

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018., br 5940/16-NS, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Analiza kliničkih manifestacija i prognostičkih faktora timoma“**

kandidata dr Natalije Samardžić, zaposlene u Klinici za pulmologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor teze je Prof. dr Dragana Jovanović, redovni profesor katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i komentor Prof. dr Ljiljana Marković-Denić, redovni profesor katedre Epidemiologije Medicinskog fakulteta univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Violeta Vučinić Mihailović, redovni profesor katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Ljudmila Nagorni-Obradović, redovni profesor katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Sanja Šarac, docent katedre Interne medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta Odbrane u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Natalije Samardžić napisana je na ukupno 150 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 28 tabela, 17 grafikona i 3 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je data klasifikacija tumora medijastinuma, definisani su timomi, objašnjene njihove osnovne demografske i kliničke karakteristike, dijagnostički pristup, patohistološka i TNM

stejdžing klasifikacija, terapijski pristup u lečenju timoma. Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za ekspresiju i genomsko grupisanje tumora timusa, njihov prediktivni značaj kao prognostičkog faktora preživljavanja.

**Ciljevi rada** su precizno definisani.

1. Sagledavanje osnovnih demografskih karakteristika bolesnika sa timomima (uzrast, pol i pušački status).
2. Uočavanje profila kliničke slike i radiografske prezentacije obolelih.
3. Utvrđivanje uticaja prisustva mutacija u genima na patogenezu i kliničko ispoljavanje timoma.
4. Sagledavanje pojave relapsa bolesti i dužine preživljavanja obolelih i uticaja navedenih parametara na ove ishode.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji kojom je analizirano 62 bolesnika sa patohistološki verifikovanim timomom u Institutu za plućne bolesti I Tuberkulozu, potom Klinici za plućne bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od januara 1993. do kraja 2013. godine. Popunjavani su upitnici koji su podrazumevali podatke iz istorije bolesti, fizički pregled bolesnika, radiografije i/ili kompjuterizovane tomografije grudnog koša, operativne liste i/ili patohistološke nalaze biopsija. Analizirani su demografske karakteristike, klinička slika, terapijski aspekti, preživljavanje i pojava relapsa bolesti. Timomi su klasifikovani prema patohistološkoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije i stažirani prema Masaoka-Koga sistemu. Za gensku obradu podataka operativnog materijala ili FNA biopsiranih preparata korišćen je: *TruSeq Amplicon - Cancer Panel priprema biblioteke i reakcija sekvenciranja*. Dobijeni rezultati su kodirani, uneti u bazu podataka i analizirana je statistička povezanost pojedinih varijabli: demografskih, kliničkih, radiografskih karakteristika timoma, primenjenih terapijskih režima i njihov uticaj na dužinu preživljavanja bolesnika, tj utvrđivanje faktora koji utiču na pojavu relapsa bolesti, kao prognostičkih faktora. Svi upitnici su šifrirani, podaci o obeležjima kodirani, napravljena je baza podataka u excel programu i izvršena kompjuterska obrada odgovarajućim statističkim tehnikama. Korišćen je softverski paket "SPSS 20.0 (IBM corp.)". Korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele. Za analizu povezanosti korišćena je Pirsonova korelaciona analiza. Preživljavanje je ispitivano pomoću Kaplan-Majerove krive preživljavanja i Log rank testom. Za multivarijantnu analizu korišćena je Koksova regresiona analiza. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Konstatuje se da je statistički značajna razlika u preživljavanju konstatovana u žena, pacijenata koji su imali solitarni tumor, neinvazivni timom, I stadijum bolesti i bolesnici kojima je sprovedena operacija. Dimenzija tumora je bila blizu granice konvencionalnog nivoa značajnosti. Na osnovu analiziranih rezultata i uvidom u dostupne podatke iz literature, izvedeni su zaključci, od kojih su najvažniji da rana detekcija/dijagnostikovanje bolesti sa pravovremeno sprovedenim adekvatnim lečenjem, produžava vreme preživljavanja ovih bolesnika. Time će se preduprediti ili produžiti vreme do relapsa bolesti, povećaće broj izlečenih bolesnika. Ekspresija i genomsko grupisanje tumora timusa dokazuje da podela ovih tumora prema SZO klasifikaciji pokazuje i posebno molekularno ispoljavanje koje odvaja timusne karcinome i B3 timome od A, B1 i B2 tipova timoma, a konstatuje se i da B2 timomi imaju prevashodno biološki aktivne limfocite, što ih odvaja od ostalih timusnih tumora koji su prevashodno epitelijalni. Takodje, molekularna komparacija timusnih carcinoma i skvamoznih carcinoma pluća pokazuje da su i ova dva entiteta različita. Uticaj genskih mutacija na patogenezu bolesti, preživljavanje i pojavu relapsa, treba da budu predmet daljih istraživanja, a sa osnovnim ciljem da se donesu značajni zaključci koji bi doprineli boljem shvatanju bolesti i dali doprinos daljem lečenju obolelih. Obzirom na retkost bolesti, potrebno je ispitivanje sprovesti u zemljama regiona, tj Balkana i šire, Južne Evrope, kao multicentrična studija, i na taj način se saznanja objedine.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 198 reference.

### **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U studiju su bile uključene 34 (54,8%) žene i 28 (45,2%) muškaraca, u odnosu 1.2:1, sa prosečnom starosnom dobi  $55,7 \pm 13,0$  godina (u rasponu od 21 do 75 godina).

Najveći broj pacijenata je bio u sedmoj deceniji života, 20 (32,3%), a slede ih po brojnosti pacijenti u šestoj deceniji, 17(27,4%).

Klinička prezentacija timoma je bila raznovrsna.

Gotovo trećina pacijenata je bila asimptomatska.

Dominantan je bio kašalj, u više od 1/3 pacijenata, potom praćen malaksalošću i bolom u grudnom košu, podjednako u 35,5% pacijenata.

Polineuropatija kao paraneoplastički sindrom je bio prisutan kod samo 1 pacijenta, dok je myasthenia gravis bila zastupljena u oko 10% pacijenata, od kojih je više bilo ženskog pola u oko 3/5 slučajeva.

Dužina trajanja simptoma do postavljanja dijagnoze je varirala od mesec dana do preko godinu dana. Kod oko polovine pacijenata simptomi su trajali oko 6 meseci, dok su mesec i više od godinu dana trajali kod približno istog broja pacijenata, kod oko 1/4 pacijenata.

Komorbiditet je registrovan u gotovo polovine pacijenata, uglavnom u žena (70%). Najčešća je bila arterijska hipertenzija kod 2/5 pacijenata. Ostale bolesti (struma tiroidne žlezde, bronhiektazije, angina pectoris i srčane aritmije) su bile redje zastupljene ili u pojedinačnim slučajevima (degenerativne bolesti kičmenog stuba i hronični alkoholizam).

Sekundarni maligniteti su konstatovani u nešto više od 1/10 pacijenta, i svi su prethodno lečeni radikalnim operativnim pristupima, bez rest/recidiva tumora na redovnim kontrolama.

Paraneoplastički sindrom je konstatovan kod oko 1/7 pacijenata, od kojih je najzastupljenije bilo prisustvo miastenije gravis u oko 9/10 pacijenata, a jedan pacijent je imao polineuropatiju.

Solitarna promena je bila najčešći radiografski nalaz kod naših pacijenata, u oko 3/5 slučajeva, i svi su bili lokalizovani u prednjem medijastinumu, dok su atipične prezentacije i metastatski procesi bili redje zastupljeni.

Masivni tumori, veći od 5 cm, verifikovani radiografskim nalazima i/ili pri operaciji, su bili najzastupljeniji, u 3/5 pacijenata.

Neinvazivni timomi su bili najčešći, u nešto više od polovine pacijenata.

Većina pacijenata je bila u I stadijumu bolesti, u gotovo polovine slučajeva.

Patohistološke analize (PH) pokazuju da je B1 tip bio najčešći, u 1/3 pacijenata, koji je po učestalosti praćen tipom A i AB, i koji su podjednako bili zastupljeni, u po 1/4 slučajeva, potom B3 i B2 tip.

Dijagnoza sa PH verifikacijom procesa je u najvećem broju slučajeva postavljena tokom samog operativnog pristupa, u oko 9/10 slučajeva, a kod ostalih pacijenata dijagnoza je postavljena korišćenjem invazivnih dijagnostičkih procedura i to perkutanom biopsijom tumorske promene /fine needle aspiration biopsy (FNAB)/ kod svih pacijenata osim kod jednog kome je uradjena medijastinotomija sa biopsijom tumora.

Većina pacijenata je operisana (9/10). Radikalna operacija (RO) je sprovedena u značajno većem broju slučajeva u odnosu na inkompletnu, parcijalnu resekciju (paliativna operacija), u 9/10 pacijenata.

Terapijski modaliteti koji su bili primenjeni kod neoperisanih bolesnika podrazumevali su primenu hemioterapije (HT), radioterapije (RT) i suportivne terapije (Best supportive care ~ BSC), podjednako zastupljeno u po dva pacijenta (3,2%), izuzev BSC koja je primenjena u 3 pacijenta (4,8%).

Smrtni ishod je konstatovan kod 2/5 pacijenata, od kojih je 1/10 umrla u prvoj nedelji nakon sprovedene operacije zbog posledica komplikacije sprovedene operacije.

Medijana ukupnog preživljavanja u pacijenata sa timomom bila je 204 meseci.

1-, 2-, 5- i 10-to godišnje stope preživljavanja bile su 85,2, 75,3, 69,9 i 62,8%, istim redosledom, a 1- i 10-to godišnje preživljavanje je bilo najbolje kod pacijenata u I stadijumu bolesti, sa AB patohistološkim tipom, praćen odmah potom i tipom A po učestalosti.

Kod pacijenata koji su operisani, 1-, 5- i 10-to godišnje stope preživljavanja bile su 85,5, 75,7 i 67,8%, a kod onih koji nisu bili operisani, 1- no godišnje preživljavanje bilo je u 83% slučajeva, sa 10-to godišnjim preživljavanjem konstatovanim kod jednog pacijenta (12.5%).

Statistički značajno duže preživljavanje je uočeno kod žena, 240 meseci, u poredjenju sa muškarcima.

Nije dokazana statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na starosnu dob, ali se duže preživljavanje uočava kod pacijenata mlađih od 55 godina.

Statistički značajno, više od dvostruko dužeg preživljavanja je uočeno kod žena.

Nije uočena statistički značajna razlika u preživljavanju kod pušača u odnosu na nepušače.

Prisustvo mijastenije gravis (MG) nije imalo statističkog značaja u preživljavanju, ali pacijenti bez MG su imali bolje preživljavanje u odnosu na one koji su imali MG.

Pacijenti koji su imali solitarni tumor u grudnom košu su živeli duže u odnosu na pacijente koji su imali atipičnu radiografsku prezentaciju timoma, a takodje i u odnosu na one koji su imali metastatsku bolest.

Blizu konvencionalnog nivoa statističke značajnosti u preživljavanju su imali pacijenti koji nisu imali masivnu tumorsku promenu, tj promenu manju od 5 cm.

Pacijenti sa neinvazivnim timomom su imali statistički značajno bolje preživljavanje u odnosu na one koji su imali invaziju u masno tkivo ili metastatsku bolest.

Najduže preživljavanje su imali pacijenti u I stadijumu bolesti, poredjenjem sa bolesnicima u II, III i IV stadijumu bolesti.

Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju u odnosu na patohistološki tip timoma, mada je duže preživljavanje registrovano kod pacijenata sa timomom tip B.

Statistički značajna razlika u preživljavanju je bila kod pacijenata koji su bili operisani, ali nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na to da li je operacija bila radikalna ili palijativna, međjutim, uočava se da je preživljavanje duže kod radikalno operisanih pacijenata.

Medju radikalno operisanim pacijentima relaps bolesti je imalo 16,0% pacijenata, samo jedna pacijentkinja, kojoj je relaps bolesti konstatovan nakon godinu dana, je živa. Kod ostalih pacijenata, relaps bolesti je evidentiran nakon 6 meseci kod polovine slučajeva, dvoje od njih su bili u III stadijumu, oboje tip B1, svi su bili pušači osim jednog pacijenta, sa 1-no godišnjom preživljavanjem uprkos sprovedenog lečenja primenom HT i RT nakon relapsa bolesti. Jedan pacijent je imao relaps bolesti nakon godinu dana, pušač sa preoperativnim II stadijumom bolesti B3 timoma. Kod dva pacijenta, relaps bolesti je nastupio posle 5 godina, jedan pacijent je bio pušač, sa preoperativnim III stadijumom B3 timoma, i 10-to godišnjim preživljavanjem, a drugi pacijent nepušač, inicijalno u II stadijumu timoma A tipa, nepušač sa 5-to godišnjim preživljavanjem.

Prediktivni faktori dužeg preživljavanja kod bolesnika sa timomom u našoj studiji su ženski pol, mlađja životna dob, rani stadijum bolesti, neinvazivni timomi i operativni pristup u lečenju. Veličina tumorske promene (mase) je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti.

Korišćeno je ciljano sekvenciranje nove generacije (eng. Next Generation Sequencing, NGS) u svrhu analize  $1,225 \times 10^6$  bp DNK kod 35 pacijenata obolelih od timoma.

U grupi pacijenata kojim su radjene genomske analize, najviše je bilo pacijenata u šestoj deceniji života. Najmladji pacijent je bio 21, a najstariji 75 godina star.

Ženski pol je bio najzastupljeniji, u više od 2/3 pacijenata kod pacijenata sa ispitivanjem na genske mutacije.

Prilikom dalje analize u obzir su uzimane samo varijante koje potencijalno mogu izazvati promene u strukturi i funkciji proteina, tzv. „protein-changing“ varijante – mutacije. Ove mutacije uključuju nonsense (N), frameshift (F), i missense (M) mutacije, (NFM).

U ovoj grupi pacijenata identifikovali smo 1963 varijante koje potencijalno mogu izazvati promene u strukturi i funkciji protein.

Najveći broj varijanti imalo je osam pacijenata, koji su sadržali više od 100 NFM varijanti. Kod polovine ovih pacijenata bio je zastupljen PH tip B timom, međjutim razmatrajući i

podtipove, gotovo podjednaka je bila zastupljenost svih tipova timoma, po dva pacijenta tip A, AB, B1 i B3, a samo timo tip B2 nije bio prisutan među ovim pacijentima.

Četri gena: *APC*, *ATM*, *ERBB4* i *SMAD4*, sadržala su najveći broj mutacija, više od 100 NFM varijanti. *EGFR*, *FBXW7*, *FGFR3*, *FGFR2*, *GNAQ*, *GNA11*, *HNF1A*, *KIT*, *MET*, *PIK3CA*, *PTEN*, i *RBI* geni sadržali su veliki broj mutacija, više od 40 NFM varijanti. *TP53* i *KDR* gen sadržali su više od 90 NFM varijanti, od kojih je većina predstavljala već dobro poznate polimorfizme (rs1042522 i rs1870377). S druge strane, neki od gena sadržanih na TSACP platformi, kao što su *FGFR1*, *MPL*, *NPM*, i *SRC* gen, imali su manje od 5 NFM varijanti.

Varijante koje potencijalno mogu izazvati promene u strukturi i funkciji proteina u *SMAD4*, *APC*, *ATM*, *PTEN*, *KDR* i *TP53* genima bile su prisutne kod više od 70% analiziranih uzoraka. Otkriveno 168 rekurentnih varijanti, koje su bile prisutne kod najmanje dva uzorka u analiziranoj kohorti pacijenata, od kojih je 25 varijanti uvodilo stop kodon, 9 varijanti se nalazilo u okviru čitanja, a 134 su bile varijante tipa zamene.

Mutaciju u *EGFR* genu je imalo 2/5 pacijenata, sa najzastupljenijim mutacijama u exonima 18 i 21. Mutacije su detektovane najviše u žena (u 3/5 slučajeva), i najviše nižem stadijumu bolesti (I i II stadijum, u 80% slučajeva). Najviše zastupljenih mutacija je bilo kod pacijenata sa tipom B timoma, kod 3/5 pacijenata, a potom u pacijenata sa timomom AB, u nešto manje od 1/3 slučajeva.

Smrtnih ishoda bilo više u grupi pacijenata koji nisu imali mutacije u genima, izuzev kod onih pacijenata koji su imali mutaciju u *TP53* genu.

Aritmetička sredina (A.S.) preživljavanja je bila veća u grupi pacijenata bez mutacije u 4 gena (*EGFR*, *KRAS*, *ATM*, *ERBB4*), kao i u grupi sa prisutnom mutacijom, takodje u 4 gena (*MET*, *TP53*, *SMAD4*, *APC*), a A.S. preživljavanja je bila podjednaka kod pacijenata kod kojih je potvrđena mutacija kao i kod onih kod kojih nije postojala mutacija u *ALK* genu.

Statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u preživljavanju utvrđena je jedino kod pacijenata kod kojih je detektovana mutacija u *SMAD4* genu.

Jedina statistički značajna razlika između grupa pacijenata sa timomom određenih PH nalazom je po *ALK* mutaciji. Procenat timomi tipa A imaju u daleko većem broju prisutnu *ALK* mutaciju. Ostali geni takođe pokazuju varijacije u procentima, poredeći PH grupe, ali bez značajnosti.

Značajne razlike po relaps bolesti između pacijenata u odnosu na prisustvo mutacije u genu postoje kada su zastupljeni *SMAD4*, *APC* i *ERBB4* geni. Regstruje se da je procenat pacijenata sa relapsom bolesti daleko veći kod pacijenata koji nemaju mutacije u *SMAD4*, *APC* i *ERBB4* genima.

Nema statistički značajne razlike između grupa pacijenata u odnosu na prisustvo mutacije u genima korelirano sa pušačkim statusom.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Nijedna slična studija timoma nije sprovedena u zemljama regiona i Južnoj Evropi do sada.

Timomi su retki tumori, a pacijenti su vrlo heterogene grupe različitog starosnog doba, raznovrsnih komorbiditeta, paraneoplastičkih sindroma, navika (pušački status). To su razlozi zbog čega je sistematizovanje znanja i donošenje zaključaka u pogledu dijagnostike, lečenja, praćenja ovih pacijenata ne samo naš regionalni, već i globalni, svetski problem, slažu se sa konstatacijom istraživača naše studije i vodeći stručnjaci iz ove oblasti u svojim radovima: Girrard N, Detterbeck FC, Ruffinin E. i mnogi drugi. Znanja i prikupljeni podaci su objedinjeni uglavnom iz retrospektivnih multicentričnih analiza, i na taj način su ustanovljeni evropski i svetski vodiči u dijagnostikovanju i lečenju timusnih neoplazmi, zahvaljujući naporima brojnih udruženja. European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario program, The European society of thoracic surgeons (ESTS) thymic group, the Japanese Association for Research in Thymus (JART), ITMIG i International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) su imali značajnu ulogu u razvijanju novih strategija u pogledu dijagnostikovanja i razvoja savremenih terapijskih modaliteta lečenja, a pre svega, ustanovljavanju nove TNM staging klasifikacije ovih tumora. Sagledavanje osnovnih demografskih karakteristika bolesnika sa timomima (uzrast, pol i pušački status), uočeni profil kliničke slike i radiografske prezentacije obolelih, utvrđeni uticaj prisustva mutacija u genima na patogenezu i kliničko ispoljavanje timoma, sagledavanje pojave relapsa bolesti i dužine preživljavanja obolelih i uticaja navedenih parametara na ove ishode, kako je navedeno u izloženim zaključcima studije, je u saglasnosti sa dostupnim podacima u literaturi i rezultatima postojećih svetskih studija, osim već nabrojanih, i Guerrera F, Carillo C, Rea F, Wang F, Masaoka A, Koga K, Engels EA, Filosso PL, Giaccone G, Cameron RB, Okumura M, Regnard JF. i mnogih drugih znamenitih naučnika.



## **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Samardžić N, Jovanović D, Marković Đenić LJ, Sarac S, Skodrić Trifunović V, Stojšić J et al. Clinicopathological retrospective analysis of thymoma in Serbia: Single center experience. Vojnosanit Pregl. 2018 in press. doi: 10.2298/VSP180103056S

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Analiza kliničkih manifestacija i prognostičkih faktora timoma**“ dr Natalije Samardžić, kao prvi ovakav rad ne samo u našoj populaciji, već i u zemljama regiona predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju retkih tumora medijastinuma – timoma. Iznešeni su naučni dokazi kojim se potvrđuje potreba sprovođenja ranog dijagnostičkog postupka u ovih pacijenata sa ciljem otkrivanja bolesti u nižim stadijumima kao osnovnog prediktivnog faktora dužeg preživljavanja/izlečenja. Takođe, utvrđeno je da pacijenti sa timomom u našoj populaciji neretko poseduju genske mutacije koje su preduslov primene target~molekularne terapije, čija je efikasnost potvrđena kod pacijenata sa nesitnoćelijskim karcinomom, a kod obolelih od timoma buduća istraživanja tek predstoje.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Natalije Samardžić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 13.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Violeta Vučinić Mihailović

---

Prof. dr Ljudmila Nagorni Obradović

---

Doc. dr Sanja Šarac

---

Mentor:

Prof. dr Dragana Jovanović

---

Komentor:

Prof. dr Ljiljana Marković - Denić

---