

ПРИМЉЕНО: 24.04.2014.			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
05	667		

UNIVERZITET U PRIŠTINI

MEDICINSKI FAKULTET

NAUČNO NASTAVNOM VEĆU

Na sednici Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, održanoj dana 02.04.2014. godine, u Kosovskoj Mitrovici, određena je Komisija za ocenu urađene doktorske disertacije kandidata dr Ibrahima Preljevića, mr.sci.med., pod nazivom,

**KVANITITATIVNA MORFOMETRIJSKA I IMUNOHISTOHEMIJSKA  
ISTRAŽIVANJA NEOVASKULARIZACIJE KARCINOMA PROSTATE**

u sastavu:

1. Prof. dr Milan Knežević, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, predsednik
2. Doc. dr Milica Mijović, Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, član
3. Prof. dr Nebojša Mitić, Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, član-mentor

Članovi komisije proučili su doktorsku disertaciju i podnose sledeći

**IZVEŠTAJ**

Doktorska disertacija „**KVANITITATIVNA MORFOMETRIJSKA I IMUNOHISTOHEMIJSKA ISTRAŽIVANJA NEOVASKULARIZACIJE KARCINOMA PROSTATE**“, obuhvata sedam poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metodologija istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Rad je prikazan na 121 strani i sadrži 90 priloga (11 tabela, 42 grafikona i 37 slika), kao i 221 citirani navod iz literature sa prilogom liste korišćenih skraćenica.

**UVOD** je napisan na 41 strani. U uvodnom delu autor je izneo spektar morfoloških neneoplastičnih lezija prostate koje mogu diferencijalno dijagnostički da budu problem u distinkciji ovih lezija i karcinoma prostate. Zatim je detaljno obradio značajne prekancerozne lezije prostate, njihove histološke tipove, značaj za nastanak karcinoma prostate i njihovu

udruženost sa njim. Autor je obradio detaljno sve histološke tipove karcinoma prostate, a posebno detaljno je izneo histomorfološke karakteristike adenokarcinoma prostate kao najčešćeg malignog tumora prostate. Obradeni su svi histološki parametri, značajni za dijagnostiku i evoluciju tumora. Posebno je ukazano na njihov prognostički značaj i značaj u praćenju bolesnika sa karcinomom. Takođe, izneti su značajni histopatološki diferencijalno dijagnostički problemi i značajni histološki parametri u diferencijaciji prekanceroznih lezija i karcinoma prostate. Ukazano je na značaj pravovremene dijagnostike prekanceroznih lezija, iz kojih proističu i odgovarajući doktrinarni postupci u daljem praćenju pacijenata sa prekanceroznim lezijama.

Autor je obradio aktuelan i u svakodnevnoj rutinskoj i istraživačkoj praksi korišćen Gleason-ov scoring sistem određivanja histološkog gradusa karcinoma prostate. Uz ovaj histološki grading sistem, prikazao je određivanje patološkog i kliničkog stadijuma karcinoma prostate.

U posebnom poglavlju obrađena je neoangiogeneza (neovaskularizacija), kao značajan faktor rasta i progresije karcinoma. Prikazani su najznačajniji markeri za procenu tumorske angiogeneze, kao i značajni dijagnostički i prognostički molekularni biomarkeri karcinoma prostate. Posebno je ukazano na značaj imunohistohemijskih metoda u određivanju i dokazivanju porekla karcinoma.

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA** jasno su definisani i dati na jednoj strani. Postavljenim ciljevima trebalo je utvrditi moguću povezanost kliničkih i histo-patoloških parametara karcinoma prostate sa nivoom ekspresije vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i mikrovaskularnom gustinom (MVG) definisanom kroz ekspresiju endoglina (CD105), kao i odrediti njihov prognostički značaj. U skladu sa ovim osnovnim ciljevima određeni su konkretni zadaci: ispitivanje nivoa ekspresije VEGF-a u karcinomima prostate, analiza ekspresije endoglina kroz određivanje MVG gustine, određivanje korelacije između ispitivanih markera, određivanje korelacije između ekspresije ispitivanih markera i kliničko-morfoloških parametara (nivo serumskog PSA, stadijum bolesti, volumen ili veličina tumora, nodalni status), određivanje korelacije između ekspresije ispitivanih markera i histo-patoloških parametara kod karcinoma prostate (histološki tip karcinoma, Gleason skor, perineuralna, limfna i vaskularna invazija itd.) i određivanje odnosa ekspresije markera, kliničko-morfoloških faktora i preživljavanja pacijenata sa karcinomom prostate.

**MATERIJAL I METODOLOGIJA** su izloženi na sedam strana. Istraživanje predstavlja retrospektivnu, kliničko-eksperimentalnu studiju. Obuhvatilo je 172 pacijenta, biopsiranih ili operisanih zbog promena u prostati. Pre biopsijske procedure i preoperativno, svim pacijentima urađena je kompletna biohemijska analiza krvi i posebno analiza serumskog novog PSA, ultrazvučni i klinički pregled, na osnovu čega su dobijeni podaci o volumenu, lokalizaciji i palpatornim osobinama tumora.

Nakon biopsije i postoperativno, pacijentima sa karcinomom prostate urađen je CT male karlice, abdomena i grudnog koša, kao i scintigrafija skeleta, u cilju definisanja stadijuma tumorske bolesti. Svi pacijenti su praćeni prve dve godine tromesečno, a zatim kroz šestomesečne kontrole, na kojima su se u slučaju relapsa bolesti ordinirale sekundarne i tercijalne terapije.

Kao metode korišćene su standardna patohistološka analiza sa rutinskim metodom bojenja Hematoksilin-Eozin (H&E) i imunohistohemijski metod.<sup>166,167</sup> Nakon očitavanja patohistoloških i imunohistohemijskih rezultata, izvršena je statistička obrada podataka. Mikroskopska analiza tumora sa ocenom ekspresije markera rađena je na mikroskopu tipa *Carl Zeiss, Axioscop 40*. Preparati sa reprezentativnim poljima slikani su korišćenjem tri mikroskopska uveličanja (x10, x20, x40), pomoću kamere *Canon PC 1089*.

U ovom poglavlju detaljno je prikazana histomorfološka metoda obrade histopatoloških preparata standardnom hematoksilin-eozin (HE) metodom, koja se koristi u rutinskoj histopatološkoj dijagnostici a ujedno je i prvi osnovni postupak za dalja imunohistohemijska istraživanja. Klasična *H&E* metoda, omogućila je mikroskopskim pregledom ne samo postavljanje definitivne dijagnoze, već i određivanje stadijuma bolesti, histološkog tipa i stepena diferencijacije tumora tj. Gleason-ovog skora, mitotskog indeksa, prisustva stromalne mononuklearne reakcije, nekroze i dezmozplazije, postojanja limfne, vaskularne i perineuralne invazije, stanja hirurških resekcionih margina, odsustva ili prisustva drugih patoloških lezija i prekanceroznih stanja u okolini tumora. Patološki stadijum tumorske bolesti definisan je prema preporukama iz 2009. godine, a na osnovu lokalizacije tumora u jednom ili više lobusa (zona), postojanja infiltracije kapsule i ekstraprostatične ekstenzije, kao i statusa semenih kesica i limfnih nodusa.

Za određivanje i praćenje ekspresija VEGF-a i endoglina korišćena je imunohistohemijska metoda istraživanja. Istovremeno, praćeni su odnosi ekspresije ovih markera i različitih kliničkih, morfoloških i drugih prognostičkih faktora.

Promene su klasifikovane na osnovu mikroskopske dijagnoze u dve grupe: prvu grupu (kontrolna grupa) činile su benigne lezije prostate (24 adenostromalne hiperplazije), a drugu, eksperimentalnu, maligni tumori (148 pacijenata sa karcinomom prostate: 104 bioptiranih i 44 operisana pacijenta).

Detaljno je prikazana korišćena imunohistohemijska metodologija za detekciju ekspresije VEGF-a i endoglina. Sva imunohistohemijska bojenja izvedena su uz kontrolu kvaliteta i specifičnosti bojenja, primenom pozitivnih i negativnih kontrola prema propozicijama UK NEQAS-a (*UK National External Quality Assessment for Immunocytochemistry*).

U očitavanju rezultata tkivne ekspresije VEGF-a, korišćen je Allred score, koji podrazumeva zbir bodovanja, gde se procenat ćelija sa eksprimiranim markerom klasifikuje u pet grupa, a intenzitet bojenja u tri grupe. Kombinovanjem zbira ova dva parametra dobijaju se krajnje vrednosti od 0 do 8. Vrednost skora 2 smatra se kao pozitivnost tkiva tj. tumora za određeni marker. U isto vreme notirana je i samo procentualna zastupljenost imunoreaktivnih ćelija.

Imunohistohemijskom analizom ekspresije endoglina (CD105), markera endotelnih ćelija, vršena je procena stepena angiogeneze. Analiza je vršena kvantitativno, brojanjem krvnih sudova u zonama sa njihovom najvećom gustinom ("vruće tačke" engl: „*hot spot areas*"). Korišćene su preporuke koje je dao Weidner o veličini vidnog polja i načinu brojanja. Fokusi najveće gustine krvnih sudova određeni su na malom mikroskopskom uveličanju (x4). Nakon toga, brojanje pojedinačnih krvnih sudova rađeno je na srednjem mikroskopskom uveličanju (x20) što

podrazumeva površinu od 0,739 mm<sup>2</sup>. Srednja vrednost rezultata dobijenih brojanjem u 3 vidna polja bio je konačan rezultat. Nakon dobijenih podataka o broju krvnih sudova za svaki slučaj posebno, izračunata je srednja vrednost 3 očitana polja, a zatim i medijana u odnosu na koju su svi karcinomi svrstani u dve grupe, oni sa niskim stepenom i oni sa visokim stepenom angiogeneze, prema tome da li je broj krvnih sudova manji ili jednak odnosno veći od vrednosti izračunate medijane.

Statistička obrada rezultata izvršena je pomoću komercijalnog programskog paketa SRSS (verzija 15.0, SRSS Inc., Chicago, IL). U analizi dobijenih rezultata najpre je korišćena deskriptivna statistika za opis opštih karakteristika uzorka: apsolutni brojevi i proporcije (frekvencije, procenti), mere centralne tendencije (aritmetičke sredine) i mere varijabiliteta (standardna devijacija). Normalnost raspodele evaluirana je Kolmogorov-Smirnov-im testom. Za poređenje srednjih vrednosti promenljive dveju populacija korišćen je nezavisni T test, Kruskal-Wallis-ov i Mann-Whitney-jev test. Za poređenje srednjih vrednosti promenljive više populacija korišćena je Analiza varijansi. Ispitivanje zavisnosti dve opisne promenljive realizovano je pomoću Hi-kvadrat testa i Fisher-ovog testa. Zavisnost dve numeričke promenljive ispitivana je pomoću Pearson-ovog i Spearman-ovog koeficijenta korelacije. Ispitivanje uticaja više promenljivih na binarnu promenljivu urađeno je pomoću multivarijantne binarne logističke regresije. Mogućnost da neka promenljiva bude marker ispitivana je pomoću ROC krive, pri čemu su, za pogodno utvrđen "cut-off", određivani senzitivnost i specifičnost. Određivanjem senzitivnosti i specifičnosti testa za pojedine onkogene dat je nivo pouzdanosti ovih analiza. Procena funkcije preživljavanja je vršena metodom Kaplan-Meier-a, a Log-rank test je korišćen za poređenje skala (*curve*). Vrednosti  $p < 0,05$  smatrane su statistički značajnim.

**REZULTATI ISTRAŽIVANJA** prikazani su na četrdeset i dve strane tekstualno, kao i na 5 tabela, 42 grafikona, ilustrovani sa 32 mikroskopske slike. Prikaz rezultata izložen je sistematski. Rezultati su prikazani veoma pregledno korišćenjem grafikona, tabela i mikroskopskih slika. U studiji je određivana i praćena ekspresija VEGF-a i endoglina. Istovremeno, praćeni su odnosi između ekspresije ovih markera i različitih kliničkih, morfoloških i drugih prognostičkih faktora. Promene su klasifikovane na osnovu mikroskopske dijagnoze u dve grupe: prvu grupu su činile benigne lezije prostate (adenostromalna hiperplazija), i to je bila kontrolna grupa istraživanja (24 benigne promene), a drugu, eksperimentalnu, činili su maligni tumori (148 pacijenata sa karcinomom prostate, 104 bioptiranih i 44 operisana bolesnika). Obrada rezultata urađene je u odnosu na dve grupe pacijenata: grupa bioptiranih i grupa operisanih pacijenata.

U prvom delu, prikazani su rezultati vezani za grupu bioptiranih pacijenata. Na osnovu vrednosti Gleason skora pacijenti su grupisani u tri kategorije: grupu sa niskim zbirom do 5, grupu sa umereno visokim Gleason skorom (6 i 7) i grupu pacijenata sa visokim skorom preko 7. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u srednjim vrednostima između tri kategorije u koje su pacijenti grupisani na osnovu Gleason score-a i MVG. Analiza podataka o MVG i prisustvu metastaza pokazuje da postoji statistički značajna zavisnost između ova dva parametra. Definisanjem odnosa između stadijuma bolesti i MVG, dobijeni rezultat pokazuje da postoji statistički značajna razlika u MVG u zavisnosti od stadijuma. Upoređivanje MVG i procentualno izražene ekspresije VEGF-a, utvrđeno je da postoji statistički značajna, pozitivna, jaka korelacija između ovih parametara. Rezultat analize ukazuje da je ekspresija VEGF-a statistički značajno zavisi i od stadijuma bolesti, odnosno što je veći stadijum veća je i ekspresija VEGF-a. Klinički

je praćeno ukupno 100 pacijenata u periodu od 36 meseci. Nakon perioda od 36 meseci progresija bolesti je zabeležena kod 60 pacijenata tj. kod 60%. Autor je analizirao razlike u preživljavanju u odnosu na medijanu MVG (nizak stepen vs. visok stepen). Pokazao je da postoji značajna razlika između ove dve grupe pacijenata. Naime, u grupi pacijenata kod kojih je postojao nizak stepen neoangiogeneze progresija bolesti je zabeležena kod 38,89% (14/36), a u drugoj grupi, visokog stepena neoangiogeneze, progresija je zabeležena kod 90% (36/40) bolesnika.

U grupi operisanih pacijenata, analiza nivoa PSA i ekspresije VEGF-a pokazala je da postoji jaka, pozitivna korelacija između ova dva parametra. Poređenjem korelacije između MVG i vrednosti serumskog PSA, pokazano je da postoji pozitivna, jaka, statistički značajna korelacija. U uporednoj analizi MVG u odnosu na stadijum, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ekspresiji CD105 u zavisnosti od stadijuma. Analiza korelacije između MVG i veličine tumora pokazala je da postoji jaka, pozitivna korelacija između ovih parametara. Kako su pacijenti klasifikovani na osnovu Gleason skora u tri grupe, u analizi MVG između pomenutih grupa, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u MVG između ovih grupa. Autor je u upoređivanju korelacije između MVG i procentualne ekspresije VEGF-a, utvrdio da postoji jaka, pozitivna korelacija između ovih parametara. Podaci o nivou PSA i ekspresiji VEGF-a, pokazali su da postoji jaka, pozitivna korelacija između ova dva parametra. Podaci o nivou PSA i ekspresiji VEGF-a, pokazali su da postoji jaka, pozitivna korelacija između ova dva parametra. Analizom je pokazano da postoji statistički značajna razlika u ekspresiji VEGF-a, u zavisnosti od kategorija u koje su pacijenti grupisani na osnovu Gleason score-a.

U završnom delu rezultata autor je uradio uporednu analizu svih napred pomenutih parametara između grupe bioptiranih i grupe operisanih pacijenata. Ovom analizom su pokazani kompatibilni, slični i identični rezultati u obe analizirane grupe u odnosu na poređene parametre.

**DISKUSIJA** je napisana na 18 strana i sadrži sveobuhvatnu i detaljnu analizu i poređenje dobijenih rezultata sa rezultatima aktuelne i savremene literature.

U početnom delu diskusije na osnovu podataka iz literature iznosi se značaj prognostičkih faktora kao indikatora biološke agresivnosti tumora, a mogu se koristiti za predikciju toka i ishoda bolesti. Zato je kod karcinoma prostate fokus u istraživanja usmeren ka prognostičkim faktorima kao što su: vrednost inicijalnog serumskog PSA, Gleason-ov skor ili histološki gradus, stadijum bolesti, status hirurških margina, DNK-ploidija, volumen tumora u iglenoj biopsiji ili radikalnoj prostatektomiji, histološki tip, mikrovaskularna gustina, genetski i neuroendokrini markeri, proliferacioni i apoptotski markeri, status androgenih receptora, perineuralna, limfna i vaskularna invazija.

Gleason-ov skor je moćan prognostički faktor, a oznaćava modifikovani histološki gradus. Osim prognostičkog znaćaja, bitan je i za predviđanje rizika nakon prostatektomije ili radioterapije. Na osnovu vrednosti skora pacijenti se grupišu u zonu niskog rizika (skor od 2-4), visokog stepena rizika (skor od 8-10) i intermedijarnu grupu srednjeg i ne baš potpuno predvidljivog rizika (skor 5-7). Najlošiju prognozu imaju pacijenti sa Gleason-ovim skorom od 8-10, a najbolju sa vrednošću skora od 2-4. Najznaćajnije korelacije prisutne su između visokog Gleasonovog skora, ukupnog preživljavanja i stadijuma bolesti. U ispitivanoj populaciji, u analiziranom bioptičkom materijalu najzastupljenija vrednost Gleason-ovog skora je 7 u 40,4% slućajeva, dok

je na operativnom materijalu najzastupljeniji Gleason-ov skor 6 i to kod 41% obolelih, sa statistički značajnom razlikom u vrednostima skora između ove dve ispitivane populacije. Takođe, u obe ispitivane grupe postoji statistički značajna pozitivna korelacija između Gleason-ovog skora i mikrovaskularne gustine odnosno ekspresije VEGF-a.

Brojna istraživanja su proučavala značaj neoangiogeneze u karcinomima prostate. Neke od tih studija ukazuju na povezanost stadijuma bolesti i Gleason-ovog skora sa angiogenezom, pri čemu je vaskularna gustina određivana korišćenjem pan-endotelijalnih markera, kao što su von Willebrand-ov faktor (*factor VIII-related antigen*), VEGF, CD31 ili CD34.

VEGF je moćni angiogenetski faktor rasta koji stimuliše proliferaciju endotelnih ćelija i povećava permeabilitet mikrovaskulature, a brojni rezultati istraživanja ukazuju na korelaciju između ekspresije VEGF-a i vaskularne gustine. Veći broj sprovedenih istraživanja ukazuje da je mikrovaskularna gustina (MVG) značajno veća u primarnim tumorima kod pacijenata sa metastatskom bolešću nego kod onih bez metastaza. Takođe, rezultati ukazuju i na vezu između Gleason skora i mikrovaskularne gustine, a vrednosti oba parametra u biopsijskom materijalu su u pozitivnoj korelaciji sa ekstraprostatičnom ekstenzijom i mogu biti snažni prediktori operabilnosti. Dobijeni rezultati zavise od vrste markera kojim se obeležavaju vaskularne strukture; Wikstrom sa saradnicima je pokazao da je MVG u karcinomima prostate definisana korišćenjem endogлина nalazi u značajnoj korelaciji sa preživljavanjem, postojanjem udaljenih i nodusnih metastaza, stadijumom bolesti i Gleason-ovim skorom.<sup>214</sup> Multivarijanske analize ukazuju da ovako izmerena MVG značajno utiče na preživljavanje, nezavisno od drugih prognostičkih markera, što implicira zaključak da je angiogeneza ključan faktor u metastatskom procesu i progresiji karcinoma prostate. Rezultati autora su saglasni sa zaključcima Wikstroma; MVG izmerena preko ekspresije endogлина je u korelaciji sa PSA, Gleason-ovim skorom, prisustvom limfne invazije i stadijumom bolesti.

U literaturi još uvek ne postoji konsenzus koji marker mikrovaskulature je najpodesniji za ovakvu vrstu istraživanja. Za sada je poznato da je osnovni nedostatak CD34, CD31 i faktora VIII markiranje normalnih krvnih sudova. Endoglin (CD105) kao površinsko-ćelijski receptor za transformišući faktor rasta, eksprimira se samo u proliferišućim endotelnim ćelijama u okviru tumorske neoangiogeneze. U ovom istraživanju, endoglin je prisutan u svim slučajevima, i zaista intenzivno markira intratumorske i peritumorske krvne sudove, dok je njegova ekspresija slaba ili ne postoji u neneoplastičnom tkivu. Dalje, endoglin ne reaguje sa stromalnim i zapaljenskim ćelijama, što olakšava očitavanje rezultata. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa izveštajima drugih autora, što mu redukujući broj lažno negativnih nalaza daje ogromnu prednost u odnosu na druge pan-endotelijalne markere. Takođe, pregledom literature i rezultata studija koje su se bavile poređenjem različitih panendotelijalnih markera, uglavnom se dobijaju podaci koji ukazuju na znatno jaču korelaciju endoglinom izmerenu MVG sa kliničko-prognostičkim parametrima. Rast malignog tumora i njegov metastatski potencijal prvenstveno zavise od indukcije angiogeneze, koja je posredovana brojnim angiogenetskim faktorima rasta. Jedan od najmoćnijih među njima je vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). VEGF je visoko specifičan i selektivan mitogen za vaskularni endotel. Indukuje proliferaciju i migraciju endotelnih ćelija in vitro, uz inhibiranje apoptoze. Rezultati istraživanja pokazuju da je VEGF u statistički značajnoj korelaciji sa vrednošću serumskog PSA, Gleason-ovim skorom, limfatičnom invazijom, stadijumom bolesti i vremenom do pojave prvog relapse bolesti. Ovakav nalaz sugeriše da je

VEGF značajan faktor u pokretanju i održavanju tumorske angiogeneze u prostatičnim karcinomima. Istovremeno ekspresija VEGF-a je u snažnoj pozitivnoj korelaciji sa ekspresijom endoglina tj. MVG, što je ranije već prezentovano brojnim istraživanjima na malignim tumorima drugih lokalizacija. Pored činjenice da je u ovom istraživanju, prosečna vrednost ekspresije VEGF-a kod ispitivanih operativno lečenih karcinoma bila 44% a kod bioptiranih uzoraka 64%, važna je i činjenica da je ta ekspresija u značajnoj, snažnoj pozitivnoj korelaciji sa MVG. Ovo potvrđuje ulogu VEGF-a u formiranju mikrovaskulature, verovatno preko podsticanja proliferacije i migracije endotelnih ćelija, mada se ne isključuje ni uticaj na ulazak tumorskih ćelija u cirkulaciju povećanjem permeabiliteta novostvorenih krvnih sudova. Ogroman broj istraživanja bavio se uticajem ekspresije VEGF-a na druge kliničke parametre. Objavljeni rezultati su delom oprečni, i kreću se od nalaza da je ekspresija VEGF-a nezavisan prognostički faktor u predikciji prognoze, do ne postojanja nikakvih statistički značajnih veza.

VEGF pozitivnost i MVG izmerena preko ekspresije endoglina, obećavajući su prognostički markeri karcinome prostate i verovatno će u budućnosti postati standard za selekciju pacijenata visokog stepena rizika za razvoj metastatske bolesti. U isto vreme, nađena je značajna korelacija sa preživljavanjem i drugim prognostičkim parametrima, prvenstveno Gleason-ovim skorom i stadijumom bolesti, što ukazuje na neophodnost daljih istraživanja, prvenstveno u smeru mogućnosti otkrivanja novih modaliteta antiangiogenezne terapije.

Analizom dobijenih rezultata može se reći da su rezultati koji su dobijeni ovim istraživanjem saglasni sa nalazima većine autora koji su se bavili ovom problematikom.

**ZAKLJUČCI** su izneti precizno i detaljno na jednoj strani i u njima je dat jasan odgovor na pitanja postavljena u ciljevima istraživanja. Pokazano je da postoji pozitivna korelacija između MVG i ekspresija VEGF-a sa serumskim nivoom PSA, volumenom prostate odnosno veličinom tumora i Gleason-ovim skorom. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ekspresije VEGF-a i MVG i prisustva limfne invazije, stadijuma bolesti i prisustva metastatskih depozita. Takođe, prisutna je statistički značajna pozitivna korelacija između ekspresije VEGF-a i MVG. Nakon kliničkog praćenja od 36 meseci, dokazano je da je stepen neoangiogeneze, odnosno MVG, statistički značajno uticao na progresiju bolesti, tj. kod bioptiranih pacijenata sa niskim stepenom neoangiogeneze (MVG), progresija bolesti zabeležena je u 38,89% slučajeva, a kod bioptiranih pacijenata sa visokim stepenom neoangiogeneze (MVG) u 90%.

**LITERATURA** je predstavljena na osamnaest strana sa ukupno 221 referencom. Literaturni podaci su savremeni i odnose se na sve značajne aspekte neovaskularizacije karcinoma prostate. Kandidat je pokazao kritičku sposobnost analiziranja i poređenja vlastitih rezultata sa navodima iz literature.

## MIŠLJENJE I PREDLOG

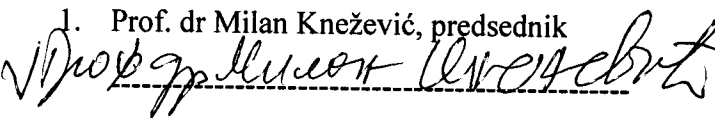
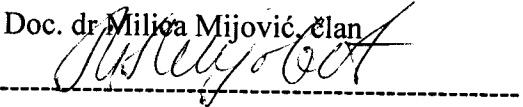

Doktorska disertacija kandidata dr Ibrahima Preljevića, mr.sci. med., predstavlja originalni naučni doprinos. Rezultati ovog rada dokazali su značajnu povezanost stepena neovaskularizacije i histopatoloških karakteristika karcinoma prostate koje značajno utiču na prognozu, tok i praćenje bolesti. Procena neovaskularizacije karcinoma prostate zaslužuje značajno mesto u kliničkoj primeni, a ujedno ukazuje na neophodnost daljih istraživanja, prvenstveno u smeru mogućnosti otkrivanja novih modaliteta antiangiogenezne terapije.

Na osnovu svega iznetog Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici da prihvati izveštaj komisije o urađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom,

### **KVANITITATIVNA MORFOMETRIJSKA I IMUNOHISTOHEMIJSKA ISTRAŽIVANJA NEOVASKULARIZACIJE KARCINOMA PROSTATE**

i uputi Stručnom veću za medicinske nauke Univerziteta u Prištini.

Članovi komisije:

1. Prof. dr Milan Knežević, predsednik  
  
-----
2. Doc. dr Milica Mijović, član  
  
-----
3. Prof. dr Nebojša Mitić, član-mentor  
  
-----