22* не разликују код оболелих од ПЦКЛ у односу на здраве испитанике, али да је серумска концентрација овог цитокина повећана код ПЦКЛ нижег степена диференцијације тумора (*HG2*) у односу на добро диферентоване туморе (*HG1*), што указује да сам *IL-22* вероватно не игра значајну улогу у генези тумора, али да у већ створеном малигнуом тумору његово присуство има снажан утицај на туморску прогресију. Детаљним прегледом доступне литературе до сада није било студија које испитују повезаност *IL-22* и карцином ларинкса.

У истраживању није нађена статистички значајна разлика код пушача са ПЦКЛ и здравих пушача у односу на серумске концентрације проинфламаторних цитокина (*IL-1β*, *IL-6* и *TNF-α*). Исто тако, серумске концентрације медијатора *Th1* и *Th2* имунског одговора, *IL-17* и *IL-22* нису се статистички разликовале код оболелих и здравих пушача. Статистички значајне разлике није било ни код здравих пушача и непушача. Међутим, код оболелих пушача утврђена је статистички значајно нижа концентрација *TNF-α* и *IL-1β* у односу на оболеле непушаче, што указује да пушење доводи до смањеног инфламаторног

одговора код оболелих од ПЦКЛ. Смањени проинфламаторни одговор код пушача са ПЦКЛ могао би значити да су пушачи са карциномом ларинкса подложнији бактеријским, вирусним, гљивичним и паразитним инфекцијама, с обзиром на улогу коју ови цитокини имају у имунском одговору.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „CoBSON“ помоћу следећих кључних речи: „serum cytokine profile“, „cytokine levels“ „laryngeal squamous cell carcinoma“ нађено је да постоје студије које се баве утврђивањем концентрације одређених цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса, али да не постоје студије са идентичним сетом испитиваних цитокина. Наиме, докторска дисертација др Јелене Сотировић је обухватала испитивање сета од 13 цитокина, а та комбинација испитиваних цитокина није нађена ни у једној другој студији. Такође, нису нађене студије које су истовремено упоређивале концентарције испитиваних цитокина у односу на захваћени субрегион ларинкса, стадијум болести и хистолошки градус малигног тумора. С обзиром да ниједна од публикованих студија није по форми и садржини идентична студији др Јелене Сотировић, Комисија констатује да докторска дисертација под називом „Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области оториноларингологије.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Кратка биографија кандидата**

Др Јелена Сотировић је рођена 31.01.1974. године у Београду. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2000. године, са просечном оценом 9,63. Специјалистички испит из оториноларингологије положила је у Војномедицинској академији са одличном оценом 2005. године. У периоду јул 2005.- септембар 2006. била је запослена у Дому здравља Звездара у Београду као оториноларинголог. Од октобра 2006. стално је запослена у Клиници за оториноларингологију ВМА у Београду.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2011/2012. године, изборно подручје Онкологија.

Након двомесечног боравка 2012. године у Универзитетској Клиници за оториноларингологију и цервикофацијалну хирургију у Љубљани и стручне едукације из области фониајатрије започела је рад фониајатријске амбуланте у Клиници за ОРЛ ВМА.

Ужи предмет интересовања је ларингологија и фонијатрија.

Говори енглески и француски језик и познаје рад на рачунару.

Усавршавања: Семинар из функционалне ендоскопске хирургије параназалних синуса, Грац, Аустрија 2006., Универзитетска ОРЛ болница, Лондон, Велика Британија, 2007., Универзитетска ОРЛ клиника, Берн, Швајцарска, 2009., Клиника за оториноларингологију и цервикофацијалну хирургију, Љубљана, Словенија, 2012., ужа специјализација из области Фонијатрија на Медицинском факултету Универзитета у Београду, школска 2016/2017.

Сарадник је на НИ пројекту Института за медицинска истраживања ВМА 06/10/A1 «Прогностички и предиктивни значај генетских и епигенетских промена у солидним туморима».

Члан је Ларинголошког актива ОРЛ секције Српског лекарског друштва и ОРЛ секције Српског лекарског друштва.

Више година учествовала у организација курсева функционалне ендоскопске хирургије синуса и ултразвучне дијагностике обољења врата у Војномедицинској академији. Учествовала као предавач на Курсу ултразвучне дијагностике обољења врата у организацији Клинике за уво, нос и грло у Новом Саду, као и на већем броју научних и стручних скупова у земљи и иностранству.

Др Јелена Сотировић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. Збирни импакт фактор радова је 8,914 у М20 категорији.

## **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Sotirović J**, Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Zaletel I, Stanojević I, Erdoglija M, Milojević M. Serum cytokine profile of laryngeal squamous cell carcinoma patients. *J Laryngol Otol.* 2017 May; 131(5):455-461. doi:10.1017/S0022215117000573 (**M23**)
2. **Sotirović J**, Grgurević A, Mumović G, Grgurević U, Pavićević L, Perić A, Erdoglija M, Milojević M. Adaptation and Validation of the Voice Handicap Index (VHI)-30 into Serbian. *J Voice.* 2016;30(6):758. (**M23**)
3. **Sotirović J**, Šuljagić V, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, Erdoglija M, Perić A, Soldatović I. Risk factors for surgical site infection in laryngeal cancer surgery. *Acta Clin Croat.* 2015;54(1):57-64. (**M23**)

## **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наслов докторске дисертације и урађених испитивања се поклапају. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Јелене Сотировић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

Написана је на 133 стране и има 17 слика и 21 табелу. Поглавље Литература садржи 217 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно објаснио анатомију и ембриологију ларинкса, те епидемиолошке карактеристике малигнух тумора ларинкса са посебним освртом на планоцелуларни карцином ларинкса и његову дијагностику. Посебна пажња је посвећена факторима ризика за настанак карцинома ларинкса, као и имунском одговору код планоцелуларног карцинома ларинкса. Сви подаци су поткрепљени новим референцама и адекватним илустрацијама.

У поглављу Циљеви и хипотезе истраживања, кандидат је јасно и прецизно дефинисао циљеве истраживања и хипотезе студије, који се поклапају са оним одобреним приликом пријављивања тезе.

Материјал и методе рада детаљно су и прецизно формулисани и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Прецизно су описане дијагностичке методе и патохистолошка дијагностика, као и одређивање стадијума болести према *TNM* систему и то како на основу клиничких параметара (*cTNM*), тако и патохистолошких (*pTNM*). На детаљан и јасан начин је описан метод узроковања серума испитаника и одређивање серумских концентрација цитокина.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани одговарајућим табелама и сликама. Показано је да не постоји статистички значајна разлика у концентрацији свих испитиваних цитокина (*IL-1 $\beta$* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-17*, *IL-22*, *IFN- $\gamma$*  и *TNF- $\alpha$* ) у серуму оболелих и здравих испитаника. Даље, концентрација цитокина *IL-12* је статистички значајно већа у групи болесника са раним Т стадијумом (Т1/Т2) ПЦКЛ, док је концентрација *IL-10* статистички значајно већа у групи касног Т стадијума (Т3/Т4) ПЦКЛ. У односу на присуство регионалних метастаза испитивање је показало статистички значајно нижу концентрацију *IL-12* у групи болесника са радиографски и/или патохистолошки дијагностикованим метастазама на врату. У односу на испитиване субрегионе ларинкса (супраглотис или глотис) утврђено је да у раном стадијуму болести (Т1/Т2) пацијенти са супраглотисним карциномом имају статистички значајно вишу концентрацију цитокина *IL-12*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-13*, *IL-1 $\beta$*  и *IL-6*. У односу на хистолошки градус тумора, резултати студије су показали да су код пацијената са умерено диферентованим ПЦКЛ (*HG2*), статистички значајно више концентрације *IL-10* и *IL-22* у односу на болеснике са добро диферентованим туморима (*HG1*). Истраживање је показало да код здравих испитаника није утврђена разлика у концентрацији испитиваних цитокина у односу на пушење цигарета, а статистички значајне разлике није било ни испитивањем концентрације цитокина пушача оболелих од ПЦКЛ и здравих пушача (контрола група). Међутим статистичка анализа концентрације цитокина оболелих од ПЦКЛ у односу на пушење цигарета, показала је да су код пушача оболелих од ПЦКЛ статистички значајно ниже концентрације цитокина *IL-1 $\beta$*  и *TNF- $\alpha$* , у односу на непушаче оболеле од ПЦКЛ.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања и поређени са литературним подацима из ове области, уз истовремено указивање на велику разноликост резултата истраживања повезаних са темом спроведене докторске дисертације. Коментари добијених резултата су језгровити и врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, а покад и опречних ставова о улози појединих цитокина у настанку и развоју ПЦКЛ. Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и изради дисертације.

На основу предходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Јелене Сотировић под називом „Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Серумске вредности *Th1* цитокина (*IL-2*, *IL-12* и *IFN- $\gamma$* ), *Th2* цитокина (*IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10* и *IL-13*), *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина (*IL-6*, *IL-1 $\beta$*  и *TNF- $\alpha$* ) не разликују се код оболелих од ПЦКЛ у односу на здраве испитанике.
2. Раст примарног ПЦКЛ, односно прогресија ка узнапредовалим *T* стадијумима болести (*T3/T4*), праћен је снижењем серумских концентрација цитокина *IL-12*.
3. Раст примарног ПЦКЛ, односно прогресија ка узнапредовалим *T* стадијумима болести (*T3/T4*), праћен је растом серумских вредности цитокина *IL-10*.
4. Регионална проширеност ПЦКЛ (*N+*) праћена је снижењем серумских концентрација цитокина *IL-12*.
5. У почетним *T* стадијумима болести (*T1/T2*), серумске вредности *IL-12*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-13*, *IL-9* и *IL-1 $\beta$*  повишене су код супраглотисних у односу на глотисне туморе.
6. Концентрације цитокина *IL-10* и *IL-22* повишене су у серуму оболелих од ПЦКЛ са нижим степеном диферентованости тумора (*HG2*) у односу на добро диферентоване туморе (*HG1*).
7. Серумске концентрације проинфламаторних цитокина *IL-1 $\beta$*  и *TNF- $\alpha$*  су ниже код пацијената са ПЦКЛ у групи пушача у односу на непушаче.

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања доприносе бољем разумевању улоге испитиваних цитокина у настанку и развоју планоцелуларног карцинома ларинкса. Цитокини чије су вредности значајно више у одмаклим стадијумима ПЦКЛ (*IL-10* и *IL-22*) могле би

представљати прогностички фактор болести, омогућити тачније стажирање болести, те издвајање групе пацијената који морају бити праћени у краћим временским интервалима. Резултати овог истраживања би могли постати предметом даљих испитивања у правцу антитуморске терапије планоцелуларног карцинома ларинкса адекватним деловањем на ћелије које продукују цитокине. С обзиром да је према резултатима студије *IL-12* најбољи показатељ прогресије ПЦКЛ, овај цитокин би могао представљати мету антитуморске терапије код ове врсте тумора. Циљ будућих студија требао би бити идентификација објективних серумских параметара који би представљали поуздане маркере присуства и прогресије ПЦКЛ.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације су публиковани у међународном часопису, категорије M23.

**Sotirović J**, Perić, A, Vojvodić D, Baletić N, Zaletel I, Stanojević I, Erdoglija M, Milojević M. Serum cytokine profile of laryngeal squamous cell carcinoma patients. *J Laryngol Otol*. 2017 May; 131(5):455-461. doi:10.1017/S0022215117000573 (**M23**)

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Јелене Сотировић под називом „Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним и савременим сазнањима и валидно замишљеној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро и детаљно продискутовани и дају значајан допринос у расветљавању ове још недовољно проучене тематике. Резултати студије.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Јелене Сотировић, под менторством доц. др Александра Перића, представља оригинални научни допринос у разумевању улоге цитокина у настајању и развоју планоцелуларног карцинома ларинкса и указује на сву сложеност интеракције малигног тумора, инфламације, фактора средине и фактора домаћина, али и на ограничења тренутних знања и могућности детекције цитокина у серуму оболелих од ПЦКЛ.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса“, кандидата др Јелене Сотировић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. проф. др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Оториноларингологија*, председник

2. проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета у Београду, за ужу научну област *Имунологија*, члан

3. проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, члан

Крагујевац, 24.05.2017.