



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, бр. IV-03-20/17 од 19.1.2021. године формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана“ кандидата Дејана Рашића у следећем саставу:

1. Доц. др Јасмина Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник;
2. Доц. др Јелена Сотировић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија, члан;
3. Доц. др Бисерка Вукомановић Ђурђевић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хистологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Дејана Рашића 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 Дејана Рашића под називом „Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана“, урађена је под менторством проф. др Александра Перића, ванредног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија. Наведена докторска дисертација представља оригинално истраживање које се бави испитивањем и проценом клиничког и прогностичког значаја експресије матрикс металопротеиназа 2 (ММП-2) и 9 (ММП-9), као потенцијалних биомаркера, у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса, поредећи глотичну и супраглотичну регију ларинкса. Основни разлог за истовремено праћење експресије ММП-2 и ММП-9 је тај, што су ове металопротеиназе сличних карактеристика, али очито различитих улога у процесу развоја и ширења малигне болести. Прегледом доступне литературе, нису нађена клиничка испитивања где је вршена комплетна процена односа експресија између појединих (епителијалних и стромалних) ММП-2 и ММП-9, према субрегиону ларинкса, према клиничкопатолошким карактеристикама планоцелуларног карцинома ларинкса, према присуству перинеуралне и лимфоваскуларне инвазије туморским ћелијама и према стопи петогодишњег преживљавања пацијената.

Бројне студије су се бавиле проценом ММП-2 и ММП-9 имунореактивности ткива карцинома ларинкса. Међутим, у само неколико студија је вршена анализа резултата, упоређујући субрегионе ларинкса. Ово истраживање је показало да се ММП-2 може сматрати потенцијалним маркером биолошког понашања глотичних карцинома, док би ММП-9 могао бити користан биомаркер супраглотичних карцинома. Студија је такође показала, да би одређивање нивоа експресије испитиваних металопротеиназа, била од великог значаја и користи при одабиру модалитета лечења болесника са карциномом ларинкса, а који је круцијалан за исход болести.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским истраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи „larynx“, „squamous cell carcinoma“, „immunohistochemistry“, „matrix metalloproteinases“, „biomarkers“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Дејана Рашића под називом „Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

### **А. Лични подаци**

Др Дејан Рашић је рођен 16. јула 1970. у Београду, где је завршио основну и средњу школу. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 1995. године, а као лекар започео професионалну каријеру у Гарнизонској амбуланти „Београд“ у Топчидеру. Специјализацију из оториноларингологије завршио је 2005. у Војномедицинској академији са одличним успехом. Ради на формацијском месту лекара у одељењу за риноларингологију Клинике за оториноларингологију Војномедицинске академије у Београду. Субспецијализацију из онкологије завршио је септембра 2020. године. Учествовао на већем броју стручних скупова (конгреси, симпозијуми) у земљи и иностранству. Усавршавао се у земљи и иностранству из уже научне области Оториноларингологија. Члан ОРЛ секције Српског лекарског друштва. Удружења ларинголога Србије и Српског удружења онколога главе и врата.

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

Кандидат Дејан Рашић је аутор и коаутор више научних радова у домаћим и међународним часописима и први аутор у раду објављеном у часопису индексираним

на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације (рад под редним бројем 1), чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације:

1. **Rašić D**, Perić A, Vukomanović- Đurđević B, Sotirović J, Baletić N, Milojević M, Pavićević Lj, Dimić A. Clinical significance of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 expression in laryngeal squamous cell carcinoma, DOI: 10.2298/VSP191223015R **M23**
2. Dimić A, Brković B, Erdoglija M, Grgurević U, Sotirović J, **Rašić D**. Endoscopic antrostomy in the treatment of odontogenic maxillary sinusitis – two cases report. *Vojnosanit Pregl.* 2018;75(11):1123–1127. **M23**
3. Perić A, Sotirović J, Baletić N, Kozomara R, Bijelić D, **Rašić D**. Concha bullosa and the nasal middle meatus obstructive syndrome. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(3):255-258. **M23**

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

Сprovedено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађено истраживање се у потпуно поклапају. Циљеви истраживања и примењена методологија из пријаве тезе су реализовани у складу са карактеристикама истраживане популације. Докторска дисертација Дејана Рашића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе срудије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 88 страна и има 38 табела. У поглављу Литература адекватно је цитирано 155 библиографских јединица из иностраних и домаћих научних публикација.

У уводном делу, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, изложио основне анатомске карактеристике ларинкса, као и досадашња сазнања везана за карциноме ларинкса, а која се пре свега односе на њихову поделу, епидемиологију, етиологију, клинички слику, дијагностику и начин лечења, при чему је посебан акценат стављен на планоцелуларни карцином ларинкса. Након тога, описан је значај појединих матрикс металопротеиназа, као и њихова повезаност са развојем и прогресијом болести.

Циљеви и хипотезе истраживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним, приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да одреди ниво експресије испитиваних матрикс металопротеиназа у узорцима ткива карцинома

ларинкса и хроничног ларингитиса. Затим је корелирао добијене вредности испитиваних матрикс металопротеиназа, код болесника са карциномом ларинкса, према клиничкопатолошким карактеристикама тумора (примарна локализација, TNM стадијум, хистолошки градус, перинеурална и лимфоваскуларна инвазија туморским ћелијама, локални и регионални рецидив болести, петогодишње преживљавање). Такође је испитивана повезаност нивоа експресије испитиваних матрикс металопротеиназа са густином лимфоцитне и еозинофилне инфилтрације у субепителијалном слоју узорака ткива карцинома ларинкса.

Материјал и методологија рада су адекватно и прецизно формулисани и презентовани. Истраживање је дизајнирано као проспективна, клиничко опсервациона студија. Истраживачку популацију су чинили пацијенти, којима је први пут верификован карцином ларинкса, односно хронично измењена слузница ларинкса. У студију је било укључено 140 испитаника, подељених у две групе: испитивана (пацијенти са патохистолошки дијагностикованим карциномом ларинкса) и контролна група (пацијенти са патохистолошки дијагностикованим хроничним ларингитисом). Студија је спроведена у Клиници за оториноларингологију Војномедицинске академије, а на основу одобрења Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду. Сви испитаници укључени у истраживање потписали су Образац информисаног пристанка. Патохистолошка анализа препарата је вршена у Институту за патологију и судску медицину исте установе. Имунохистохемијска обрада препарата је спроведена у Институту за патологију Медицинског факултета у Београду. Јасно су дефинисани критеријуми за укључење, односно искључење у истраживање.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро и квалитетно документовани са табелама (укупно 38) и графиконима (укупно 26). Приказ резултата је прегледан и разумљив. Добијени резултати показују да је ниво експресије ММП-2 и ММП-9 виши у ткиву карцинома ларинкса. ММП-2 се може сматрати потенцијалним, прогностичким фактором за пацијенте са супраглотичним карциномом, код којих постоји високи ризик за рецидив и ширење болести, док се ММП-9 може сматрати предиктором за вегетантни туморски раст и присуство лимфоваскуларне инвазије туморским ћелијама код карцинома глотичног субрегиона ларинкса.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе. При томе су

наведени ставови из значајних оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 155 библиографских јединица из стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Дејана Рашића под називом „Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертација**

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Поређећи злоупотребу дувана и захваћени субрегион ларинкса, закључак је да је пушење у високом проценту повезано са карциномом супраглотичне локализације.
2. Карциноми супраглотиса се дијагностикују у вишем стадијуму болести и са већ регионално унапредовалом болешћу.
3. Глотични карциноми се дијагностикују у вишем степену ћелијске диференцијације.
4. У ткиву супраглотичног карцинома, чешћа је перинеурална инвазија туморским ћелијама.
5. Не постоји статистички значајна повезаност између начина туморског раста и субрегиона ларинкса.
6. Нема разлике у стопи петогодишњег преживљавања између пацијената са глотичним и супраглотичним карциномом.
7. Ниво експресије ММП-2 и ММП- 9 је виши у ткиву карцинома ларинкса, него у ткиву хроничног ларингитиса.
8. Нема разлике у нивоу експресије између ММП-2 и ММП-9 у ткиву карцинома ларинкса, нити међусобне разлике у експресији у односу на примарну локализацију тумора.

9. MMP-2 експресија је у корелацији са конзумацијом алкохола, хистолошким градусом, периваскуларном и лимфоваскуларном инвазијом супраглотичних карцинома.

11. MMP-9 је у корелацији са начином туморског раста и лимфоваскуларном инвазијом глотичних карцинома.

12. Нема статистички значајне повезаности између експресије MMP-2 и MMP- 9 и стадијума болести, односно стопе петогодишњег преживљавања пацијената са карциномом ларинкса.

13. Постоји позитивна корелација између густине субепителијалне лимфоцитне инфилтрације у ткиву карцинома ларинкса и нивоа експресије MMP-2. Такође, концентрација лимфоцита је у високом проценту у позитивној корелацији са густином еозинофилне инфилтрације.

14. MMP-2 се може сматрати потенцијалним, прогностичким фактором за пацијенте са супраглотичним карциномом, код којих постоји високи ризик за рецидив и ширење болести.

15. MMP-9 се може сматрати предиктором за вегетантни туморски раст и присуство лимфоваскуларне инвазије туморским ћелијама код карцинома глотичног субрегиона.

## **2.6. Примењивост и корисност резултат у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос у разумевању прогностичких вредности нивоа експресије испитиваних матрикс металопротеиназа. MMP-2 и MMP-9 би се могли сматрати важним прогностичким фактором, код болесника са глотичним, односно супраглотичним карциномом, код којих постоји високи ризик за локорегионалним ширењем болести. Исход онколошког лечења зависи од клиничкопатолошких карактеристика тумора, примарне локализације малигног тумора, стадијума болести у моменту постављања дијагнозе, али и од одабраног модалитета лечења. Откривање поузданог биолошког маркера, који би предвидео биолошко понашање тумора и евентуалну појаву регионалних или удаљених метастаза, био би од непроцењиве користи, нарочито при доношењу одлуке о начину лечења. Добијени резултати истраживања указују на могућност нових

истраживања сличног дизајна. Свеобухватно, добијени резултати могу бити основ за даља истраживања сличног дизајна.

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

Резултати ове докторске дисертације објављени су као оригинални научни рад у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23)

1. **Rašić D**, Perić A, Vukomanović- Đurđević B, Sotirović J, Baletić N, Milojević M, Pavićević Lj, Dimić A. Clinical significance of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 expression in laryngeal squamous cell carcinoma, DOI: 10.2298/VSP191223015R. **M23**

## **ЗАКЉУЧАК**

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Дејана Рашића **„Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана ”** сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата , урађена под менторством Проф.др Александра Перића, ванредног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија представља оригинални научни допринос у испитивању прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 , код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„ Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана ”**, кандидата Дејана Рашића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.



## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Доц. др Јасмина Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија,

председник



---

**Доц. др Јелена Сотировић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске  
академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Оториноларингологија, члан



---

**Доц. др Бисерка Вукомановић Ђурђевић**, доцент Медицинског факултета  
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну

област Хистологија, члан



---