

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.5.2018. godine, broj 5940/16-MB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Određivanje genetičkih i proteinskih biomarkera u pacijenata sa karcinoidom bronha“

kandidata dr Marte Velinović, zaposlene u Klinici za pulmologiju u Kliničkom Centru Srbije.
Mentor je Prof dr Vesna Škodrić Trifunović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Violeta Vučinić Mihailović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Ljudmila Nagorni Obradović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zorica Lazić, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

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 Marte Velinović napisana je na ukupno 115 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 45 tabela i 12 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta su to neuroendokrini tumori pluća, koji podtipovi neuroendokrinih tumora pluća postoje i po čemu se ovi tumori razlikuju od drugih tumora pluća . Navedena je detaljna klasifikacija neuroendokrinih tumora pre svega sa osvrtom na definisanje karcinoida

bronha kao posebnog podtipa ovih tumora. Navedena je karakteristična etiologiji i morfologija karcinoida bronha. Detaljno su opisani klinička slika i dijagnostički algoritmi. Na adekvatan način je u potpunosti opisano lečenje ovih retkih tumora.

Takođe je u uvodu prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za faktore koji utiču na rast neuroendokrinih tumora sa razjašnjenjem razlika između manje agresivnih formi tumora u poređenju sa agresivnijim oblicima ovih tumora. Detaljno je opisan deo koji se odnosi na dosadašnje biomarkere i njihov značaj kao i dosadašnja naučna saznanja o mogućnosti korišćenja potencijalno novih biomarkera za ovu retku vrstu tumora.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja nivoa ekspresije za ERCC-1, Bax, Bcl2, p53 i IGF-1R kod karcinoida bronha uz definisanje razlika u novoima ekspresija između tipičnog i atipičnog karcinoida kao i utvrđenje korelacija između navedenih utvrđenih nivoa ekspresija gena kod tipičnog i atipičnog karcinoida bronha sa demografskim karakteristikama pacijenata, kliničkim karakteristikama tumora, vrstom lečenja kao i ukupnim preživljavanjem pacijenata Takođe kao cilj rada navedeno je i definisanje prognostičkog značaja utvrđenih nivoa prekomerne ili smanjenje ekspresije pojedinih ispitivnih gena kod tipičnog i atipičnog karcinoida bronha, odnosno definisanje potencijalnih biomarkera.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kohortnoj studiji koja je zbog činjenice da se radi o veoma retkom tipu tumora kao i potrebe za dugotrajnim praćenjem ovih pacijenata, sprovedena kod obolelih koji su lečeni u periodu od 1997. godine do 2012. Godine na Institutu za plućne bolesti u Kliničkom Centru Srbije. Informisani pristanak je dobijen od svih pacijenata i istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Kliničkog Centra Srbije kao i od strane Kolegijuma Klinike za pulmologiju u Kliničkom Centru Srbije U istraživanje su uključeni samo pacijenti kod kojih je sprovedeno hirurško lečenje tumora. Detaljno je opisan sadržaj baze podataka pacijenata kao i demografski i klinički parametri koji su analizirani. U ovom poglavlju je detaljno definisan način histološke obrade tumora dobijenih operativnim lečenjem, dalje metode RNA ekstrakcija i cDNA sinteze i Quantitative Real Time PCR (qRT-PCR) tehnike korišćene pri određivanju merenja traženih genskih ekspresija. U ovom poglavlju su definisane i statističke metode korišćene u ovom radu.

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. Korišćena literatura sadrži spisak od 247 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U radu su određene demografske kao i kliničke karakteristike kako ukupne grupe od 52 pacijenta, tako i pojedinačno za podgrupe pacijenata sa tipičnim i atipičnim karcinoidom. Prosečna starost ispitanika u celoj grupi je bila 49,5 godina, nije pokazano postojanje statistički značajnije razlike vezane za distribuciju tumora, a vezano za godine pacijenta kao i pol, iako su pacijenti sa atipičnim karcinoidom bili nešto starijeg životnog doba.

U odnosu na prezentujuće simptome između pacijenata sa tipičnim karcinoidom (TC) i atipičnim karcinoidom (AC) nije pokazana statistička razlika vezana za učestalost simptoma sem za postojanje hemoptizija gde je pokazana statistička značajna razlika: pacijenti sa AC su statistički češće imali hemoptizije (53,85%) u odnosu na pacijente sa TC koji su u većini slučajeva bili bez hemoptizija (80,77%)($p = 0,009$). Ispitivanjem pTNM karakteristika tumora pokazano je da su pacijenti sa AC statistički češće imali inicijalno viši pT stadijum bolesti (pT2a , pT2b kao i pT3) ($p = 0,025$) kao i zahvaćene limfne žlezde (pN1+N2) ($p = 0,009$) U odnosu na stadijum bolesti, pacijenti sa AC su statistički češće imali stadijum II/III bolesti ($p = 0,01$). U odnosu na vreme proteklo od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze u ovoj studiji većina pacijenata je grupisana u dve podgrupe: jedna koja je imala simptome ili do godinu dana pre postavljanja dijagnoze i druga koja je imala vreme od samo do tri meseca pre postavljanja dijagoze. U studiji je naglašena važnost prepoznavanja prezentujućih simptoma, naročito u slučajevima agresivnijih AC. Pokazano je da su pacijenti sa AC imali kraće vreme od nastanka simptoma do postavljanja dijagnoze i upravo je činjenica da je postavljanje dijagnoze kod pacijenata sa AC bilo promptno, rezultiralo je ovom velikom serijom operisanih pacijenata sa AC. Endoskopski, češće centralna lokalizacija AC dala je i češće endoskopski direktne znake tumora, kod pacijenata sa AC u poređenju sa TC (69,23% pacijenata sa AC). U odnosu na vrstu operacije, u celoj grupi pacijenata najčešće su rađeni lobektomija i bilobektomija (69,23%) i iako nije pokazana statistička razlika u vrsti rađenih operacija između TC i AC, kod pacijenata sa TC nešto češće je rađena lobektomija /ili bilobektomija (80,77%) u odnosu na pacijente sa AC gde je češće rađena pneumonektomija (19,23%).

Molekuli koji mogu biti od značaja za ćelijsku proliferaciju, angiogenezu i metastatsko širenje su ispitivani kao potencijalni biomarkeri, određen je nivo ekspresije za *p53*, *Bax*, *Bcl2*, *ERCC1* i *IGF-1R*, kao i *Bcl2/Bax* odnos, kako za celu grupu tumora, tako i za pojedinačne podgrupe (TC i AC). Analizom korelacija između parova ekspresija dobijene su jake korelacije između ekspresija: parova *ERCC1* i *p53* kao i *ERCC1* i *Bax*. (Spearman rho blizu 0,7) dok su za parove *ERCC1* i *IGF-1R* kao i *p53* i *Bax* i *p53* i *IGF-1R* dobijene umerene korelacije. Između ostalih parova je pokazana slabija korelacija. Analizirajući korelacije nivoa ekspresija za *p53*, *IGF-1R*, *ERCC1*, *Bax*, *Bcl2* i *Bcl2/Bax* u odnosu na kliničke karakteristike tumora, iako bez pokazanog statističkog značaja, dobijeni su rezultati koji su pokazali da su: (1) pacijenti sa višim vrednostima ekspresija *IGF-1R* imali viši pN stadijum bolesti, kao i češće AC. (2) Pacijenti sa višim nivoima ekspresije *p53* su imali niži klinički stadijum bolesti, niži pT i pN stadijum tumora kao i češće TC. (3) Pacijenti sa višim nivoima ekspresija *ERCC1* su imali niži pT stadijum i češće TC, (4) Pacijenti sa višim vrednostima *Bax* imali su češće: niži pT stadijum, klinički stadijum bolesti i češće TC.

Primenjujući analize Receiver Operating Characteristics kriva (ROC), potvrđeno je samo za *Bcl2* i *Bcl2/Bax* odnos postojanje diskriminativnog potencijala za definisanje PH podvrste tumora (AC u odnosu na TC). Ovim radom ustanovljene su ROC cut-off vrednosti od: 0.1451 za *Bcl2* i 0.3014 za odnos *Bcl2/Bax*. Zaključeno je da *Bcl2* ekspresija i *Bcl2/Bax* odnos mogu biti značajni nezavisni dijagnostički parametri za distinkciju AC u odnosu na TC bronha.

Primenjujući ROC analizu nije potvrđeno postojanje diskriminacionog potencijala za ostale nivoe ekspresija parametara: *IGF-1R*, *p53*, *Bax*, *ERCC1* u odnosu na definisanje podvrste tumora (AC / TC), kao i u odnosu na ishod lečenja.

Kod 38 od 52 (73.08%) pacijenata analizirane su: korelacije ekspresija za *IGF-1R*, *p53*, *Bax* i *ERCC1*, kliničke karakteristike i preživljavanje u odnosu na dobijene kategorije *Bcl2/Bax* odnosa (prema ustanovljenoj cut off vrednost od 0,301 za ovu grupu pacijenata). Za ekspresiju *ERCC1* u odnosu na različite kategorije *Bcl2/Bax* (Roc cut off vrednost 0,301) pokazano je postojanje statističke razlike: pacijenti sa *Bcl2/Bax* < 0,301 imali su i niže vrednosti ekspresija *ERCC1*. (p= 0,01). Odnos *Bcl-2/Bax* < 0,301 su i statistički češće imali pacijenti sa nižim pT stadijumima bolesti (p= 0,003). Iako bez statističke potvrde, u odnosu na pN stadijum bolesti *Bcl2/Bax* > 0,301 su češće imali pacijenti sa pN2 (p= 0,45). U ovoj studiji pacijenti sa nižom cut-off vrednosti za *Bcl2/Bax*, (*Bcl2/Bax* ≤ 0,301) imali su duže srednje preživljavanje kao i medijane preživljavanja. u odnosu na pacijente sa *Bcl2/Bax* > 0.301 koji su imali kraće srednje preživljavanje kao i medijanu preživljavanja. Iako nije pokazana statistička razlika u OS u odnosu na kategorije *Bcl2* i *Bcl2/ Bax* za dobijene ROC

cut-off vrednosti, dobijena je medijana OS lošija u grupi sa višim *Bcl2/Bax* odnosom (82,4 meseca prema 137,4 meseca) , ali bez pokazane statistički značajne razlike. Na osnovu dobijenih cut off vrednosti zaključeno je da *Bcl2* ekspresija i *Bcl2/Bax* odnos mogu biti značajni nezavisni dijagnostički parametri za distinkciju AC u odnosu na TC bronha.

Ukupno praćenje pacijenata je bilo između 1 i 237 meseca, sa medijanom od 93,54 meseca. (srednje 102 meseca, SD 57,94). Za to vreme relaps bolesti je imalo 14 od 52 pacijenta (26,92%) nakog čega je usled dalje sistemske progresije nastupio i letalni ishod kod 14 /52 pacijenata. Medijana za OS nije dostignuta i petogodišnja stopa preživljavanja je bila 76,5%.

Analizom preživljavanja potvrđeno je da su neke kliničko-patološke karakteristike tumora imale uticaj na ukupno preživljavanje. Pacijenti sa pT3 stadijumom bolesti imali su statistički značajnije, kraće preživljavanje u poređenju sa pacijentima koji su imali pT1 i pT2 stadijum bolesti. Postojanje zahvaćenosti limfnih nodusa (N1+N2) u poređenju sa pacijentima koji su imali pNO status dalo je statistički lošije OS. Pacijenti sa stadijumom III bolesti su imali statistički dokazano, kraće ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima u I stadijumu bolesti.

Pacijenti kod kojih je rađena pneumonektomija imali su lošije ukupno preživljavanje u odnosu na pacijente kod kojih je rađena lobektomija ili bilobektomija, ali bolje OS u poređenju sa pacijentima kod kojih je rađena atipična resekcija tumora.

Pokazana je statistički značajna razlika u OS u odnosu na PH podtip tumora: pacijenti sa AC imali su kraće ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima sa TC. Rezultati univarijantne Cox-ove regresione analize za ukupno preživljavanje u celoj grupi potvrdili su da : (1) pacijenti sa višim pT stacijumom bolesti (pT2 i pT3) u odnosu na niži pT1 imali su, statistički potvrđeno, bolje ukupno preživljavanje ($p= 0,003$), (2) pacijenti sa pozitivnom zahvaćenosti limfnih čvorova (N1+N2+N3) u poređenju sa N0 stadijumom bolesti imali su statistički lošije ukupno preživljavanje ($p= 0,048$),(3) pacijenti sa višim kliničkim stadijumom bolesti imali su statistički lošije ukupno preživljavanje ($p= 0,05$), (4) pacijenti sa AC imali su u poređenju sa TC satistički lošije preživljanje ($p= 0,03$) i (5) vrsta operacije statistički je uticala na ukupno preživljavanje ($p= 0,0006$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Obzirom na jako nisku incidencu karcinoida bronha kao i mali broj objavljenih kliničkih studija, i dalje ne postoji dovoljno podataka da bi se moglo jasno definisati biološko ponašanje kao i protokoli vezani za terapiju karcinoida bronha. U odnosu na demografske

karakteristike, u ovom radu, utvrđena prosečna starost ispitanika u celoj grupi je bila 49,5 godina što je u skladu sa podacima iz literature, poput studija Wolina i sar.,2017. ili Oberga i sar., 2012. gde se navodi da karcinoidi pluća češće nastaju kod mlađih pacijenata u poređenju sa karcinomima bronha i kao što je potvrđeno i rezultatima u ovom radu, kod prosečno za dekadu starijih pacijenata sa AC u odnosu na TC, što je u skladu sa podacima iz drugih studija, poput one Rekhtmana i sar,2010. ili Yao i sar. iz 2008. U ovoj studiji analizirane su dve podgrupe sa po 26 pacijenata (sa TC i AC), što ovu studiju čini jedinstvenom po broju pacijenata sa AC, obzirom da se u većini studija, poput one Naalsunda i sar.2011 ili Asamure i sar. iz 2006., analiziraju karakteristike gde grupe čine svi neuroendokrini tumori, gde većinu pacijenata uvek čine pacijenti sa mnogo češćim mikroćelijskim karcinomom pluća. Neke studije poput one Thomasa i sar.,1993., Hagea i sar.2003. i Chughtai-a, 1997., objavljuju nešto veću učestalost ženskog pola kod pacijenata sa TC, što je bio slučaj i u ovoj studiji.

U ovoj studiji klinička prezentacija, simptomi, kao i učestalost simptoma bili su u skladu sa dostupnim podacima iz literature. Studije Modlina i sar., 2003. , Morandija i sar.,2006. i mnoge druge su kao i u ovom radu ukazale da karcinoidi koji su centralno lokalizovani najčešće daju simptome koji su posledica centralne lokalizacije u velikim disajnim putevima (kašalj, hemoptizije, dispneja i vizing, kao i pneumonitis), dok su periferno lokalizovani tumori češće asimptomatski. U ovom radu, najčešće prisutni prezentujući simptomi kod obe grupe karcinoida bili su kašalj (kod 88% pacijenata) i dispneja (kod 46,55% pacijenata), što je u skladu sa rezultatima objavljenim u literaturi. Većina autora poput Filossa i sar.2014. i De Lelisa i sar., 2001,pominje da je čak do 85% NET-a pluća lokalizovano centralno što nije bio slučaj i u ovoj studiji i što se može objasniti time što je ova studija obuhvatala samo karcinoide bronha, bez skoro isključivo centralno lokalizovanih mikroćelijskih tumora pluća.

U ovom radu je naglašena važnost prepoznavanja prezentujućih simptoma, naročito u slučajevima agresivnijih AC. U ovoj studiji pacijenti sa AC imali su kraće vreme od nastanka simptoma do postavljanja dijagnoze, verovatno iz razloga češće centralne lokalizacije AC u ovoj studiji (AC/TC endoskopski centralna lokalizacija: 53,85% / 42,31%). Ovaj rezultat je od izuzetnog značaja obzirom na veću agresivnost AC u poređenju sa TC, gde je upravo činjenica da je postavljanje dijagnoze kod pacijenata sa AC u ovoj studiji bilo brzo i rezultiralo ovom velikom serijom operisanih pacijenata sa AC. U radu Caplina i sar.2015. se pominje podatak da kod i do 50 % pacijenata sa neuroendokrinim tumorima postoji period i do dve godine od pojave simptoma do postavljanje dijagnoze.

U ovoj studiji, ustanovljena razlika da su pacijenti sa AC i statistički češće ($p < 0,01$) imali viši pT stadijum bolesti kao i pokazana statistička razlika u odnosu na pozitivan nodalni status ($p < 0,05$): obzirom da je većina pacijenata sa TC (80,77%) imala pN0 stadijum bolesti a većina pacijenata sa AC (53,85%) imala pozitivan nodalni status (pN1+pN2) je u skladu sa već poznatim razlikama između TC i AC, gde je većina studija poput onih Asamure i sar.2006, Cardilla i sar.2010., ili Phana i sar. 2010. pokazala je da AC imaju češće zahvaćene regionalne limfne čvorove u trenutku dijagnoze, u poređenju sa TC, kao i češći N2 stadijum, što je povezano i sa lošijim 5-to i 10-to godišnjim preživljavanjem kod AC. U odnosu na vrstu operacije u celoj grupi pacijenata najčešće su rađeni lobektomija i bilobektomija (69,23%) i iako nije pokazana statistička razlika u vrsti rađenih operacija između TC i AC, kod pacijenata sa TC nešto češće je rađena lobektomija /ili bilobektomija (80,77%) u odnosu na pacijente sa AC gde je češće rađena pneumonektomija (19,23%). Ovaj rezultat je u skladu sa drugim iskustvima poput studija Oberg i sar. 2010. ili Goldstrawa i sar.2009., gde je takozvani agresivni hirurški pristup, odnosno kompletna anatomska resekcija sa sistemskom nodalnom disekcijom imao prednost u odnosu na konzervativnu, odnosno pošteđnu hirurgiju. Analize genetskih ekspresija za *ERCC1*, *p53*, *IGF-1R* kao i *Bcl-2* i *Bax* u našoj studiji su urađene kod 38/52 pacijenta. Odabir ovih analiza je u skladu sa rezultatima iz studija Miyashite i sar.1994., Granberga i sar.2000. i Swartsa i sar.2012. gde su ovi faktori ispitivani kao potencijalni prognostički faktori za pacijente sa karcinomima pluća. Analizom korelacija između parova ekspresija dobijene su jake korelacije između ekspresija: parova *ERCC1* i *p53* kao i *ERCC1* i *Bax*. (Spearman rho blizu 0,7) dok su za parove *ERCC1* i *IGF-1R* kao i *p53* i *Bax* i *p53* i *IGF-1R* dobijene umerene korelacije. Obzirom da u literaturi ne postoje objavljeni slični rezultati vezani za korelacije između navedenih ekspresija kod pacijenata sa karcinoidom bronha, preporuka ovog rada je da se nastave dalje detaljnije studije vezane za njihovu interakciju kao i međusobnu ulogu u patogenezi neuroendokrinih tumora.

ROC analizom ustanovljeno je da je nivo *Bcl2* ekspresije imao diskriminativni potencijal za predikciju pod-tipa karcinoida bronha. Za ovu grupu pacijenata, na osnovu ROC krive, dobijena je cut-off vrednost za vrednost *Bcl2* od 0,145. Takođe je i na osnovu ROC krive u ovoj studiji i za odnos *Bcl2/Bax* dokazan diskriminacioni potencijal za predikciju PH podtipa tumora sa dobijenom cut-off vrednosti od 0,301. Jedino je studija Brambile i sar. 1996. pokazala je da su profili ekspresije *p53*, *Bax* i *Bcl-2* bili povezani sa patohistološkim podtipom tumora ali samo između podgrupa (TC +AC) u odnosu na (SCLC +LCNET). Urađene ROC analize nisu pokazale prognostički značaj izmerenih nivoa ekspresija za *p53*,

IGF-1R, *ERCC1*, *Bax*, kao i *Bcl2* i *Bcl2/Bax* u odnosu na relaps bolesti ili letalni ishod. U odnosu na dostupne podatke iz literature, iako se smatra da je *p53* mutacioni status važna determinanta prognoze kancera, za sada, i druge studije poput onih Myashite i sar.1995. i Lohmana i sar.1993. nisu dokazale da je *p53* mutacioni status, sam po sebi, prediktor preživljavanja. U studiji Brambile i saradnika 1996., kao i Safrana i sar.1996. *p53* imunofenotip nije imao uticaj na preživljavanje u grupi pacijenata sa NET-ima. Studija Maitre i sar.1999. je zaključila da za pacijente sa plućnim karcinoidima do sada, u dostupnoj literaturi, nema dovoljno objavljenih rezultata o mogućem prognostičkom značaju ekspresija *Bcl2*, iako su u studiji Brambile i saradnika 1996. visoki nivoi *Bcl-2* ekspresije bili u korelaciji sa kraćim preživljavanjem a visoki nivoi ekspresije *Bax* proteina bili u korelaciji sa dužim preživljavanjem. I studija Fontaninija i sar.1995. ukazala je na zaključak da je veća *Bcl2* ekspresija bila karakteristika agresivnijih tumora poput SCLC.

U ovom radu je pokazano da je dobijena cut off vrednost za *Bcl2/Bax odnos* mogla da ukaže na stadijum bolesti, pri čemu su pacijenti sa *Bcl-2/Bax* < 0,301 i statistički češće imali niži pT stadijum bolesti, dok je *Bcl2/Bax* > 0,301 češće ukazivao na postojanje pN2 stadijuma. Takođe, pokazano je da su pacijenti sa nižom cut-off vrednosti za *Bcl2/Bax odnos*, (*Bcl2/Bax* ≤ 0,301) imali duže srednje preživljavanje kao i medijane preživljavanja. I studija Brambile i saradnika, 1996. nije pokazala postojanje korelacija između *p53*, *Bax* i *Bcl-2* ekspresije i stadijuma bolesti ali je i u pomenutoj studiji pokazana korelacija između *Bcl-2/Bax* odnosa i stadijuma bolesti. Treba napomenuti da je studija Brambile i saradnika za *Bcl-2/ Bax* odnos dobila Cut-off vrednost 1, i takođe potvrdila da je manji *Bcl-2/ Bax* odnos bio u korelaciji sa dužim preživljavanjem.

U ovom radu medijana za OS nije dostignuta i petogodišnja stopa preživljavanja je bila 76,5% što je u skladu sa podacima iz literature poput onih iz studija Finka i sar.2001. i Filossa i sar.2002 kao i mnogim drugim studijama gde je potvrđeno da operisani pacijenti sa karinoidima bronha imaju odlično preživljavanje. Analizom preživljavanja u ovom radu potvrđeno je da su pacijenti sa pT3 stadijumom bolesti, zahvaćenošću limfnih nodusa (N1+N2), i ukupno višim kliničkim stadijumom bolesti (III stadijum) imali i statistički značajnije, kraće preživljavanje. Ovi rezultati su u skladu sa do sada objavljenim rezultatima u studijama Ruggea i sar 2008., Thomasa i sar.2001 i drugim. Takođe pokazana statistički značajna razlika u OS u odnosu na PH podtip tumora gde su pacijenti sa AC imali su kraće ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima sa TC je u skladu sa postojećim rezultatima drugih studija poput one Filossa i sar 2002 ili Trivisa i sar.2008.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Velinovic M, Jankovic R, Jovanovic D, Skodric Trifunovic V, Gavrilovic D, Stojisic J, Cavic M. **Tumor characteristics, expressions of *ERCC 1*, *BAX*, *P53*, *IGF-1R*, *BCL2*, *BCL2/BAX* and prognostic factors for overall survival in patients with lung carcinoid.** Journal of BUON 2018; (ID-4443)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Određivanje genetičkih i proteinskih biomarkera u pacijenata sa karcinoidom bronha**“ dr Marte Velinović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju bioloških karakteristika i ponašanja karcinoida pluća. Obzirom da su karcinoidi pluća veoma retki tumori pluća veliki broj kliničara nikada nije u prilici da se sretne sa pacijentom koji ima karcinoid pluća i usled jako niske incidence kao i nedovoljno objavljenih kliničkih studija najveći broj hirurga i onkologa nema dovoljno informacija o ovim tumorima, tako da lečenje pacijenata sa karcinoidom pluća i dalje za većinu onkologa predstavlja izazov. Iz razloga nepostojanja studija faze II/III ne postoje ni jasno definisane preporuke vezane za terapiju karcinoida bronha. Ovo je prvi slučaj da je kod nas bilo moguće uraditi istraživanje koje je bolje razjasnilo kompleksno ponašanje karcinoida bronha. Rezultati dobijeni u ovom istraživanju svakako će poslužiti za bolje definisanje markera za dijagnostiku, odluku o terapiji i određivanje prognoze kod ovih retkih tumora što je i bio osnovni cilj ovog rada.

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 Marte Velinović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.6.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Violeta Mihailović Vučinić

Prof. Dr Ljudmila Nagorni Obradović

Prof dr Zorica Lazić

Mentor:

Prof dr Vesna Škodrić Trifunović

Komentor :

N.Sav. dr Sonja Pavlović
