

Univerzitet u Nišu
Medicinski fakultet Niš

Nastavno-naučnom veću

Predmet: Izveštaj Komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Ivana Petkovića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 24.02.2015. god. prihvaćen je izveštaj mentora Prof. dr Svetislava Vrbića o izrađenoj doktorskoj disertaciji Ivana Petkovića pod odobrenim naslovom „**Prediktivni značaj biomarkera bcl2, bcl6, CD10 i MUM1 kod difuznih B krupnoćelijskih limfoma**“.

Imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Ivica Pejčić, predsednik
2. Prof. dr Slađana Filipović, član
3. Prof. dr Svetislav Vrbić, mentor i član
4. Prof. dr Ljiljana Tukić, član sa MF Univerziteta Odbrane, VMA
5. Doc. dr Miljan Krstić, član

Komisija pregledom doktorske disertacije donosi sledeći:

IZVEŠTAJ

Tema za izradu doktorske disertacije kandidata Ivana Petkovića odobrena je odlukom Nastavno - stručnog veća za medicinske nauke br 8/19-01-007/13-015, na sednici održanoj u Nišu 27.11. 2013. god. Doktorant Ivan Petković obavio je istraživanje u Klinici za onkologiju Knez Selo, KC Niš, u periodu od 2009.–2014. god.

I Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Doktorska teza „**Prediktivni značaj biomarkera bcl2, bcl6, CD10 i MUM1 kod difuznih B krupnoćelijskih limfoma**“ predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad iz oblasti onkologije. Naslov doktorske disertacije u potpunosti je saglasan sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Ciljevi i metodologija rada ostali su nepromenjeni tokom celog toka istraživanja.

II Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija napisana je na 251 strani, i sastoji se iz 8 poglavlja: uvod, problem, predmet i ciljevi istraživanja, radne hipoteze, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak, literatura

i prilozi (biografija i izjave). Disertacija sadrži 126 tabela, 52 grafikona, 2 šeme, 8 slika i 3 priloga (izjave). Broj bibliografskih podataka je 391.

III Sadržajna struktura doktorske disertacije

U uvodnom delu i pregledu literature ove doktorske disertacije ukratko se ukazuje na epidemiološke podatke, etiopatogenezu i kliničke karakteristike Non Hodgkin limfoma (NHL). Nakon toga, se u pregledu literature analizira difuzni B krupnoćelijski limfom (DLBCL). Opsežno se razmatraju pripadajući entiteti DLBCL na osnovu zadnje WHO 2008 klasifikacije limfoidnih neoplazmi. U daljem toku analiziraju se modeli prognostičke stratifikacije rizika kod DLBCL, posmatrajući opisani model kroz tri velike grupe rizik stratifikatora: 1. biohemijsko-kliničke, 2. biološki vitalni potencijal bolesnika i 3. molekularno-genetske, epigenetske i faktore mikrookoline tumora. Na kraju obrazlažu se terapijski pristup u DLBCL na osnovu zadnje publikovanih ESMO preporuka iz 2012.g. i podaci aktuelnih kliničkih trajala sa najnovijim terapijskim agensima.

Radi procene prediktivnog značaja biomarkera bcl2, bcl6, CD10 i MUM1 kod DLBCL, postavljeni su sledeći **ciljevi istraživanja**:

- Odrediti učestalost imunohistohemijske ekspresije pojedinačnih biomarkera (bcl2, bcl6, CD10 i MUM1), po Hansovom algoritmu (GCB i non-GCB podtipova), zatim po Murisovom algoritmu (skoru) (tip 1 i 2) i supkategorijske ekspresije biomarkera po Hansovom algoritmu u analiziranoj populaciji bolesnika
- Ispitati prediktivni značaj imunohistohemijske ekspresije pojedinačnih biomarkera, njihovih kombinacija po Hansovom algoritmu, Murisovom skor, kao i supkategorijske analize kombinacija biomarkera po Hansovom algoritmu sa terapijskim odgovorom, rizikom od smrtnog ishoda i dužinom trajanja PFS u analiziranoj populaciji bolesnika
- Ispitati prediktivni značaj biohemijskih parametara (nivo LDH, albumina, hemoglobina i beta 2 mikroglobulina), kliničkih parametara (prisustvo B simptoma, "Bulky" bolesti, nodalne/ekstranodalne prezentacije DLBCL, Ann Arbor kliničkog stadijuma, ECOG PS i prisustva infiltracije koštane srži) i skorova/indeksa prognoze (aaIPI, IPI, R-IPI, NCCN-IPI) na terapijski odgovor, rizik od smrtnog ishoda i dužinu trajanja PFS u analiziranoj populaciji bolesnika
- Ispitati prediktivni značaj korelacije imunohistohemijskih biomarkera (pojedinačno, po Hansovom algoritmu, Murisovom skor i supkategorijske analize kombinacija biomarkera po Hansovom algoritmu) sa navedenim biohemijskim, kliničkim parametrima i sa skorovima/indeksima prognoze u odnosu na terapijski odgovor, rizik od smrtnog ishoda i dužinu trajanja PFS u analiziranoj populaciji bolesnika

Materijal i metode

Shodno postavljenim ciljevima prikazan je detaljan uvid u primenjenu metodologiju. Istraživanje je izvršeno po tipu prospektivne kliničke studije, na 80 bolesnika sa patohistološki i imunohistohemijski potvrđenom dijagnozom *de novo* DLBCL. Bolesnici su stadirani i lečeni u Klinici

za onkologiju u Knez Selu, u periodu od aprila 2009. god – oktobra 2014. god. Presek stanja napravljen je januara 2015. god. Dijagnoza bolesti postavljena je na osnovu kriterijuma WHO 2008 klasifikacije limfoidnih neoplazmi. **Kriterijumi uključivanja:** bolesnici su morali imati minimum imunohistohemijske obrade tumorskog tkiva sledećim biomarkerima: CD20, CD10, bcl2, bcl6, MUM1, i Ki 67 proliferativni indeks iskazan u procentima. Uključeni su bili bolesnici ECOG PS 0–3, sa nodalnom ili ekstrapodalnom prezentacijom DLBCL, svih Ann Arbor kliničkih stadijuma (I–IV). Prognostički skorovi: aaIPI (bolesnici od 18–60 godina), IPI (> 60 godina), R-IPI i NCCN-IPI bili su kalkulirani za sve uključene bolesnike i evaluirani su bolesnici svih skorova. Svi bolesnici imali su kompletnu hematološku i biohemijsku obradu, uz obavezne sledeće parametre: hemoglobin, albumine, beta 2 mikroglobulin i LDH. U studiji su analizirani sledeći klinički parametri: prisustvo B simptoma, "Bulky" bolesti, ekstrapodalni/nodalni oblik bolesti, Ann Arbor klinički stadijum, ECOG PS i status koštane srži. Klinički podaci prikupljeni su iz istorija bolesti (kompletna laboratorijska dokumentacija, patohistološki izveštaji, dekurzusi napravljeni nakon prikupljenih svih nalaza). Svi uključeni bolesnici imali su potpisano pisanu saglasnost za pristanak na sprovođenje medicinskih procedura dijagnostike i lečenja.

Kriterijumi isključivanja: nepotpuna dokumentacija u odnosu na zahtevane parametre, imunoreaktivnost na HIV i ECOG PS 4.

Tretman bolesnika: Ukupno 77/80 (96,25%) bolesnika primili su imunoterapiju na 21 dan razmaka, po standardnoj šemi (rituksimab 375mg/m²), uz primenu nekih od hemioterapijskih protokola: CHOP 21 primilo je 66 (85,71%) bolesnika, CVP 21 primilo je 8 (10,39%) bolesnika i dozno prilagođeni DA–EPOCH primila su 3 (3,90%) bolesnika. Preostala 3 (3,75%) bolesnika primili su samo hemioterapiju bez dodatka rituksimaba. Bolesnici sa inicijalnom „Bulky“ bolešću (definisani kao limfomska masa ili konglomerati limfnih nodusa ≥ 7 cm) ili DLBCL sa pojedninim ekstrapodalnim lokalizacijama primali su i dodatnu radioterapiju ukoliko su postizali kompletnu ili parcijalnu remisiju.

Metode obrade tkiva: Biopsijski ili operativni materijal je nakon hirurške ekstirpacije ili operacije dostavljan u ustanove patologije u 10% puferisanom formalinu. Uzorci su opisivani makroskopski, uzimani su isečci i fiksirani u 10% puferisanom formalinu tokom 24h. Nakon rutinske obrade, uzorci su standardnom procedurom kalupljeni u tečni parafin i sečeni na rezove debljine 4–5µm. Deparafinisani uzorci bojani su klasičnom hematoksilin-eozin (HE) metodom. Svim bolesnicima rađena je biopsija koštane srži u sklopu stadiranja bolesti i uzorci cilindara bioptata koštane srži dostavljani su u 10% rastvoru formalina. Nakon fiksacije u trajanju od 18–24h uzorci su dekalcinisani u rastvoru mravlje kiseline 6–12h, zavisno od veličine, zatim obrađivani po standardnoj proceduri i ukalupljeni u parafin. Svi uzorci sečeni su na debljine od 5 µm. Deparafinisani uzorci koštane srži histološki su obrađivani i bojani klasičnom HE metodom i standardnom imunohistohemijom. Pripremljeni patohistološki preparati analizirani su optičkim mikroskopom na malom, srednjem i velikom uvećanju. Dijagnoza je postavljana standardnom morfološkom i imunohistohemijskom analizom bioptičkog materijala prema aktuelnoj klasifikaciji WHO iz 2008. godine.

Statističke metode: Dobijeni podaci unešeni su u bazu podataka, sređeni tabelarno i prikazani grafički. Primenjivani su adekvatni parametrijski ili neparametrijski testovi u zavisnosti od načina prikaza podataka. Za analizu preživljavanja (eng. survival analysis) formirana je Kaplan-Meierova kriva

preživljavanja u odnosu na ispitivane varijable. Log rank testom upoređivano je prosečno preživljavanje u odnosu na ispitivane parametre. Coxova regresiona analiza korišćena je radi određivanja unakrsnog odnosa (eng. Odds ratio – OR) za svaki od ispitivanih parametara. Statistička značajnost uzimana je za nivo verovatnoće $p < 0,05$. Statistička obrada sprovedena je u programskom paketu SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago II, USA).

Rezultati

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Najpre su razmatrani opšti demografski podaci ispitivane populacije bolesnika. Starost bolesnika iznosila je $58,15 \pm 15,83$ godina (min 18, max 86). Najviše je bilo DLBCL, NOS tipova 83,75%, PMLBCL 8,75%, T cell/h rich DLBCL 2,5%, anaplastični tip DLBCL 3,75% i "grey zone" DLBCL 1,25%. Analizirana je distribucija biohemijskih, kliničkih i prognostičkih skorova. U opštoj analizi ekspresije biomarkera nađeno je da je CD10 eksprimiran u 23%, MUM1 u 59,40%, bcl6 u 36,90%, bcl2 u 67,60%, statistički značajno sa češćom pojavom u ženskom polu ($p=0,039$). Bilo je 70,32% non-GCB i 29,68% GCB bolesnika po Hansovom algoritmu. U odnosu na Muris skor tip 1 bilo je 52,90%, a Muris skor tip 2 47,10%. Dominirao je non-GCB podtip. Nakon primenjene indukciono terapije, ukupni terapijski odgovor (ORR) iznosio je 66,25%, od toga kompletnih remisija (CR) bilo je 61,25%, parcijalnih remisija (PR) 3,75%, a progresivnih bolesti (PD) 35%. Starost, pol i tip DLBCL nisu uticali na terapijski odgovor. Nijedan od biomarkera samostalno, niti po Hansovom ili Murisovom algoritmu nije se pokazao kao prediktor terapijskog odgovora. Od biohemijskih parametara našlo se da visok LDH i smanjeni albumini negativno koreliraju sa odgovorom na indukcionu terapiju ($p=0,001$ i $p=0,04$, respektivno), kao i prisustvo B simptoma, "Bulky" bolesti, visokog ECOG PS i Ann Arbor stadijuma ($p < 0,001$, $p=0,01$, $p < 0,001$, $p=0,004$, respektivno). Pronađene su sledeće statistički značajne korelacije između biomarkera i biohemijskih parametara: MUM1+ i bcl2- sa smanjenim albuminima ($p=0,02$ i $p=0,04$ respektivno) i bcl6- sa visokim LDH ($p=0,03$). Muris skor tip 2 korelirao je sa smanjenim albuminima i smanjenim hemoglobinom ($p=0,004$ i $p=0,01$, respektivno). U analizi međuzavisnosti prognostičkih skorova pronađen je dominantan uticaj samog IPI skora na odgovor na terapiju, a ne biomarkera ($p < 0,001$). Visok R-IPI skor korelirao je sa CD10+ i ti bolesnici imali su najlošiji odgovor na terapiju ($p=0,015$). Nizak NCCN-IPI i bcl6-, kao i visok NCCN-IPI i bcl6+ imali su statistički značajno najbolji odgovor na indukcionu terapiju ($p < 0,001$). Najmanji odgovor na indukcionu terapiju imali su bolesnici Muris skora tip 1 i visokog IPI skora ≥ 2 ($p < 0,001$). Univarijantna analiza faktora rizika za loš odgovor pokazala je kao statistički značajne faktore: visok LDH, snižen albumin, hemoglobin i prisustvo B simptoma ($p=0,009$, $p=0,04$, $p=0,04$ i $p=0,003$ respektivno). Multivarijantna analiza nije pokazala statističku značajnost ni jednog od faktora za loš odgovor na terapiju. U analizi faktora rizika od smrtnog ishoda pronađeno je da muški pol i DLBCL anaplastični histološki tip, imaju statistički značajno veći rizik od smrtnog ishoda ($p=0,021$ i $p=0,038$, respektivno). Biomarkeri samostalno, po Hansovom i Murisovom algoritmu nisu imali uticaja na smrtni ishod. Pronađena je granična statistička značajnost kod GCB supkategorijskih kombinacija da su korelisale sa većim rizikom od smrtnog ishoda. Visok LDH, niski albumini, prisustvo B simptoma, "Bulky" bolest, visok Ann Arbor stadijum bili su statistički značajno povezani sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda ($p=0,003$, $p=0,021$, $p=0,008$, $p=0,032$, $p=0,001$ i $p=0,001$, respektivno). Viši

prognostički skorovi IPI, R-IPI i NCCN-IPI bili su statistički značajno povezani sa većim rizikom od smrtnog ishoda ($p < 0,001$). Primena dodatne terapije bila je povezana sa višim rizikom od smrtnog ishoda bolesnika ($p = 0,015$). Medijana PFS bila je 14,85 meseci. PFS bio je statistički značajno duži kod bcl2-, Muris tip 1 skor, sa normalnim beta 2MG i bolesnika sa non-Bulky bolešću ($p = 0,031$, $p = 0,001$ i $p = 0,014$, $p = 0,009$, respektivno). Muris skor kada je prilagođen sa niskim IPI indeksom je zadržao nezavistan prediktivni značaj uticaja na dužinu trajanja PFS ($p = 0,042$).

Diskusija

Obuhvata objašnjenje dobijenih rezultata i njihovo upoređivanje sa savremenim podacima iz literature, kao i povezanost dobijenih rezultata sa postavljenom hipotezom i ciljevima. Ključni elementi diskusije pokazuju da dobijeni nalazi u velikoj meri koreliraju sa aktuelnim svetskim saopštenjima iz ispitivane oblasti, ali da ima i oprečnih nalaza. Saopšteni su originalni rezultati koji su prvi put dobijeni u ovoj disertaciji, pre svega u analizi NCCN-IPI skora i njegovoj korelaciji sa biomarkerskom ekspresijom. Takvi rezultati zaslužuju opservaciju u većim kohortama bolesnika radi potvrde, s obzirom da se prvi put iznose u ovoj disertaciji. Diskusija opsežno, sadržajno i vrlo jasno komentariše dobijene rezultate.

Zaključci sadrže odgovore na postavljene ciljeve istraživanja:

1. Pronađena je značajno veća učestalost non-GCB podtipa u odnosu na GCB podtip, u skladu sa tim najčešći fenotip bio je CD10-, MUM1+, bcl6-, dok je bcl2 biomarker imao veću učestalost ekspresije u odnosu na publikovane serije, sa statistički značajno češćom pojavom u ženskom polu.
2. Biomarkeri bcl2, bcl6, CD10 i MUM1, Hans i Muris algoritam (skor), i supkategorija biomarkera po Hansovom algoritmu nemaju nezavistan prediktivni značaj u odnosu na terapijski odgovor i rizik od smrtnog ishoda, dok su se bcl2 i Muris skor tipa 2 izdvojili kao statistički značajni nezavisni faktori kraćeg PFS.
3. Prisustvo B simptoma, „Bulky“ bolesti, visokog Ann Arbor kliničkog stadijuma, povišenog LDH, na prezentaciji, statistički značajno su uticali na lošiji odgovor na indukcionu terapiju i veći rizik od smrtnog ishoda, dok su niski albumini statistički značajno uticali na lošiji odgovor na indukcionu terapiju. Bolesnici sa sniženim hemoglobinom, muškog pola, anaplastičnog histomorfološkog tipa DLBCL imaju statistički značajno češći rizik od smrtnog ishoda. Bolesnici sa povišenim beta 2 mikroglobulinom i "Bulky" bolešću imaju statistički značajno kraći period trajanja PFS. U univarijantnoj analizi faktora rizika za loš odgovor na terapiju izdvojili su se: povišen LDH, sniženi albumini i hemoglobin, i prisustvo B simptoma.
4. Postojala je statistički značajna korelacija MUM1+ i bcl2- sa sniženim albuminima, bcl6- sa povišenim LDH, Muris skora tipa 2 sa smanjenim albuminima i hemoglobinom. Bolesnici NCCN-IPI skora nižeg rizika i bcl6-, kao i NCCN-IPI skora višeg rizika i bcl6+ imali su statistički značajno bolji odgovor na indukcionu terapiju u odnosu na druge poredbene grupe. Muris skor prilagođen sa niskim IPI skorom zadržao je statistički značajan prediktivni značaj za dužinu trajanja PFS.

5. Muris skor se pokazao kao nezavisni faktor prognostičke diskriminacije bolesnika, dok su IPI skor i bcl2 biomarker zadržali nezavisni prediktivni značaj za dužinu trajanja PFS, i u eri primene rituksimaba.
6. Originalni doprinos ove teze ogleda se u mogućnosti primene Muris skora i bcl2 biomarkera u kliničkoj praksi radi prognostičke stratifikacije rizika kod DLBCL bolesnika, čime se otvara mogućnost izbora novih terapijskih modaliteta za visoko-rizične grupe bolesnika, dok odnos NCCN-IPI skora sa bcl6 biomarkerom zahteva dodatnu potvrdu u većoj grupi bolesnika i od strane drugih autora.

IV Ocena naučnog doprinosa doktorske disertacije


Urađena doktorska disertacija predstavlja originalni naučno-istraživački rad kandidata sa značajnim doprinosom u oblasti onkologije. Prediktivni značaj biomarkera sagledan je sa više aspekata (samostalno i u međusobnoj korelaciji sa biohemijskim, kliničkim parametrima i prognostičkim skorovima bolesnika). Pronađeni rezultati tema su aktuelnih razmatranja u svetskoj nauci. Najznačajniji rezultati su: nalaz da muški pol predstavlja loš prognostički parametar preživljavanja kod DLBCL, nalaz Muris skora tipa 2 kao faktora negativne prognostičke diskriminacije bolesnika, dok su bcl2 biomarker i IPI skor zadržali nezavisni prediktivni značaj za dužinu trajanja PFS i u eri primene rituksimaba, Nalaz korelacije bcl6 sa NCCN-IPI skorom do sada nije publikovan, a njegova prava značajnost tek se treba ispitati. Dobijeni rezultati pružaju mogućnost njihove kliničke primene radi diskriminacije bolesnika u prognostičke kategorije.

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija je uspešno realizovana u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Dobijeni rezultati su jasno prikazani i zaključci daju jasne odgovore na postavljene ciljeve. Korišćena je literatura novijeg datuma kako u uvodu, tako i u diskusiji, pri komparaciji dobijenih rezultata iz dosadašnjih studija. Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje i prihvata izrađenu doktorsku disertaciju kandidata Ivana Petkovića pod naslovom „**Prediktivni značaj biomarkera bcl2, bcl6, CD10 i MUM1 kod difuznih B krupnoćelijskih limfoma**“ i predlaže Naučno-nastavnom Veću Medicinskog fakulteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu ovog rada i pokrene postupak za njegovu javnu usmenu odbranu.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Ivica Pejčić, predsednik



2. Prof. dr Svetislav Vrbić, mentor i član



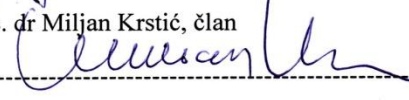
3. Prof. dr Slađana Filipović, član



4. Prof. dr Ljiljana Tukić, član sa MF Univerziteta Odbrane, VMA



5. Doc. dr Miljan Krstić, član



Biomarkeri bcl2, bcl6, CD10 i MUM1, Hansov, Murisov algoritam i u supkategorije po Hansovom algoritmu nemaju prediktivni značaj u odnosu na terapijski odgovor i rizik od smrtnog ishoda. Bcl2+ i Muris skor tipa 2 predstavljaju nezavisne prediktore kraćeg trajanja PFS. Muris skor prilagođen sa niskim IPI skorom ima moć prognostičke diskriminacije bolesnika. Nizak NCCN-IPI skora i bcl6- i visok NCCN-IPI skor i bcl6+ korelirali su statistički značajno boljim odgovorom na indukcionu imunochemioterapiju. IPI skor i dalje predstavlja najmoćniji instrument kliničke diskriminacije bolesnika i u eri primene rituksimaba. Muški pol ima veći rizik od smrtnog ishoda kod DLBCL bolesnika.

Biomarkers bcl2, bcl6, CD10 and MUM1, Hans, Muris algorithm and subcategories according to Hans's algorithm have no predictive value in relation to therapeutic response and risk of death. Bcl2 + and Muris score type 2 are independent predictors of shorter PFS duration. Muris score adjusted with low IPI score has the power of prognostic discrimination of patients. Low NCCN-IPI score and bcl6- and high NCCN-IPI score and bcl6+ statistically significant correlated with a better response to induction immunochemiotherapy. IPI score is still the most powerful instrument for clinical discrimination of patients in the rituximab era. Male gender has a higher risk of death in DLBCL patients.

REZULTATI NAUČNO ISTRAŽIVAČKOG RADA

- 1. Ivan Petković.** Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma-an overview. *Contemp Oncol (Pozn) 2015; forthcoming IF 0.215 (M23)*
- 2. Ivan Petković, Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić.** Are we a step forward with targeted agents in resolving the enigma of mantle cell lymphoma? *Contemp Oncol (Pozn) 2014; 18 (6): 377-383. IF 0.215 (M23)*
- 3. Ivan Petković, Miljan Krstić, Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić, Slavica Stojnev, Ana Cvetanović, Mirjana Balić, Mirjana Todorović.** Renal infiltration of Follicular Lymphoma. *Turk J Hematol 2014; 31 (3): 315-316. IF 0.340 (M23)*
- 4. Ivica Pejčić, Ivan Petković, Svetislav Vrbić, Sladjana Filipović, Mirjana Balić, Ana Cvetanović.** Mantle cell lymphoma-current literature overview. *J Buon 2014; 19 (2): 342-349. IF 0.761 (M23)*
- 5. Ana Cvetanović, Svetislav Vrbić, Sladjana Filipović, Ivica Pejčić, Dusan Milenković, Nikola Živković, Milos Kostić, Ivan Petković.** Clinical benefit of Cetuximab and prognostic values of Cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer: a single institution analysis. *J Buon 2014; 19 (1): 83-90. IF 0.716 (M23)*
- 6. Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić, Sladjana Filipović, Mirjana Scekić, Ivan Petković, Ljiljana Pejčić.** Concurrent chemoimmunotherapy: is it still the best option for the treatment of metastatic melanoma in patients with good performance status? *J Buon 2010; 15 (3): 470-474. IF 0.482 (M23)*
- 7. Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić, Slađana Filipović, Mirjana Šćekić, Ivan Petković, Ljiljana Pejčić, Nebojša Đenić.** Significance of serum tumor markers monitoring metastases in carcinomas of unknown primary site. *Vojnosanit Pregl 2010; 67 (9): 723-731. IF 0.199 (M23)*
- 8. Ivan Petković, Miljan Krstić, Slavica Stojnev, Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić.** Extensive bone marrow involvement in Hodgkin lymphoma patient. *Acta Fac Med Naiss 2014; 31 (4): 261-265. (M52)*
- 9. Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić, Mirjana Todorović, Ivan Petković, Mirjana Balić, Ana Stanković.** Cancer of unknown primary site syndrome-CUP syndrome-diagnostic and therapeutic dilemmas. *Acta Fac Med Naiss 2014; 31 (2): 87-94. (M52)*
- 10. Ivan Petković, Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić.** New frontiers of target therapy in oncology: acute promyelocytic leukemia. *Acta Fac Med Naiss 2014; 31 (1): 17-28. (M52)*
- 11. Ivan Petković, Dragan Mihailović, Miljan Krstić, Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić, Mirjana Balić.** Burkitt lymphoma in elderly patients –a case report. *Acta Fac Med Naiss 2013; 30 (2): 103-109. (M52)*

12. Ivan Petković, Dragan Mihailović, Miljan Krstić, Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić, Mirjana Balić. Primary mantle cell lymphoma of gastrointestinal tract-a case report. *Acta Medica Medianae* 2012; 51 (3): 41-46. (M52)

13. Mihaljević B, Antić D, Anđelić B, Vukićević T, Nikolić V, Pejčić I, **Petković I**, Popović S, Popović L, Anđelković N, Sretenović S, Leković D, Smiljanić M, Marković O, Knežević V, Kecman V. Characteristics of 917 Non-Hodgkin Lymphoma Patients in Serbia According to the WHO Classification of Lymphoid Neoplasms-Lira National Register-Based Study [Meeting Abstract]. *Ann Oncol* 2011; 22 (4): 204. (M34)

14. Mihaljević B, Anđelić B, Antić D, Todorović M, Vukićević T, Nikolić V, Pejčić I, **Petković I**, Popović S, Savić I, Popović L, Anđelković N, Sretenović S, Knežević J, Kecman V. Diffuse Large B-cell Lymphoma: Germinal Center Vs Non Germinal Center - Treatment Response on Immunochemotherapy. Serbian Lymphoma Study Group [Meeting Abstract]. *Ann Oncol* 2011; 22 (4): 224-225. (M34)

15. Mihaljević B, Antić D, Anđelić B, Todorović M, Vukićević T, Nikolić V, Pejčić I, **Petković I**, Popović L, Anđelković N, Sretenović S, Smiljanić M, Marković O. Prognostic significance of the Ki-67 index in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP-experience of Serbian Lymphoma Study Group. **Abstract Book, 16th Congress of the European Hematology Association, London-June 2011; 96 (2): 575-576.** (M34)

16. Vrbić S, Pejčić I, Simonović N, **Petković I**. Medikamentozna onkološka terapija medularnog tireoidnog karcinoma. **Zbornik radova sa recenzijom, Medicinski fakultet Niš 2009: 86-90.** (M64)

Prva 3 rada su autorska iz teme DD, sa Sci liste (obeležena su žutom bojom).

Ukupan broj publikovanih radova je 13 i 3 apstrakta (3 su iz teme DD)