

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 25.09.2019.			
Одјел	Број	Предлог	Брзина
05	10	759-1	

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 10.07.2019. године, одлуком бр. IV-03-584/32 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома“, кандидата др Марка Петровића у следећем саставу:

1. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник
2. Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. Проф. др Александра Исаковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска и клиничка биохемија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Марка Петровића 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 Марка Петровића под насловом „Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома“ урађена под менторством проф. др Данице Грујичић, редовног професора Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем утицаја фактора који доводе до настанка псеудопрогресије код пацијената оперисаних од глиобластома као и утицаја псеудопрогресије на преживљавање пацијената и везу са постирадијационом леукоенцефалопатијом. Глиоми су најчешћи примарни тумори мозга код одраслих и представљају више од половине свих тумора мозга. У оквиру глиома, глиобластом је биолошки најагресивнији тип и заступљен је у око 50% у односу на остале глијалне туморе, а такође је тумор са најлошијом прогнозом. Макроскопски глиобластом је изразито хетерогеног изгледа са мултифокалним хеморагијама, цистичним и желатинозним пољима. Хистолошки, глиобластом представља малигну неоплазму са преобладавањем астроцитном диференцијацијом. Ови тумори показују плеоморфну ћелијску популацију у којој се могу наћи мале, слабо диферентоване туморске ћелије као и велике, мултинуклеарне ћелије са мултифокалним некрозама и псеудопалисадним једрима са преовлађујућом митотском активношћу. Пролиферација васкуларних ендотелијалних ћелија, често са гломерулоидном структуром, је такође једна од најбитнијих карактеристика. Псеудопрогресија представља појаву лезије која се пребојава контрастом након хемоирадијације и која се повлачи без промене терапије. Иако је појам псеудопрогресије познат већ дуже време, још није објављена реална инциденца утврђена на великој серији пацијената. Патофизиолошки процеси који су везани за настанак псеудопрогресије још увек нису довољно познати. Постоје индикације да је она део спектра промена изазваних радијацијом које се крећу од субакутних радиографских промена до касне радионекрозе. Претпоставља се да постоје две компоненте псеудопрогресије: васкуларна оштећења и ћелијски ефекти који су везани за третман. Пацијенти са псеудопрогресијом су углавном асимптоматски и овај феномен се уочава само на

серијским снимцима на магнетној резонанци. Ипак, код једног броја пацијената долази до компликација услед пролазног оштећења мијелина. Ове компликације могу да буду у виду погоршања већ постојећих симптома, транзитног когнитивног дефицита, субакутног ромбенефалитиса или синдрома сомноленције. Прецизно дијагностиковање псеудопрогресије и праве туморске прогресије је од изузетне важности у смислу даљег третмана зато што се ове две појаве често лече на потпуно различите начине. У литератури се могу наћи радови који се баве утицајем МГМТ статуса на настанак псеудопрогресије као и утицаја псеудопрогресије на преживљавање пацијената али нису објављени радови који се баве утицајем појединих патохистолошких карактеристика као што су ендотелијална хиперплазија, олигодендроглијална компонета и калцификације на настанак псеудопрогресије као ни радови који описују утицај псеудопрогресије на настанак постирадијационе леукоенцефалопатије. Циљ докторске дисертације је био испитивање да ли поједини фактори као што су метилациони статус и одређене патохистолошке карактеристике глиобластома (калцификације, олигодендроглијална компонента, ендотелијална хиперплазија) могу да укажу на потенцијални развој псеудопрогресије код пацијената који су оперисани због глиобластома и код којих је након операције спроведена зрачна и хемиотерапија као и да ли псеудопрогресија има везе са настанком постирадијационе леукоенцефалопатије. Такође има за циљ да утврди да ли псеудопрогресија утиче на дужину преживљавања пацијената.

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

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline” и „коBSON” помоћу следећих кључних речи: псеудопрогресија, преживљавање, ендотелијална хиперплазија, олигодендроглијална компонента, калцификације, леукоенцефалопатија, мгмт нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Марка Петровића под називом „Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома“, представља резултат оригиналног научног рада.

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

#### А. Кратка биографија кандидата

Др Марко Петровић је рођен 21.03.1984. године у Аранђеловцу, Република Србија. Завршио је Медицинску школу „Сестре Нинковић“ у Крагујевцу и матурирао 2003. године као ђак генерације. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписао 2003. године и дипломирао 17.07.2019. године као студент генерације, са просечном оценом 9.89 (девет и 89/100) не користивши апсолвентски стаж. У току студија био је прималац више стипендија: Министарства просвете, града Крагујевца-Фонд Академик Драгослав Срејовић, „Denise Hale“, Универзитета у Крагујевцу-Фондација за стипендирање и подстицање напредовања најбољих студената, младих научних радника и уметника, Еуробанк ЕФГ школарина која се додељује студентима завршне године државних факултета за остврене изваредне студије током студија, Фонда „Проф. др Илија Росић“ и Министарства омладине и спорта-Фонд млади таленти. У току студија био је демонстратор на предметима Медицинска статистика и информатика и Патолошка физиологија, као и координатор за међународну професионалну размену студената медицине. Четврту годину студија је завршио на Медицинском факултету Универзитета Albert-Szent Gyorgy у Сегедину, Мађарска. Уписао је Академске докторске студије 2009. године а усмени докторски испит је положио 2011. године са оценом 10 (десет). У мају 2011. године је изабран у звање сарадника у настави за ужу научну област Хирургија на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу а у марту 2014. је изабран у звање истраживача сарадника за област медицине Хирургија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од 01.08.2012. године је запослен као клинички лекар у Центру за неурохирургију, Клинички центар Крагујевац. Уписао је специјализацију из Неурохирургије на Медицинском факултету, Универзитета у Београду 08.04.2013. године а специјалистички испит из Неурохирургије је положио са оценом одличан 19.10.2018. године.

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

1. Petrović M, Ilić R, Milićević M, Peulić M, Grujičić D. The influence of endothelial hyperplasia on pseudoprogression development in patients with glioblastoma. *Srp Arh Celok Lek.* 2019. doi: 10.2298/SARH180801027P. **M23**
2. Janićijević Petrović M, Šarenac T, Srećković S, Petrović M, Vulović D, Janićijević K. Evaluation of the patients with Grave's ophthalmopathy after the corticosteroids treatment. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(3):249-52. **M23**
3. Janićijević Petrović M, Šarenac T, Srećković S, Janićijević K, Petrović M, Vulović D. Klinička procena znakova i simptoma Grejvsove oftalmopatije. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(11-12):694-8. **M23**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Марка Петровића садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, изнео познате чињенице везаних за глиобластом и псеудопрогресију. Посебно су образложене чињенице које указују на факторе који доводе до псеудопрогресије као и везу између псеудопрогресије и касних постирадијационих феномена и утицаја псеудопрогресије на преживљавање пацијената.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Ово поглавље реализовано је кроз детаљно објашњење свих примењених метода рада, а које укључују критеријуме за укључивање пацијената у студију, начина добијања узорак тумора, патохистолошку

обраду, методе дијагностиковања псеудопрогресије и постирадијационе леукоенцефалопатије

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани. Приказане су епидемиолошке карактеристике испитиваних група, затим утицај метилације МГМТ промотера, калцификација, олигодендроглијалне комоненте и ендотелијалне хиперплазије на настанак псеудопрогресије. Затим су приказани резултати који показују утицај псеудопрогресије на настанак постирадијационе леукоенцефалопатије и на преживљавање пацијената.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па чак и опречних података о факторима који доприносе настанку псеудопрогресије код пацијенета оперисаних од глиобластома и код којих су спроведене зрачна и хемиотерапија као и о утицају псеудопрогресје на преживљавање пацијената и настанак касних постирадијационих феномена. При томе су наведени ставови из најзначајнијих научних радова поменуте области.

У поглављу Литература су прецизно наведене све референце коришћене у припреми и реализацији докторске дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Марка Петровића под насловом „Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Метилациони статус је повезан са развојем псеудопрогресије код пацијената који су оперисани од глиобластома и код којих је спроведена зрачна и хемиотерапија темозоломидом
2. Присуство калцификација не утиче на развој псеудопрогресије

3. Пацијенти који имају глиобластом са олигодендроглијалном компонентом чешће показују развој псеудопрогресије
4. Псеудопрогресија се чешће јавља код пацијената који у патохистолошком налазу имају описану ендотелијалну хиперплазију
5. Постирадијациона леукоенцефалопатија ће се чешће развити код пацијената који су испољили псеудопрогресију
6. Олигодендроглијална компонентна и ендотелијална хиперплазија имају предикторску вредност за настанак псеудопрогресије
7. Псеудопрогресија не утиче на дужину преживљавања пацијената

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

Из докторске дисертације се закључује да присуство ендотелијалне хиперплазије и олигодендроглијалне компоненте као и метилациони статус имају утицај на настанак псеудопрогресије. На основу ових резултата може се издвојити група пацијената код којих може да се са великом вероватноћом очекује настанак псеудопрогресије што има изузетно велики клинички значај с обзиром да је диференцирање пацијената са псеудопрогресијом и правом прогресијом болести неопходно ради спровођења даљих терапијских поступака.

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

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису, категорије М23.

1. **Petrović M, Ilić R, Milićević M, Peulić M, Grujičić D.** The influence of endothelial hyperplasia on pseudoproggression development in patients with glioblastoma. *Srp Arh Celok Lek.* 2019. doi: 10.2298/SARH180801027P



## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Марка Петровића под називом „Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су јасно приказани, адекватно продискутовани и дају значајан допринос у разумевању испитиваног проблема.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Марка Петровића, која је урађена под менторством проф. др Данице Грујичић, репрезентује оригиналан научни допринос и од великог је научног и клиничког значаја за разумевање патогенезе псеудопрогресије као и њеног утицаја на свакодневно клиничко праћење пацијената који су оперисани због глиобластома.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома“ кандидата др Марка Петровића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

У Крагујевцу, 15.08.2019. године

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. Др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

2. Проф. Др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

3. Проф. Др Александра Исаковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска и клиничка биохемија, члан