

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО	18.07.17		
Оргјед	Број	Прийет	Вредност
05	8881/3-3		

1. 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 05.07.2017. године, одлуком бр. IV-03-689/30, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај експресије туморских маркера на појаву рецидива и стопу петогодишњег преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа“ кандидата др мед. спец. Оливере Лончаревић у следећем саставу:

1. Проф. др Драгана Јовановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник,
2. ВНС прим. др сц. мед. Владимир Ковчин, виши научни сарадник за област медицина, онкологија, при Министарству за просвету, науку и технологију Р. Србије, члан,
3. Проф. др Слободан Милисављевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан,
4. Проф. др Берислав Векић, професор по позиву Медицинског факултета Универзитета у Београду за област Дигестивна хирургија, члан,
5. НС др сц. мед. Немања Ранчић, научни сарадник Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитет Одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Оливере Лончаревић 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 Оливере Лончаревић под називом „Утицај експресије туморских маркера на појаву рецидива и стопу петогодишњег преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа“, урађена под менторством проф. др Марине Петровић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригинално испитивање које се бави утврђивањем утицаја експресије одређених туморских маркера на појаву рецидива и стопу преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа. Основне претпоставке студије биле су да су туморски маркери HER-2, bcl-2, CD-31, p-63 и металопротеиназе 2, 9 и 14 предиктори рецидива неситноћелијског карцинома плућа и да постоји корелација између нивоа експресије ових туморских маркера и појаве рецидива болести и укупног преживљавања ових пацијената.

Карцином плућа је један од најчешћих малигних тумора. Око 80% карцинома плућа јесте неситноћелијски карцином плућа. На основу патохистолошких карактеристика, најчешћи типови неситноћелијског карцинома плућа су сквамозелуларни карцином и аденокарцином. Карцином плућа је водећи узрок смрти широм света међу болесницима са малигним обољењима. Процењено је да је 2012. године било 1.800.000 ново-дијагностикованих пацијената са карциномом плућа, док је 1.590.000 умрло. По утврђеној дијагнози и прецизној процени раширености болести, болесници се класификују у одређене стадијуме болести, коришћењем TNM система, који се односи на величину тумора, захваћености лимфних жлезда и присуству метастаза, чиме се истовремено одређују терапијски поступци, а такође је значајан и за прогнозу болести. За оболеле од неситноћелијског карцинома плућа у раном стадијуму болести (Стадијуми I до IIIA), хирургија је основни терапијски приступ. Одлука за хирушко лечење карцинома плућа заснива се на клиничкој процени стадијума болести и индикована је као први терапијски приступ, под условом да су испуњени стандардни критеријуми у погледу оперативног ризика у односу на планирани обим ресекције.

Очекивано петогодишње преживљавање код радикално оперисаних болесника је 67% у IA клиничком стадијуму, 57% у IB, 55% у IIA, 38,39% у IIB и 23-25% у IIIA клиничком стадијуму. Појава локалног рецидива у првих пет година се јавља код 10% у I

стадијуму, код 12% у II стадијуму и 15% у IIIA стадијуму болести. Појава удаљеног рецидива се јавља код 15% у IA стадијуму, 30% у IB, код 40% у II стадијуму болести и 60% у IIIA стадијуму. Додатна примена адјувантне радио- или хемотерапије након ресекције тумора се раније није примењивала, али од пре пар година, адјувантна терапија представља стандард у лечењу болесника са карциномом плућа у II стадијуму, као и оних са ресектабилним карциномом у IIIA стадијума, јер се значајно поправља време до прогресије болести, као и укупно преживљавање.

Туморски маркери су веома значајни у терапији неситноћелијског карцинома плућа, како у иницијалном стадијуму лечења када се планира терапија, тако и касније јер многи од њих корелирају позитивно или негативно са бољим одговором на терапију и бољим преживљавањем ових пацијената. Маркери за које је показано да могу имати значајан утицај на преживљавање су HER-2, bcl-2, CD-31, p-63 и металопротеиназе 2, 9 и 14.

Ова дисертација представља оригиналну и значајну студију анализе утицаја експресије туморских маркера на појаву рецидива и стопу петогодишњег преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа. Резултати дисертације указују на значајно место туморских маркера у прогнози болести код ових пацијената. Укупно преживљавање је било краће око 550 дана код пацијената са аденокарциномом у поређењу са онима који су имали сквамозелуларни карцином. Укупно преживљавање је било краће код пацијената са аденокарциномом код којих се јавио рецидив болести у поређењу са сквамозелуларним карциномом где се такође јавио рецидив за око 620 дана. Закључено је да је аденокарцином агресивнији карцином у поређењу са сквамозелуларним карциномом јер има краће укупно преживљавање.

Дисертација кандидата Оливере Лончаревић допринела је бољем разумевању значаја експресије одређених туморских маркера за прогнозу укупног преживљавања и појаву рецидива неситноћелијског карцинома плућа након хирушког лечења и примене адјувантне хемотерапије.

Из свега горе наведеног Комисија закључује да је приложена докторска дисертација оригинални допринос у области интерне медицине, пулмологије и онкологије.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*“, „*Scholar google*“, „*Cochrane database of systematic reviews*“ помоћу кључних речи „*Non-Small Cell Lung Cancer*“, „*Lung Cancer*“, „*Overall survival*“, „*Recurrence*“, „*Tumor markers*“, „*HER-2*“, „*bcl-2*“, „*CD-31*“, „*p-63*“, „*Metalloproteinase 2*“, „*Metalloproteinase 9*“, „*Metalloproteinase 14*“, као и одговарајућом претрагом у домаћој бази часописа „*SCIndeks*“, наилази се на ограничен број студија које се баве овом проблематиком. Међутим, прегледом литературе нису пронађене студије које су испитивале утицај HER-2, bcl-2, CD-31, p-63 и металопротеиназе 2, 9 и 14 туморских маркера на стопу рецидива и стопу преживљавања пацијената са неситноћелијским карциномом плућа. Досадашње студије базирале су се на анализи социодемографских и клиничких фактора који утичу на горе поменуте показатеље, тако да је ово веома значајно истраживање за област медицина, односно онкологија и пулмологија.

На основу свега наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Оливере Лончаревић под насловом „**Утицај експресије туморских маркера на појаву рецидива и стопу петогодишњег преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа**“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др мед. Оливера Лончаревић, специјалиста за плућне болести и туберкулозу, рођена је 05.09.1971. год. у Лозници, где је завршила основну школу и гимназију. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2007. године, а специјализацију из пнеумофтизиологије завршила је 2003. на Војномедицинској Академији са одличним успехом. Од тада ради као лекар - специјалиста у Клиници за плућне болести Војномедицинске академије.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, уписала је 2009/10. године, а усмени докторски испит положила је 2013. године са оценом 10. Члан је Европског респираторног удружења. Учествовала је на бројним домаћим и међународним научним скуповима и објавила је више научних радова.

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

Кандидат, Оливера Лончаревић објавила је већи број радова у научним часописима националног и међународног ранга индексираном на SCI листи, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима индексираним на SCI листи из теме доктората:

1. **Lončarević O**, Aćimović S, Vuković J, Stojisavljević M, Marić N, Lončarević S, Petrović M, Milivojević I, Ignjić G, Milić G, Mirilo L, Rančić N. Overall survival of patients with non-small cell lung cancer after surgery treatment. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi:10.2298/VSP161226043L. **M23**
2. Petrović M, Ilić N, **Loncarević O**, Cekerevać I, Lazić Z, Novković L, Cupurdija V, Kostić G. Risk factors for brain metastases in surgically staged IIIA non-small cell lung cancer patients treated with surgery, radiotherapy and chemotherapy. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68(8): 643-9. **M23**
3. **Lončarević O**, Rusović S, Stojisavljević M, Vuković J, Plavec G, Aćimović S, Cvetković G, Petrović M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with bilateral pulmonary vascular malformations: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(10): 956-60. **M23**
4. Vuković J, Plavec G, Aćimović S, Jović M, Stojisavljević M, Trimčev J, Nikolajević S, Skuletić V, **Lončarević O**, Živković V, Zolotarevska L, Cerović S. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(12): 1168-72. **M23**
5. Cvetković G, Plavec G, Tatomirović Ž, Jović M, **Lončarević O**, Trifunović Z, Vuković J, Stojisavljević M, Milić G. Expression of p63 as predictive and prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi:10.2298/VSP160616220C. **M23**

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

Назив докторске дисертације, циљеви и примењена методологија истраживања у складу су са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви, Хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература и Прилог.

Рад садржи 74 табеле, 168 графика и 28 слика.

У поглављу „Литература“ цитиране су 116 библиографске јединице научно-стручних публикација.

У поглављу „Увод“ изложена су кратко и прецизно, досадашња сазнања о епидемиолошкој ситуацији, дијагностици, терапији, појави рецидива након излечења, преживљавању пацијената и патохистолошкој класификацији неситноћелијског карцинома плућа, као и о туморским маркерима као предикторима појаве рецидива болести и преживљавања пацијената са неситноћелијским карциномом плућа.

У поглављу „Циљеви“ и „Хипотезе“ јасно су дефинисани циљеви и хипотезе истраживања.

Циљеви истраживања:

- Анализирати имунохистохемијске налазе исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом неситноћелијског карцинома плућа у односу на експресију туморских маркера: HER-2, bcl-2, CD-31, p-63 и металопроотеиназа 2, 9 и 14
- Испитати корелацију патохистолошких и имунохистохемијских налаза исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом неситноћелијског карцинома плућа
- Испитати стопу петогодишњег преживљавања и време до појаве рецидива болести, као и њихову корелацију са патохистолошким и имунохистохемијским налазом исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом неситноћелијског карцинома плућа
- Анализирати корелацију нивоа експресије испитиваних туморских маркера са појавом рецидива неситноћелијског карцинома плућа и стопом укупног преживљавања ових болесника

Постављене су следеће хипотезе:

- Постоји корелација патохистолошких и имунохистохемијских налаза исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом неситноћелијског карцинома плућа
- Постоји корелација стопе петогодишњег преживљавања, односно времена до појаве рецидива болести, са патохистолошким и имунохистохемијским налазом исечака туморског ткива добијеног радикалном операцијом неситноћелијског карцинома плућа

- Могући предиктори рецидива неситноћелијског карцинома плућа су патохистолошки тип тумора и имунохистохемијски налаз
- Могући предиктори рецидива неситноћелијског карцинома плућа су нивои експресије туморских маркера (HER-2, bcl-2, CD-31, p-63, металопротеиназе 2, 9 и 14)
- Постоји корелација нивоа експресије туморских маркера (HER-2, bcl-2, CD-31, p-63, металопротеиназа) са појавом рецидива неситноћелијског карцинома плућа и укупним преживљавањем пацијената

У поглављу „Материјал и методе“ прецизно је наведена методологија примењена у истраживању. У циљу истраживања спроведена је клиничка опсервациона студија типа серије случаја хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа, на укупно 85 пацијената. Ретроспективна анализа је обухватила све социодемографске, клиничке и патохистолошке налазе, док је проспективно урађена имунохистохемијска анализа и нивои експресије испитиваних туморских маркера из већ постојећег туморског ткива добијеног током операције тумора. Комплетно испитивање је спроведено на Клиници за грудну хирургију, Клиници за пулмологију и у Институту за патологију и судску медицину Војномедицинске академије. Укључени су сви оперисани пацијенти са неситноћелијским карциномом плућа у периоду од 2010. године, који су праћени до краја периода студије након ресекције тумора. Последњи дан праћења пацијената је био 18. новембар 2016. год.

Варијабле које су мерене у студији: Урађена је патохистолошка анализа тумора (хистолошки тип, величина, хистолошки градус, статус ресекционих маргина, присуство лимфоваскуларне и/или перинеуралне туморске инвазије, патолошки TNM стадијум). Хистолошка верификација анализе туморског ткива после операције обухватила је стандардну методу бојења препарата хематоксилин-еозину, поред хистохемијских бојења која су важан елемент одређивања хистолошког типа и градуса болести. За патохистолошку анализу узорци туморског ткива код свих оперисаних болесника су фиксирани у 5% пуферисаном, неутралном формалину и обрађени у V.I.P. Сакура апарату за аутоматску фиксацију, дехидратацију и прожимање ткива, а потом укалупљени у парафин.

За имунопатолошку анализу применило се демаскирање епитопа са микроталасним предтретманом у 0,5 M цитратном пуферу рН 6,0. Имунохистохемијске анализе које су примењене подразумевале су семиквантитативно одређивање на основу

процента имунореактивности и сензитивности у ћелијама тумора и пратећој ћелијској популацији и у строми, везивним влакнима, крвним и лимфним судовима, као и перинеуралној инфилтрацији. Све ово је рађено са дијагностичким и пролиферативним туморским маркерима: HER-2, BCL-2, CD-31, p-63 и металопротеиназама 2, 9 и 14. У имунопатолошкој анализи хирушки ресецираног хуманог материјала применом наведених туморских маркера одређено је семиквантитативно присуство и број туморских ћелија у перитуморском ткиву. Као примарна антитела употребљена су антитела фирме Dako cytometry: Моноклонско мишје антихумано bcl-2 антитело, Моноклонско мишје антихумано CD-31 антитело и поликлонско зечје антихумано HER-антитело, p63 и антитела на металопротеиназе. Додатно градирање степена позитивности за све имунохистохемијске анализе се вршило семиквантитативно на основу процента имунореактивности у оквиру туморских ћелија и то до 30% (+/1), од 30-60% (++)/2), преко 60% (+++/3); Одсуство имунореактивности (-/0) се такође одређивало у складу са наведеним за свако имунохистохемијско бојење.

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, PASW Statistics, верзија 18. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана Хи-квадрат тестом. Све континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, док се за разлике у континуалним варијаблама користитио Студентов t тест за независне или зависне узроке или Ман-Витнијев тест или Вилкоксон тест, у зависности од нормалности расподеле која је проверена на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Корелација између варијабли је испитана уз помоћ Пирсове или Спирманове корелације, а јачина корелације је процењивана на основу Кохенових критеријума: $r > 0,5$ веома јака корелација; $r 0,3-0,49$ средње јака корелација; $r < 0,29$ слаба корелација. Све анализе су процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички. Графичка анализа укупног преживљавања и времена до појаве рецидива болести рађена је уз помоћ Каплан-Мајерове криве, док је статистичка значајност разлике процењена уз помоћ Лог-ранг (Мантел-Кокс) теста.

У поглављу „Резултати“ јасно, прецизно и детаљно изнети су резултати истраживања, приказани у виду табела и графикона. Показано је да је мушки пол чешће заступљен и у групи са аденокарциномом и у групи са сквамозелуларним карциномом. С друге стране, пацијенти са сквамозелуларним карциномом су били значајно старији у

односу на пацијенте са аденокарцином. Жене са сквамoцелуларним карциномом у просеку су биле старије око 10 година у поређењу са пацијенткињама са аденокарциномом. Између иницијалног клиничког и хируршког патохистолошког TNM стадијума нађена је значајна корелација. Стопа рецидива је била значајно већа код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамoцелуларним карциномом. Стопа морталитета је била већа код аденокарцинома у поређењу са сквамoцелуларним карциномом. Укупно преживљавање је било мање код пацијената са рецидивом, а који су имали аденокарцином, у поређењу са сквамoцелуларним карциномом. Укупно преживљавање пацијената на крају периода праћења било је код аденокарцинома краће у односу на оне са сквамoцелуларним карциномом. Време до појаве рецидива је било значајно краће код пацијената са аденокарциномом у односу на пацијенте са сквамoцелуларним карциномом. На основу кумулативне вероватноће преживљавања, мушкарци са аденокарциномом краће преживљавају у односу на мушкарце са сквамoцелуларним карциномом, док ова разлика није показана код женских пацијената. Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од TNM стадијума је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на TNM стадијум, како код аденокарцинома, тако и код сквамoцелуларног карцинома. Између аденокарцинома и сквамoцелуларног карцинома није нађена значајна разлика у дистрибуцији имунохистохемијских, односно туморских маркера; Најчешће је регистрована имунохистохемијска позитивност на BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9 и MMP-2, док је на HER-2 и MMP-14 позитивност била ретка. Туморски маркери су значајан негативни прогностички маркер код свих пацијената, без обзира на патохистолошки подтип тумора; Сви пацијенти са позитивним маркерима су имали краће време до појаве рецидива болести, као и укупно преживљавање; Ово може да се узме у обзир код ових пацијената код доношења одлуке о даљем лечењу након хирушке ресекције, јер би код пацијената који имају позитивне анализирани туморски маркери (BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9, MMP-2, HER-2 и MMP-14) требали да добију адјувантну хемиотерапију, без обзира на TNM клинички стадијум и патохистолошки тип тумора

У поглављу „Дискусија“ детаљно су образложени и упоређени резултати истраживања са доступним савременим подацима из ове области. Резултати истраживања недвосмислено указује на велики значај туморских маркера за прогнозу пацијената са неситноћелијским карциномом плућа.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Оливере Лончаревић, под називом „Утицај

експресије туморских маркера на појаву рецидива и стопу петогодишњег преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Испитивањем утицаја експресије туморских маркера на стопу појаве рецидива и преживљавању пацијената са неситноћелијским карциномом плућа, а на основу података презентованих у поглављу „Резултати“ и анализе у светлу савремених сазнања презентованих у поглављу „Дискусија“, истакнути су закључци овог истраживања:

1. Мушки пол је био чешће заступљен и у групи са аденокарциномом и у групи са сквамозелуларним карциномом, али су у групи са сквамозелуларним карциномом мушкарци били око 25% чешће заступљени у поређењу са аденокарциномом
2. Пацијенти са сквамозелуларним карциномом су били значајно старији у односу на пацијенте са аденокарциномом (медијана 63,56 у односу на 60,03 године)
3. Жене са сквамозелуларним карциномом у просеку су биле старије око 10 година у поређењу са пацијенткињама са аденокарциномом
4. Између иницијалног клиничког и хируршког патохистолошког TNM стадијума нађена је значајна корелација што иде у прилог да иницијална процена пре саме операције може бити коришћена адекватно приликом одабира иницијалне терапије
5. Стопа рецидива је била значајно већа код пацијената са аденокарциномом (68,2%) у односу на пацијенте са сквамозелуларним карциномом (41,5%)
6. Стопа морталитета је била већа код аденокарцинома (43,2%) у поређењу са сквамозелуларним карциномом где је била 19,5%
7. Укупно преживљавање је било мање код пацијената са рецидивом, а који су имали аденокарцином, у поређењу са сквамозелуларним карциномом, за око 620 дана
8. Укупно преживљавање пацијената на крају периода праћења било је код аденокарцинома 56,8%, док је код сквамозелуларног карцинома било 80,5%, односно у просеку пацијенти са аденокарциномом су живели до краја периода

праћења 1304,8 дана (или 3,5 година), а са сквамoцелуларним карциномом 1858,3 дана (или 5,1 година)

9. Време до појаве рецидива је било значајно краће код пацијената са аденокарциномом, где је просечан период до појаве рецидива био 366,50 дана, док је тај период код сквамoцелуларног карцинома био 707,94 дана од тренутка завршетка оперативног лечења ових пацијената
10. На крају периода праћења без рецидива болести било је 31,8% пацијената са аденокарциномом, односно 58,5% са сквамoцелуларним карциномом
11. На основу кумулативне вероватноће преживљавања, мушкарци са аденокарциномом краће преживљавају у односу на мушкарце са сквамoцелуларним карциномом, док ова разлика није показана код женских пацијената, вероватно због малог узорка пацијенткиња
12. Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од TNM стадијума је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на TNM стадијум, како код аденокарцинома, тако и код сквамoцелуларног карцинома
13. Пацијенти који су били у стадијумима IA и IB са аденокарциномом имали су лошије преживљавање у односу на пацијенте са сквамoцелуларним карциномом (за око 720 дана)
14. Код стадијума IIIA је опет лошије преживљавање код пацијената са аденокарциномом, али разлика није статистички значајна
15. Што се тиче стадијума IIA и IIB, није нађена значајна разлика у преживљавању
16. Ако се упореди преживљавање пацијената који су имали дијаметар тумора већи од 30 mm у односу на хистопатолошки тип тумора, онда се види да су пацијенти са аденокарциномом имали краће преживљавање у односу на сквамoцелуларни карцином, а оваква разлика није показана за дијаметар мањи од 30 mm
17. Преживљавање пацијената у односу на хистопатолошки тип тумора зависно од захваћеност лимфних жлезда (N компонента) је показало да не постоји значајна разлика у преживљавању у односу на N стадијум, код оба типа карцинома, стим што је код аденокарцинома преживљавање било лошије у све три категорије (N0, N1 и N2) у односу на сквамoцелуларни карцином
18. Код пацијената са позитивним рубом ресекције, укупно преживљавање је било значајно лошије, без обзира на хистопатолошки тип

19. Пацијенти са позитивном лимфоваскуларном, перинеурално и плеуралном инвазијом и дезмоплазијом су имали лошије преживљавање, без обзира на хистопатолошки тип тумора, док у групи са негативним побројаним параметрима укупно преживљавање је било боље код сквамозелуларног карцинома
20. Пацијенти са нуклеарним градусом 2 и 3 имају краће преживљавање и време до појаве рецидива, и то лошије код аденокарцинома, док код градуса 1 нема значајног преживљавања у односу на тип тумора; Ова разлика није показана код хистолошког градуса
21. Између аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома није нађена значајна разлика у дистрибуцији имунохистохемијских, односно туморских маркера; Најчешће је регистрована имунохистохемијска позитивност на BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9 и MMP-2, док је на HER-2 и MMP-14 позитивност била ретка
22. Туморски маркери су значајан негативни прогностички маркер код свих пацијената са неситноћелијским карциномом плућа, без обзира на патохистолошки подтип тумора; Сви пацијенти са позитивним маркерима су имали краће време до појаве рецидива болести, као и укупно преживљавање; Ово може да се узме у обзир код ових пацијената код доношења одлуке о даљем лечењу након хирушке ресекције, јер би код пацијената који имају позитивне анализирани туморске маркере (BCL-2, CD-31, p-63, MMP-9, MMP-2, HER-2 и MMP-14) требали да добију адјувантну хемиотерапију, без обзира на TNM клинички стадијум и патохистолошки тип тумора
23. С обзиром да је 7. ревизија TNM класификације показала одређене недостатке, што је потврђено и нашим резултатима, нова 8. ревизија би требала да превазиђе ове многобројне недостатке, као и да утврди нове туморске маркере са циљем продужења времена до појаве рецидива и укупног преживљавања пацијената.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром на горе наведено, Комисија оцењује да ова докторска дисертација даје нова и значајна сазнања о утицаја експресије туморских маркера на стопу појаве рецидива и преживљавању пацијената са неситноћелијским карциномом плућа. На основу добијених резултата може се закључити да су туморски маркери веома значајни за прогнозу пацијената са неситноћелијским карциномом плућа и да у наредним

ревизијама TNM система треба укључити ниво експресије туморских маркера као значајну карику током класификације болести.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су једним делом објављени у виду оригиналног рада у часопису од међународног значаја. Планирано је да и преостали резултати овог истраживања буду публиковани у истакнутим часописима од међународног значаја, као и да буду приказани на научним и стручним скуповима у форми усмене презентације.

ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног, Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата Оливере Лончаревић, под називом „Утицај експресије туморских маркера на појаву рецидива и стопу петогодишњег преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа“ сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно постављено, засновано на савременим сазнањима и валидној методологији.

Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Оливере Лончаревић под менторством проф. др Марине Петровић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригинални научни допринос у испитивању значаја нивоа експресије туморских маркера за прогнозу успешности терапије пацијената са неситноћелијским карциномом плућа, односно стопу појаве рецидива и преживљавањем пацијената.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај експресије туморских маркера на појаву рецидива и стопу петогодишњег преживљавања хируршки лечених пацијената са неситноћелијским карциномом плућа“ кандидата Оливере Лончаревић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

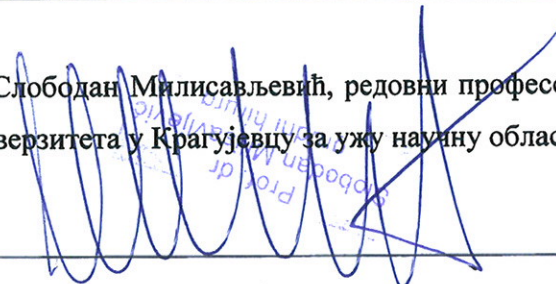
Проф. др Драгана Јовановић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник



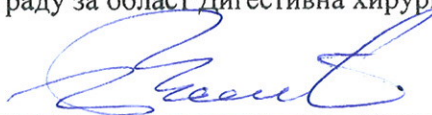
ВНС прим. др сц. мед. Владимир Ковчин, виши научни сарадник за област
медицина, онкологија, при Министарству за просвету, науку и технологију Р.
Србије, члан



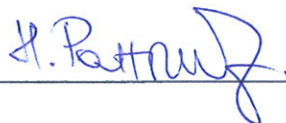
Проф. др Слободан Милисављевић, редовни професор Факултета медицинских
наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



Проф. др Берислав Векић, професор по позиву Медицинског факултета
Универзитета у Београду за област Дигестивна хирургија, члан



НС др сц. мед. Немања Ранчић, научни сарадник Медицинског факултета
Војномедицинске академије, Универзитет Одбране у Београду за ужу научну
област Фармакологија, члан



У Крагујевцу,
јул 2017. год.