

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 15.05.18			
Организација	Број	Прилог	Вредност
05	5726/5-5		

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/36, од 04.04.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Аните Ивошевић**, под називом:

#### „Прогностички значај експресије матрикс металопротеиназа 2, 9 и 14 код узнапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, председник
2. **Проф. др Драгана Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

### 2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације:

#### 2.1.Кратка биографија кандидата

Др Анита Ивошевић, рођена је 09.06.1988. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2007/2008. године, а завршила

2013. са просечном оценом 9.36. Докторске академске студије уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2013/2014., изборно подручје Клиничка и експериментална Интерна медицина. Од маја 2014. године волонтер је на Клиници за пулмологију КЦ Крагујевац. Од децембра 2014. године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као сарадник у настави на катедри за Интерну медицину, а од јануара 2017. је звању у истраживач приправник. Од децембра 2015. је специјализацији на из Интерне медицине. Усмени докторски испит положила је у јулу 2016. са оценом 9.00.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације**

**Наслов:** „Прогностички значај експресије матрикс металопротеиназа 2, 9 и 14 код узнапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа“

**Предмет:** Утврдити прогностички значај експресије MMP 2, MMP 9 и MMP 14 (енгл: *matrix metallo-proteinases-MMPs*) код узнапредовалог NSCLC (енгл. *non small cell lung cancer*).

### **Хипотезе:**

1. Експресија MMP 2, MMP 9 и MMP 14 код узнапредовалог NSCLC се разликује у односу на хистолошки тип;
2. Експресија MMP 2, MMP 9 и MMP 14 код узнапредовалог NSCLC је у корелацији са једногодишњим и двогодишњим преживљавањем.

## **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат је као први аутор публиковала један рад у целини у часопису са рецензијом категорије M 51, чиме је испуњен услов за пријаву теме докторске дисертације.

Ivošević A, Miletić N, Vulović M, Vujković Z, Novaković Busać S, Četković S, Škrbić R, Stojiljković M. Mechanism and clinical importance of respiratory failure by anticholinesterases. *Ser J Exp Clin Res* 2017; 18(4): 349-355. **M51**

## **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Упркос бројним дијагностичким и терапијским достигнућима, NSCLC и даље представља малигнитет са највећом стопом смртности широм света. Најбољи предсказатељ преживљавања болесника са карциномом плућа и најчешће коришћена класификација за одређивање стадијума болести NSCLC је TNM класификација (енгл: *tumor, node, metastasisis - TNM classification*), која даје јасну слику анатомског ширења карцинома плућа. На основу TNM класификације болесници са подједнаким изгледима преживљавања сврставају се у

пет клиничких стадијума, на темељу којих се одређује начин лечења. Преко 80% свих NSCLC се открива у локално узнапредовалом IIIB или метастатском IVA или IVB клиничком стадијуму болести, са петогодишњим преживљавањем од 1-5%.

NSCLC најчешће метастазира у регионалне лимфне чворове, јетру, супротно плућно крило, мозак, надбубрег и костну срж. Већина смртних случајева је последица недостатка ефикасних терапијских могућности за лечење узнапредовале метастатске болести. Конвенционална хемиотерапија платинским дублетима и зрачна терапија имају ниску ефикасност код поменутог типа карцинома плућа, што резултира честим рецидивима, удаљеним метастазама и ниском стопом петогодишњег преживљавања.

NSCLC је подгрупа од посебног интереса због њене хетерогености у погледу хистопатолошке класификације и одговора на лечење. Фундаментална претпоставка модерног доба истраживања карцинома плућа је да се предвиђање прогнозе или одговора на терапију пацијената може побољшати комбиновањем стандардних клиничких параметара ( функционално стање оболелог тј. ECOG перформанс статус (од енгл. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*), величина тумора, статус лимфних чворова и удаљених метастаза, диференцијација тумора итд.), са суштинским генетским или биохемијским особинама тумора.

Бројне студије су показале да деградација екстрацелуларног матрикса изазвана одређеним ензимима, игра главну улогу у процесу метастазирања тумора. Фамилија матрикс-металопротеиназа је група која се састоји од 24 цинк зависне ендопептидазе, са различитом ензимском активношћу за уништавање екстрацелуларног матрикса. Значајна продукција MMP запажена је у различитим хуманим туморима. Постоји већи број подтипова, али су код NSCLC од значаја типови MMP 2, 9, и 14.

MMP 9 представља најважнију компоненту у ремоделовању туморског ткива. Има могућност да катализује разлагање IV, V, VII, IX и X типа колагена, еластин, фибрин, фибриноген и плазминоген и на тај начин олакшава инвазију туморских ћелија и процес метастазирања. Забележено је да инхибиција MMP 9 смањује инвазију туморских ћелија. Теоретски, повећана експресија MMP 9 би требало да буде у корелацији са лошом прогнозом и узнапредовалим стадијумом малигне болести. Међутим, MMP 9 је испитивана у различитим хуманим узорцима, попут серума и ткива. У неколико студија је забележено да висока експресија MMP 9 није у корелацији са неповољним клиничко-патолошким карактеристикама или са лошом прогнозом, посебно када се процењује у серуму пацијента, што може бити последица мале величине узорка у појединим истраживањима.

Повишена експресија MMP 14 корелира са краћим преживљавањем пацијаната оболелих од NSCLC. Са друге стране је показано да је MMP 9 подједнако експримована и код адено и сквамoцелуларног карцинома плућа. Значајно већа експресија доказана је у III и IV стадијуму у поређењу са нижим стадијумима болести. Код аденокарцинома је повезана са краћим преживљавањем, док код сквамoцелуларног карцинома нема прогностички значај.

Експресија MMP 2 чешћа је у аденокарциномима у односу на сквамозелуларне карциноме плућа. Висока експресија MMP 2 у корелацији је са чешћим рецидивима и лошијом прогнозом. У литератури постоје подаци који показују да је висока експресија ткивног инхибитора MMP 2 повезана са бољом прогнозом код карцинома плућа.

И поред великог броја студија, резултати у многим студијама су контрадикторни, тако да утицај на време до појаве рецидива болести и преживљавање јесте и даље актуелна тема.

### **2.5.Значај и циљ истраживања**

#### *Значај студије*

Значај студије је да се поред стандардних клиничких параметара (ECOG перформанс статус, величина тумора, статус лимфних чворова и удаљених метастаза, диференцијација итд.), испитивани туморски маркери (MMP 2, MMP 9 и MMP 14) искористе као предиктори терапијског одговора и прогнозе болести, чиме би се избегла примена терапијских протокола за које се се не очекује добар терапијски одговор.

#### *Циљ студије*

Основни циљ истраживања је да се испита корелација експресије MMP 2, MMP 9, и MMP 14 са једногодишњим и двогодишњим временом преживљавања код пацијената са узнапредовалим NSCLC.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци истраживања:

1. Испитати експресију MMP 2, MMP 9, и MMP 14 у исечку туморског ткива NSCLC добијеног бронхоскопијом.
2. Анализирати корелацију експресије MMP 2, MMP 9, и MMP 14 са патохистолошким параметрима тумора (хистолошки тип, хистолошки градус, митотски индекс).
3. Анализирати однос експресије MMP2, MMP 9, и MMP 14 у NSCLC са клиничким параметрима (старост, пол, TNM стадијум, локализација метастаза).
4. Испитати корелацију експресије MMP 2, MMP 9, и MMP 14 у NSCLC са одговором на примењене протоколе лечења.
5. Утврдити стопу преживљавања испитиваних болесника након две године праћења и њену повезаност са експресијом MMP 2, MMP 9, и MMP 14 у NSCLC.

### **2.6.Веа истарживања са досадашњим истраживањима**

Немикроцелуларни карцином плућа је подгрупа од посебног интереса због своје хетерогености у погледу хистопатолошке класификације и одговора на лечење. Хистолошки подтип NSCLC последњих година добија на значају, пре свега у предикцији одговора на хемиотерапију што је израз бољег познавања молекуларно-биолошких механизма које ови подтипови поседују. Многи гени и протеини су укључени у регулацију ћелијског циклуса, процес ангиогенезе и апоптозе. Они су дефинисани као

маркери који имају значајну улогу у терапијском одговору и клиничком исходу код пацијената са NSCLC.

MMPs чине велику породицу протеолитичких ензима, чији је профил веома разноврстан. Представљају главне ензиме који су укључени у процес деградације екстрацелуларног матрикса. Такође су важни за регулисање инвазије тумора и процес метастазирања. Постоји већи број подтипова, али су од значаја типови 2, 9, и 14, јер су истраживања показала да код NSCLC постоји повећана експресија MMP 2, MMP 9, и MMP 14. Полиморфизам MMP 2 и MMP 9 је значајан предиктор за развој карцинома плућа. У студији Leinonen и сарадника, у коју је био укључен 191 испитаник са NSCLC, повећана експресија MMP 2 забележена је код 83 испитаника (44 %). Аденокарциноми су показали већу експресију MMP 2 у односу на сквамозелуларни карцином. Истраживања везана за MMP 9, као биомаркер карцинома плућа, првенствено су фокусирана на прогнозу болести. Мало се зна о корелацији експресије MMP 9 са ефектима примењене хемиотерапије. MMP 14 има способност да активира друге чланове, а његова повишена експресија корелира са краћим преживљавањем пацијената са NSCLC.

И поред великог броја студија, резултати у многим студијама су контрадикторни, тако да утицај експресије MMP 2, MMP 9, и MMP 14 на преживљавање болесника са NSCLC је и даље актуелна тема. Добијени резултати нашег истраживања могу бити од великог значаја за процену терапијског одговора и прогнозу болесника са одмаклим стадијумом NSCLC. Обзиром да је NSCLC један од тумора са непредвидивим понашањем у погледу терапијског одговора и прогнозе, значај истраживања је да се поред стандардних клиничких параметара, испитивани туморски маркери искористе као предиктори терапијског одговора и прогнозе код болесника са NSCLC.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

У складу са циљевима истраживања спровела би се клиничко-експериментална, проспективна студија.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Комплетно испитивање било би спроведено у Клиници за пулмологију, Центру за онкологију и радиологију и у Служби за патолошкоанатомску дијагностику Клиничког центра Крагујевац. Планирано је испитивање 94 болесника са патохистолошки потврђеним NSCLC, који према TNM класификацији припада нересектабилном стадијуму (IIIa, IIIb и IV). Истраживање је одобрено одлуком Етичког одбора КЦ Крагујевац (бр. 01/11169 од 02.08.2016.год.).

Сви испитаници биће сврстани у две експерименталне групе:

1. *Група А:* IIIa + IIIb стадијум – биће лечени комбинованом хемио и зрачном терапијом, односно биолошком терапијом.

2. *Група В*: IV стадијум - биће лечени хемиотерапијом без или са палијативном радиотерапијом, односно биолошком терапијом. Процена ефекта терапије ће се спроводити након свака два циклуса лечења.

### **2.7.3. Узорковање**

У студију ће бити укључени сви пацијенти са постављеном дијагнозом локално одмаклог NSCLC у периоду од септембра 2016. године. Они ће бити праћени током двогодишњег периода од дана постављене дијагнозе NSCLC.

Критеријуми за укључивање:

1. опште стање пацијента према ECOG скали 0 и 1;
2. локално одмакли NSCLC (нересектабилни IIIa, IIIb и IV клинички стадијум према међународној TNM класификацији)
3. одлука Онколошког конзилијума за плућа да се лечење болесника започне применом хемиотерапије или комбинацијом хемио и радиотерапије

Критеријуми за искључивање:

1. постојање малигнитета других локализација
2. хистолошки доказан микроцелуларни карцином плућа
3. ресектабилан NSCLC (I, II и ресектабилни IIIa клинички стадијум )
4. опште стање пацијента према ECOG скали 2-4
5. одлука Онколошког конзилијума за плућа да се у лечење болесника примени симптоматска терапија или само палијативна зрачна терапија због коморбидитета који искључују примену хемиотерапије

### **2.7.4. Варијабле које се мере у студији**

#### Независне варијабле

1. Стадијум туморске болести (дефинисан свим расположивим дијагностичким поступцима: компјутеризована томографија грудног коша и горњег абдомена, ехотомографија абдомена, стандардна постеро-антериорна и профилна радиографија срца и плућа, бронхоскопија, евентуално и позитронска емисиона томографија, сцинтиграфија костију, компјутеризована томографија или магнетна резонанца ендокранијума, плеурална пункција, пункција перикарда итд.);
2. Патохистолошке карактеристике тумора: хистолошки тип и градус, митотски индекс, уз дефинисање имунофенотипа тумора стандардно-дијагностичком имунохистохемијском анализом;

#### Зависне варијабле

1. Експресија MMP 2, MMP 9 и MMP 14 дефинисана имунохистохемијским методом;
2. Процена одговора на спроведено лечење према евалуационим критеријумима одговора на примењену терапију за солидне туморе тј. према RECIST-у (од енгл. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*);

### Збуњујуће варијабле

1. Социо-демографске карактеристике испитаника: пол, старост, придружене болести, социо-економски статус;
2. Клинички биохемијски параметри: комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, активност трансминаза, директни и индиректни билирубин, електролити (Na, K, Ca)
3. Електрокардиографски налаз (ЕКГ) урађен на 12 каналном ЕКГ апарату;

### **Имунохистохемијска анализа**

Имунохистохемијски метод ће укључити анализу експесије MMP2, MMP 9 и MMP 14 применом палете моно и поликлоналних антитела, према препорученим протоколима, коришћењем узорак ткива фиксираног у формалину, укалупљеног у парафин. Евалуација имунохистохемијске анализе биће вршена семиквантитативном проценом експесије испитиваних маркера, скоровањем према скалама специфичним за сваки маркер. Додатно градирање степена позитивности за све имунохистохемијске анализе ће се вршити на основу процента имунореактивних туморских ћелија и то до 30% (+/1), од 30-60% (++)/2), преко 60% (+++/3); Одсуство имуно-реактивности (-/0) ће се такође одређивати у складу са наведеним за свако имунохистохемијско бојење. Сва имунохистохемијска бојења биће изведена уз контролу квалитета и специфичности бојења, применом позитивних и негативних контрола према пропозицијама *NordiQC* (од енгл: *Nordic immunohistochemical Quality Control*). Микроскопска анализа тумора и оцењивање експесије маркера вршиће се на микроскопу типа *CarlZeiss, Axioscop 40*. Препарати са репрезентативним пољима, сликаће се коришћењем три микроскопска увећања (x10, x20 и x40), помоћу камере *Canon PC 1089*.

### **Процена терапијског одговора**

Иницијални одговор на спроведено лечење процењиваће се након другог и након четвртог циклуса хемиотерапије, на основу радиографски детектованих туморских лезија, компјутеризоване томографије грудног коша, ехосонографског прегледа абдомена и других промена (величина измењеног лимфног нодуса мерљива у две димензије и др.).

1. *Комплетан одговор*: потпуно ишчезавање клинички мерљиве болести за период од најмање 4 недеље.
2. *Парцијални одговор*: смањење мерљивих лезија за најмање 30% у највећем дијаметру и без појаве нових за 4 недеље.
3. *Прогресија болести*: прогресија постојећих промена за 20% у мерљивој величини, појава нових или поновна појава раније ишчезлих промена.
4. *Стабилна болест*: када не постоје јасни критеријуми да се болест одреди као комплетан или парцијални одговор, односно прогресија болести.

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је помоћу *G\*Power 3.1.5 (FranzFaul, UniversitätKiel, Germany)* програма, за  $\alpha = 0,05$  и снагу студије  $= 0,8$  за  $\chi^2$  тест. Задовољавајућа величина узорка у студији, по задатим критеријумима била би  $n=94$ .

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа података биће урађена у статистичком компјутерском програму, *PASWStatistics*, верзија 20. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија ће бити тестирана *Chi*-квадрат тестом, односно *Fisher*-овим тестом тачне вероватноће. Све континуиране варијабле ће бити представљене у облику средње вредности  $\pm$  стандардне девијације. Просечне разлике у вредностима континуираних варијабли тестираће се помоћу *Student*-овог *t* теста, односно *Mann-Whitney*-јевог теста за независне узорке, односно *T* теста за везане узорке или *Vilkokson*-овог теста, у зависности од нормалности расподеле. Нормалност расподеле биће тестирана графичким и рачунским методама. Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода биће испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом и исказана као *oddsratio* 95% интервалом поверења. Корелација између варијабли испитиваће се помоћу *Pirson*-ове односно *Spearman*-ове корелације, а јачина корелације ће бити процењивана на основу Кохеновог критеријума:  $r \geq 0,5$  веома јака корелација;  $r=0,3-0,49$  средње јака корелација;  $r \leq 0,29$  слаба корелација. Могућност да нека променљива буде маркер испитиваће се помоћу *ROC* криве, при чему ће се, за погодно утврђен *cut-off*, одређивати сензитивност и специфичност. Одређивањем сензитивности и специфичности теста за поједине маркере, уследиће ниво поузданости ових анализа. Преживљавање болесника биће приказано помоћу *Kaplan Meier*-ових кривих, док ће се поређења између група радити помоћу *log rank* теста. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од  $p \leq 0,05$ .

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће се наћи корелацију експресије матрикс металопротеиназа 2, 9, 14 у NSCLC са патохистолошким параметрима тумора и клиничким параметрима испитиваних болесника. Добијени резултати могу бити од великог значаја за процену терапијског одговора и прогнозу болесника са одмаклим стадијумом NSCLC. С обзиром да је NSCLC, тумор са непредвидивим понашањем у погледу терапијског одговора и прогнозе, значај истраживања је да се поред стандардних клиничких параметара (старост, пол, опште стање пацијента, TNM стадијум болести, и.т.д) испитивани туморски маркери искористе као предиктори терапијског одговора и прогнозе код болесника са NSCLC.



## 2.9. Очекивани садржај дисертације

Анализа експресије матриксметалопротеиназа 2, 9 и 14 у туморском ткиву пацијената оболелих од узнапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа има за циљ да предвиди одговор тумора на хемиотерапију, чиме би се могла омогућити оптимизација третмана за сваког пацијента. Истраживање ће се такође бавити питањем да ли се комбиновањем стандардних клиничких параметара (перформанс статус, величина тумора, статус лимфних чворова и удаљених метастаза, диферентованост итд.) са генетским особинама тумора може предвидети прогноза или одговор на примењени хемиотерапијски протокол лечења. Предложена имунохистохемијска анализа туморског ткива имала би значаја у ефикасном праћењу болесника са одмаклим стадијумом болести, што би могло бити искоришћено у модификацији протокола лечења ових болесника.

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Проф. др Марина Петровић испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### Компетентност ментора

Радови проф. др Марине Петровић у вези са темом докторске дисертације

1. **Petrović M**, Bukumirić Z, Zdravković V, Mitrović S, Atkinson HD, Jurišić V. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, progastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2014; 31(2):823.
2. **Petrović M**, Mitrovic S, Stankovic V, Jurisic V, Atkinson H.D. Neuroendocrine Markers—Useful Predictors of Therapeutic Responses in Non-resectable Non-small Cell Lung Cancer. *LabMedicine* 2012; 43(2):6-10.
3. **Petrović M**, Baskić D, Banković D, Ilić N. Neuroendocrine differentiation as an indicator of chemosensitivity and prognosis in nonsmall cell lung cancer. *Biomarkers* 2011; 16(4): 311-320.
4. **Petrović M**, Ilić N, Lončarević O, Čekerevac I, Lazić Z, Novković Lj, Ćupurdija V, Kostić G. Risk factors for brain metastases in surgically staged IIIA non-small cell lung cancer patients treated with surgery, radiotherapy and chemotherapy. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(8):643-649.
5. **Petrović M**, Ilić N, Baskić D. Značaj neuroendokrinih markera u odgovoru na lečenje i preživljavanje bolesnika s odmaklim nesitnoćelijskim karcinomom pluća. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(1-2):37-42.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област: Клиничка и експериментална Интерна медицина

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, председнику
2. **Проф. др Драгана Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

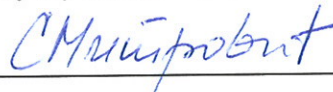
На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Аните Ивошевић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита прогностички значај експресије матрикс металопротеиназа 2, 9 и 14 код узнапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа. Према сугестијама чланова комисије у пријави теме јасније су прецизирани циљеви истраживања, јасно је истакнута оригиналност рада уз објашњење шта ново доноси ова докторска дисертација научној зајденици.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Аните Ивошевић, под називом „**Прогностички значај експресије матрикс металопротеиназа 2, 9 и 14 код узнапредовалог немикроцелуларног карцинома плућа**“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

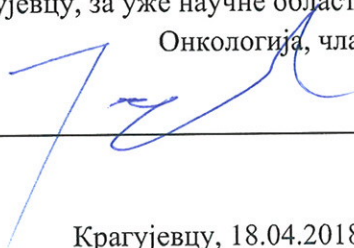
**Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, председник



**Проф. др Драгана Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



**Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан



Крагујевцу, 18.04.2018. година