

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛЕНА	09.09.2020
ОБРАДОВАНО	
05	7252

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-473/28 од 15.07.2020. године, формирана је комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Дејана Рашића, под називом:

„Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана“

Чланови комисије су:

1. **Доц. др Јасмина Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Оториноларингологија, председник
2. **Доц. др Јелена Сотировић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија, члан
3. **Доц. др Бисерка Вукомановић-Ђурђевић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област, Хистологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Дејан Рашић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

Рођен 16. јула 1970. у Београду, где је завршио основну и средњу школу. Дипломирао на Медицинском факултету у Београду 1995. године. Као лекар опште праксе радио у ГА Београд. Специјалистички испит из оториноларингологије положио 2005. године са одличном оценом. Ради као лекар одељења за ларингологију Клинике за оториноларингологију Војномедицинске академије.

Уписао је докторске академске студије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу - област Онкологија и субспецијалистичке студије из Онкологије на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана“.

Предмет: Предмет овог истраживања би био анализа нивоа експресије матриксне металопротеиназе 2 (ММП-2) и матриксне металопротеиназе 9 (ММП-9) у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса и хроничног ларингитиса, те утврђивање повезаности експресије ММП-2 и ММП-9 са следећим клиничко-патолошким карактеристикама тумора: TNM стадијум, хистолошки и нуклеарни градус, локализација тумора (субрегион ларинкса) и појаве локалног или регионалног рецидива болести. На основу овога би требало утврдити да ли ниво експресије ММП-2 и ММП-9 показује повезаност са стопом преживљавања болести и одредити повезаност нивоа експресије ММП-2 и ММП-9 са густином лимфоцитне и еозинофилне инфилтрације у субепителијалном слоју узорака ткива.

Хипотезе:

- Ниво експресије ММП-2 и ММП-9 је већи у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса у односу на ткиво хроничног ларингитиса.
- Експресија ММП-2 и ММП-9 је статистички значајно повећана: код супраглотичних у односу на глотичне планоцелуларне карциноме, у случајевима метастатског ширења болести, код узнапредовалих стадијума болести (стадијуми III и IV), код нижег степена диферентованости туморског ткива и код појаве локалног и регионалног рецидива болести.
- Стопа преживљавања је у директној вези са степеном експресије ММП-2 и ММП-9.
- Постоји позитивна корелација између нивоа експресије ММП-2 и ММП-9 и густине лимфоцитне и еозинофилне инфилтрације у субепителијалном слоју узорака ткива.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у часопису категорије M23 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. **Rašić D**, Perić A, Vukomanović Đurđević B, Sotirović J, Baletić N, Milojević M, Pavićević Lj, Dimić A. Clinical significance of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Vojnosanit Pregl.* 2020; doi: 10.2298/vsp191223015R. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Малигни тумори ларинкса чине 1-2% свих малигнух тумора. Од злоћудног тумора ларинкса више оболевају мушкарци (8-10 пута чешће у односу на жене), а најчешће се болест појављује између педесете и седамдесете године живота. У Централној Србији, 2012. године, злоћудни тумор ларинкса је код мушкараца, био на шестом месту међу свим малигнуим туморима. Стандардизована стопа инциденције од рака ларинкса је код мушкараца износила 10,1 на 100 000 становника. Више од 90% свих малигнух тумора гркљана чине планоцелуларни карциноми.

У најзначајније етиолошке факторе за настанак планоцелуларног карцинома ларинкса убрајају се: пушење, конзумација алкохолних пића, гастроэзофагеални рефлукс, HPV (human papilloma virus) инфекција, аерозагађење, исхрана сиромашна воћем и поврћем. Алкохол у комбинацији са дуваном, у знатној мери повећава ризик од настанка карцинома ларинкса, нарочито супраглотичне регије.

Прогноза карцинома ларинкса зависи од регионалне захваћености малигнуом болешћу, стадијума болести, односно њене проширености, која се одређује TNM класификацијом. Преживљавање се у значајној мери смањује уколико дође до развоја и ширења болести (локални или регионални рецидив, односно појава удаљених метастаза). У последње време, развојем молекуларне биологије, откривени су многи молекуларни механизми у онкогенези малигнух тумора. Експресија одређених туморских маркера доводи се у везу са настанком и биолошким понашањем карцинома ларинкса. Утврђивање прогностичких вредности неких туморских маркера били би од велике помоћу у одабиру модалитета лечења, који је основа за прогнозу болести.

Матрикс металопротеиназе (MMP – *Matrix metalloproteinases*) су фамилија од 23 ендопептидазе, структурно веома сличне, а које разграђују компоненте екстраћелијског матрикса и на тај начин играју значајну улогу у процесу туморског напредовања и настанку метастаза. Оне се могу активирати различитим агенсима, другим протеазама или појединим члановима MMP фамилије. У зависности од врсте супстрата чију деградацију врше или структурних домена, MMP делимо у 6 подгрупа. Експресија и активација MMP се уочава скоро код свих тумора. MMP-2 и MMP-9 су желатиназе које су повезане са малигнуим фенотипом туморских ћелија, јер имају способност да разарају колаген типа IV,

који је врло важна компонента базалне мембране. Ово је кључни моменат, који је неопходан, за инвазију и метастазу туморских ћелија. Један број публикованих радова је показао да MMP могу играти важну улогу у развоју и ширењу планоцелуларног карцинома главе и врата.

У последње време, многе студије су, показале да код развоја малигнух тумора ларинкса долази до појачане експресије MMP-2 и MMP-9. Међутим, резултати студија које се баве испитивањем корелације нивоа експресије MMP-2 и MMP-9 код карцинома ларинкса са клиничко- патолошким карактеристикама и прогнозом болести нису конзистентни. Тако су Улоза и сар. нашли статистички значајно повећан ниво експресије MMP-2 и MMP-9 код карцинома глотиса у односу на бенигне промене гласница. Студија Малиса и сар. је показала експресију MMP-2 у нешто више од 50% случајева карцинома глотиса. Међутим, у недавно публикованом раду Велеа и сар. показано је драстично снижење MMP-2 експресије код глотисних у односу на супраглотисне и трансглотисне карциноме ларинкса. Прегледом доступне литературе, нису нађени радови који би показали однос експресије MMP- 9 и карцинома глотиса. Лиу и сар. су становишта да не постоји корелација између експресије ова два биомаркера и локализације тумора ларинкса. Са друге стране, Цао и сар. ипак тврде да експресија MMP- 9 корелира са примарном локализацијом тумора. Из претходно наведеног проистиче да наредна истраживања треба усмерити ка дефинисању статистичке значајности експресије матрикс металопротеиназа 2 и 9 у односу на субрегион ларинкса.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Прогностички је врло важно откривање болесника са високим ризиком за развој или постојање регионалних метастаза и каснији развој локорегионалног рецидива, јер се може изабрати најбољи модалитет лечења и вршити чешћа евалуацију лечења.

Ова студија ће бити допринос у потрази за новим, бољим тумор маркерима који би били предиктор туморског понашања.

Циљеви студије

Циљеви студије су:

1. Одредити ниво експресије MMP-2 и MMP-9 у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса и хроничног ларингитиса.
2. Утврдити повезаност експресије MMP-2 и MMP-9 са следећим клиничко-патолошким карактеристикама тумора: TNM стадијум, хистолошки и нуклеарни градус, локализација тумора (субрегион ларинкса), појава локалног или регионалног рецидива болести.

3. Утврдити да ли ниво експресије MMP-2 и MMP-9 показује повезаност са стопом преживљавања болести.
4. Утврдити повезаност нивоа експресије MMP-2 и MMP-9 са густином лимфоцитне и еозинофилне инфилтрације у субепителијалном слоју узорака ткива.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

У доступној литератури, резултати који се односе на везу експресије MMP-2 и MMP-9 и клиничко- патолошких параметара (величина тумора, степен диферентованости, клинички стадијум, лимфонодални статус) су контрадикторни. Ранија истраживања су показала да нема статистички значајне повезаности између експресије MMP-2 и MMP-9 и клиничко- патолошких карактеристика планоцелуларног карцинома гркљана. Међутим, већина нових студија демантују претходно тврђење. Чоловић и сар. су нашли статистички значајну корелацију између нивоа експресије MMP-9 са хистопатолошким степеном карцинома, клиничким стадијумом, склоности ка рецидивирању и метастазирању. Цао и сар. налазе да је експресија MMP-9 кориснија у процени клиничко- патолошких карактеристика, него експресија MMP-2. Вале и сар. ипак доказују постојање високог нивоа експресије MMP-2 код метастаза у регионалне лимфне чворове супраглотишног и трансглотишног карцинома. Танг и сар. тврде да је експресија MMP-2 и MMP-9 блиско повезана са TNM статусом и клиничким стадијумом болести. У једном, недавно објављеном чланку, висок ниво експресије обе металопротеиназе је повезан са већим потенцијалом тумора ка инвазији и метастазирању. У последњој декади, велики број студија је усмерен ка дефинисању прогностичке вредности експресије MMP-2 и MMP-9 код планоцелуларног карцинома ларинкса. Пескос и сар. нису нашли корелацију између експресије MMP-9 и преживљавања. Један број истраживача показао је да висок ниво експресије MMP-9 представља независни прогностички фактор лоше прогнозе малигне болести. MMP-2 се такође сматра потенцијалним биолошким маркером лоше прогнозе. Сходно овоме, истраживања треба усмерити ка дефинисању односа експресије MMP-2 и MMP-9 са клиничко- патолошким карактеристикама тумора и стопом преживљавања.

Основни разлог за истовремено праћење експресија MMP-2 и MMP-9 у нашој студији је тај, што су ове металопротеиназе сличних карактеристика, али очито различитих улога у процесу развоја и ширења малигне болести. Због тога ће бити спроведено имунохистохемијско истраживање у циљу процене прогностичког значаја локалне активности ензима MMP-2 и MMP-9 за развој карцинома ларинкса. Осим тога, у доступној литератури нису нађене студије које су обрађивале повезаност новоа експресије MMP-2 и MMP-9 са густином субепителијалне лимфоцитне и еозинофилне инфилтрације, као индикаторима инфламације и процеса ремоделовања ткива, те ће истраживање дати значајан допринос у овој области.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Проспективна, клиничка опсервациона студија.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију је укључено укупно 140 болесника, од тога 70 са патохистолошки верификованим планоцелуларним карциномом ларинкса и 70 са патохистолошки верификованим хроничним ларингитисом. Испитаници ће бити разврстани по групама у односу на: локализацију тумора у ларинксу (супраглотисни, глотисни); TNM стадијум болести (T1/T2, T3/T4, N0 односно N+, M0 односно M+); степен диферентности тумора (добро, умерено, слабо); стадијум болести (I,II,III,IV); развој локорегионалног рецидива (са, односно без рецидива болести); петогодишње преживљавање (са, односно без петогодишњег преживљавања). У истраживање су укључени болесници који су од 2010. до 2015. лечени у Клиници за оториноларингологију ВМА, а на основу одобрења Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду. Патохистолошка верификација тумора ларинкса вршена је у Институту за патологију и судску медицину Војномедицинске академије у Београду. Имунохистохемијска обрада препарата биће спроведена у Институту за патологију и судску медицину ВМА и Институту за патологију Медицинског факултета у Београду.

2.7.3. Узорковање

Критеријум за укључивање у студију су патохистолошки верификован планоцелуларни карцином ларинкса или патохистолошки верификована хронична промена на слузници ларинкса. Сви испитаници укључени у студију су интервјуисани о професији, туморима у породици, својим навикама и здравственом стању. Критеријуму за искључење из студије су друга малигна обољења, зрачна или полихемиотерапија или већ извршено хируршко уклањање тумора.

Део туморског ткива, који је добијен током ларингомикроскопије или оперативног захвата, фиксиран је 24 часа у 4% пуферованом раствору формалина. Потом је испиран водом и дехидриран у алкохолима растуће концентрације (70% до апсолутног), а затим липофилизован у ксилолу и калупљен у парафину. Парафински блокови су сечени микротомом на дебљину узорака 3-5 микрометара. Пресеци су бојени хематоксилин-еозином. Након брисања наноси се Canada balsam или DPX. Хистопатолошка дијагноза се поставља на Н&Е препаратима.

На препаратима су одређивани врста и димензија тумора, хистолошки и нуклеарни градус, перинеурална и периваскуларна инвазија, кератинизација тумора, ширење ван ларинкса и у регионалне лимфне чворове. Одређивање TNM статуса урађено је по

препоруци VI TNM класификације малигнух тумора усвојене од UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

Патохистолошка анализа ће бити рађена на дигиталном оптичком микроскопу (Nikon Coolscope), повезаном са компјутеризованим системом за анализе слика пресека ткива, уз коришћење Image J softwarea. Лимфоцити и еозинофили ће бити бројани при увећању 400 х. Поља посматрања ће бити оријентисана целом дужином уз епителијалну базалну мембрану. Да би се одредила средња густина лимфоцитне и еозинофилне инфилтрације, биће прегледано 10 случајно изабраних поља на сваком од пресека ткива. Лимфоцити и еозинофили ће бити бројани на сваком од пресека, одвојено у епителу и ламини проприји, након чега ће бити одређиван њихов средњи број.

Имунохистохемијско бојење обухвата низ технолошких процедура: депарафинизацију, након сечења на пресеке 3-4 микрометара из парафинских калупа и сушења (16-56 степени) следе фазе потапања у ксилолу, алкохолу и дестилованој води. Затим се врши протеолитичка дигестија (демаскирање антигена). Депарафинисани пресеци се у кивети са 250 ml раствора цитратног пуфера (10 mmol/L) кувају у микроталасној пећници на максималној температури два пута, по пет минута; потом се хладе у цитратном пуферу на собној температури 30 минута. Након тога се испирају дестилованом водом два пута по тридесет секунди. Следећа фаза подразумева блокирање ендogene пероксидазе: ткивни пресеци стоје у 3% водоник пероксиду пет минута; потом се исперу дестилованом водом и прелију фосфатним пуфером три пута по два минута. Имунохистохемијска бојења ће бити примењена са anti- human MMP-2 антителим и anti-human MMP-9 антителим. Анализа имунохистохемијских реакција ће бити вршена светлосним микроскопом. Анализа нивоа експресије MMP- 2 и MMP- 9 обавиће се на основу интезитета бојења туморских ћелија: 0= нема бојења, 1= слаб интезитет бојења у више од 10%, 2= интезивно бојење у више од 10%. Као позитивна контрола, користиће се околно, очувано, ткиво ларинкса.

По пристизању резултата, за сваког болесника биће израчуната медијана, на основу које ће болесници бити подељени у две групе: болесници са ниским степеном експресије и болесници са високим степеном експресије MMP- 2 и MMP- 9.

2.7.4. Варијабиле које се мере у студији

Независне варијабле: патохистолошка верификација планоцелуларног карцинома ларинкса, густина лимфоцитне субепителијалне инфилтрације, густина еозинофилне субепителијалне инфилтрације, локализација тумора, локална и удаљена проширеност болести, клинички стадијум болести, стопа преживљавања.

Зависне варијабле: ниво имунохистохемијске експресије MMP- 2 и MMP- 9 у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса и ниво имунохистохемијске експресије MMP- 2 и MMP- 9 у ткиву хроничног ларингитиса.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Основна подела болесника у овој студији (2 групе), направљена је у односу на почетну дијагнозу (планоцелуларни карцином гркљана, хронични ларингитис). Једна од основних хипотеза аутора је присуство повећане експресије матрикс металопротеиназе- 9 (ММП-9) и матрикс металопротеиназе- 2 (ММП-2) у ткиву особа захваћених малигним процесом. Снага студије треба да буде минимално 80%, а вероватноћа грешке првог типа ($\alpha = 0,05$). На основу података из доступне литературе (Peschos D, i sar., *Histol Histopathol* 2006; 21: 603-8), може се очекивати да ће разлика у нивоу експресије ММП-9 и ММП- 2 (између 2 групе) износити око 20%. Применом z- теста (разлика пропорција независних група) добијено је да је минимални број испитаника у свакој групи 70. Анализа је извршена уз помоћ комерцијално доступног програма GPower 3.1.

2.7.6. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа података извршиће се помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 18. Већина варијабли, представиће се у виду фреквенција појединих обележја (категорија), а статистичка значајност разлика биће проверавана применом χ^2 квадрат теста. У случају континуираних варијабли, подаци ће бити приказани као средња вредност \pm стандардна девијација (SD). Провера нормалности дистрибуције података, вршиће се применом Колмогоров- Смирнов теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између 2 групе, процењиваће се применом t- теста или путем Mann-Whitney теста. У случају када се поређују више од две групе, користиће се ANOVA у 1 правцу или алтернативно Kruskal-Wallis тест. Јачина повезаности (корелације) појединих параметара, испитиваће се применом Спирманове корелационе анализе. Поређење дужине преживљавања болесника различитих група (подгрупа) извешће се помоћу Kaplan –Maierове анализе. Статистички значај разлика процењиваће се на минималном нивоу $p < 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Овим истраживање се очекује повишен ниво експресије ММП-2 и ММП-9 код болесника са планоцелуларним карциномом ларинкса у односу на болеснике са хроничним ларингитисом. Такође се очекује корелација експресије испитиваних металопротеиназа са локализацијом тумора, као и статистички значајна корелација експресије ММП-2 и ММП-9 и клиничко- патолошких карактеристика карцинома ларинкса. Стопа преживљавања је нижа код болесника са израженом експресијом испитиваних металопротеиназа.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Резултати претходних студија су показали да код развоја малигнух тумора ларинкса долази до појачане експресије молекула матрикс металопротеиназе- 2 (ММП-2) и матрикс металопротеиназе- 9 (ММП-9). Међутим, подаци о корелацијама нивоа експресије ММП-2 и ММП-9 са клиничко-патолошким карактеристикама и прогнозом болести код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса нису конзистентни.

Главни циљеви студије су одређивање нивоа експресије ММП- 2 и ММП- 9 у ткиву планоцелуларног карцинома гркљана и хроничног ларингитиса и утврђивање повезаности експресије ММП-2 и ММП-9 са следећим клиничко-патолошким карактеристикама тумора: TNM стадијум, хистолошки и нуклеарни градус, локализација тумора (субрегион ларинкса), појава локалног или регионалног рецидива болести.

У студију ће бити укључено укупно 140 болесника, од тога 70 са патохистолошки верификованим планоцелуларним карциномом ларинкса и 70 са патохистолошки верификованим хроничним ларингитисом. Испитаници ће бити разврстани по групама, у односу на: локализацију тумора у ларинксу, TNM (tumor, node, metasthesis) стадијум болести, степен диферентованости тумора, клинички стадијум болести, развој локорегионалног рецидива, петогодишње преживљавање. На овај начин формиране групе болесника, биће упоређиване у односу на степен имунохистохемијске експресије ММП-2 и ММП-9.

Очекује се повишен ниво експресије молекула ММП-2 и ММП-9 код болесника са планоцелуларним карциномом ларинкса у односу на болеснике са хроничним ларингитисом. Такође се очекује позитивна корелација експресије испитиваних металопротеиназа са локализацијом тумора, као и статистички значајна корелација експресије ММП-2 и ММП-9 и клиничко-патолошких карактеристика карцинома ларинкса. Стопа преживљавања је нижа код болесника са више израженом експресијом испитиваних металопротеиназа.

Прогностички је врло важно откривање болесника са високим ризиком за развој или постојање регионалних метастаза и каснији развој локорегионалног рецидива, јер се може изабрати најбољи модалитет лечења, а код прогностички неповољних случајева изискивати чешћу евалуацију претходног лечења. Ова студија ће бити допринос у потрази за маркерима који би били бољи предиктори клиничког понашања планоцелуларног карцинома ларинкса.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф. др Александар Перић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија.

Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

1. Milojević M, Avramović S, Kostić B, Sotirović J, Perić A. Endoscopic dacryocystorhinostomy. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(6):463-7.
2. Perić A, Baletić N, Sotirović J. A case of an uncommon anatomic variation of the middle turbinate associated with headache. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30(3):156-9.
3. Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Perić A, Miljanović O. Influence of allergy on the immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose macrolide treatment of nasal polyposis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2010; 154(4):327-34.
4. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Đurđević B, Perić AV, Miljanović O. Proinflammatory cytokine levels in nasal fluid as indicators of severity of nasal polyposis. *Acta Clin Croat*. 2010;49(4):395-403.
5. Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Perić AV, Miljanović O. Immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose macrolide treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Med Biochem*. 2011;30(1):45-50.
6. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Đurđević B, Miljanović O. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and eosinophil counts in nasal polyp tissue in asthmatic and non-asthmatic patients. *Allergol Immunopathol*. 2011;39(3):133-9.
7. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B. Nasal polyps with more intense epithelial eosinophil infiltration respond worse to long-term low-dose treatment by clarithromycin. *Adv Clin Exp Med*. 2011;20(3):325-34.
8. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B, Baletić N. Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2011;62(2):341-8.
9. Perić A, Vojvodić D, Matković-Jožin S. Effect of long-term low-dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the 'regulated on activation, normal T cell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 2012;126(5):495-502.

10. Sotirović J, Vukomanović-Djurdjević B, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, Perić A. Recurrent lipomatous tumor of hypopharynx: case report and literature review. Acta Clin Croat. 2014;53(3):365-8.
11. Vukomanović-Đurđević B, Basta-Jovanović G, Baletić N, Berisavac M, Nenadić D, Perić A. Significance of survival immunoreactivity and morphometric analysis of HPV-induced cervical dysplasia. Arch Biol Sci 2014; 66(1): 429-36.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Онкологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Јасмина Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Оториноларингологија, председник
2. **Доц. др Јелена Сотировић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија, члан
3. **Доц. др Бисерка Вукомановић-Ђурђевић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област, Хистологија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашњи научно-истраживачки рад и публиковане радове др Дејана Рашића, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном раду чији је циљ да се изврши анализа експресије и повезаност експресије MMP-2 и MMP-9 у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса и хроничног ларингитиса, са појединим клиничко-патолошким карактеристикама тумора.

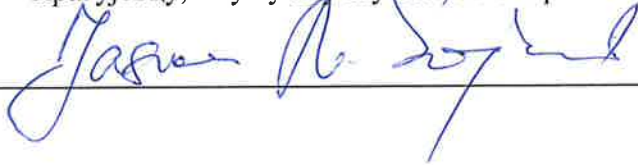
Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидата др Дејана Рашића имати научни, практични и клинички значај.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др

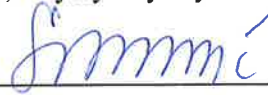
Дејана Рашића под називом: „Испитивање прогностичке вредности експресије металопротеиназа матрикса 2 и 9 код болесника са планоцелуларним карциномом гркљана“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Јасмина Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Оториноларингологија, председник



Доц. др Јелена Сотировић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија, члан



Доц. др Бисерка Вукомановић-Ђурђевић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област, Хистологија, члан



У Крагујевцу, август 2020. године