

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно научног већа

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, бр. 01-5586/3-14 од 03.06.2015. године, формирана је комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Дејана Рашића, под називом:

„ПРОГНОСТИЧКА ВРЕДНОСТ ЕКСПРЕСИЈЕ ММР-2 И ММР-9 КОД ПЛАНОЦЕЛУЛАРНОГ КАРЦИНОМА ГРКЉАНА”, у следећем саставу :

1. **Проф. др Бранислав Белић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник;
2. **Доц. др Слободанка Митровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
3. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Научно-наставном већу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Дејан Рашић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Дејан Рашић је рођен 16. јула 1970. у Београду, где је завршио основну и средњу школу. Дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 20. септембра 1995. године. Као лекар опште праксе радио је у ГА Београд. Специјалистички испит из оториноларингологије је положио 25.03.2005. године са одличном оценом.

Ради као лекар одељења за ларингологију Клинике за оториноларингологију Војномедицинске академије.

Докторске академске студије уписао је школске 2009/10. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу - област Онкологија. Усмени докторски испит положио је јула 2010. са одличном оценом.

Ужа област интересовања је ларингологија.

Завршио је курс ендоскопске хирургије синуса у Београду, 2008. године, курс микроларингоскопске хирургије у Новом Саду, 2009. године и курс ултразвучне дијагностике болести врата, Београд, 2010. године.

Учествовао на већем броју научних и стручних скупова (конгреси, симпозијуми) у земљи и иностранству.

Члан је ОРЛ секције Српског лекарског друштва.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Прогностичка вредност експресије MMP-2 и MMP-9 код планоцелуларног карцинома гркљана“.

Предмет: Предмет овог истраживања би био анализа нивоа експресије MMP- 2 и MMP- 9 у ткиву планоцелуларног карцинома гркљана и хроничног ларингитиса, те утврђивање повезаност експресије MMP-2 и MMP-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 обвога би требало утврдити да ли ниво експресије MMP- 2 и MMP- 9 показује повезаност са стопом преживљавања болести и одредити повезаност нивоа експресије MMP-2 и MMP-9 са густином лимфоцитне и еозинофилне инфилтрације у субепителијалном слоју узорака ткива.

Хипотезе: Ниво експресије MMP- 2 и MMP- 9 је већи у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса у односу на ткиво хроничног ларингитиса. Експресија MMP- 2 и MMP- 9 је статистички значајно повећана: код супраглотичних у односу на глотичне планоцелуларне карциноме, у случајевима метастатског ширења болести, код узнатредовалих стадијума болести (стадијуми III и IV), код нижег степена диферентованости туморског ткива и код појаве локалног и регионалног рецидива болести. Даље, стопа преживљавања је у директној вези са степеном експресије MMP-2 и MMP-9. Постоји позитивна корелација између нивоа експресије MMP-2 и MMP-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 са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Rašić D, Perić A, Vukomanović-Đurđević B. A case of an unilateral tonsillar hypertrophy caused by actinomycosis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2010; 53(1): 31-3. (**M51 – 2 бода**).

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Малигни тумори гркљана чине 1-2% свих малигних тумора. Од злоћудног тумора гркљана 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 малигним туморима. Стандардизована стопа инциденције од рака ларинкса је код мушкараца износила 10,1 на 100 000 становника. Више од 90% свих малигних тумора гркљана чине планоцелуларни карциноми.

У најзначајније етиолошке факторе за настанак планоцелуларног карцинома ларинкса убрајају се: пушеље цигарета, конзумација алкохолних пића, гастроезофагеални 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 грљана, нарочито супраглотичне регије .

Прогноза карцинома ларинкса зависи од регионалне захваћености малигном 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 малигних 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 круцијалан за прогнозу болести.

Матрикс металопроотеиназе (ММП – *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 ММП фамилије. У зависности од врсте супстрата чију деградацију врше или структурних домена, ММП делимо у 6 подгрупа. Експресија и активација ММП се уочава скоро код свих тумора. ММП- 2 и ММП- 9 су желатиназе које су повезане са малигним 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 глотичних карцинома ларинкса у односу на бенигне промене гласница. Студија Малиса и сар. је показала експресију MMP-2 у нешто више од 50% случајева карцинома глотичне регије. Међутим, у недавно публикованом раду Велеа и сар. показано је драстично снижење MMP-2 експресије код глотичних у односу на супраглотичне и трансглотичне карциноме. Прегледом доступне литературе, нису нађени радови који би показали однос експресије MMP- 9 и глотичних карцинома. 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 и хипотезе студије

Циљеви студије су:

1. Одредити ниво експресије MMP- 2 и MMP- 9 у ткиву планоцелуларног карцинома гркљана 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.

Из поменутих циљева изведене су следеће хипотезе:

1. Ниво експресије MMP- 2 и MMP- 9 већи је у ткиву планоцелуларног карцинома ларинкса у односу на ткиво хроничног ларингитиса.

2. Експресија MMP- 2 и MMP- 9 је статистички значајно повећана:

- а) код супраглотичних у односу на глотичне планоцелуларне карциноме;
- б) у случајевима метастатског ширења болести;
- ц) код узрапредовалих стадијума болести (стадијуми III и IV);
- д) код нижег степена диферентованости туморског ткива;
- е) код појаве локалног и регионалног рецидива болести.

3. Стопа преживљавања је у директној вези са степеном експресије MMP-2 и MMP-9.

4. Постоји позитивна корелација између нивоа експресије MMP-2 и MMP-9 и густине 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 супраглотичног и транслотичног 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 новог 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

Врста студије

Проспективна, клиничка опсервациона студија.

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 (супраглотични, глотични); 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); трогодишње преживљавање (са, односно без трогодишњег преживљавања). У истраживање су укључени болесници који су од 2009. до 2014. 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.

Узорковање

Критеријум за укључивање у студију су патохистолошки верификован планоцелуларни карцином ларинкса или патохистолошки верификована хронична промена на слузници гркљана. 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 x. 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 ендогене 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* антителом и *anti-human MMP-9* антителом. 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.

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.

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 (MMP-9) и матрикс металопротеиназе- 2 (MMP-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 MMP-9 и MMP- 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.

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 H_1 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 MMP-2 и MMP-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 MMP-2 и MMP-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 (MMP-2) и матрикс металопротеиназе- 9 (MMP-9). Међутим, подаци о корелацијама нивоа експресије MMP-2 и MMP-9 са клиничко-патолошким карактеристикама и прогнозом болести код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса нису конзистентни.

Главни циљеви студије су одређивање нивоа експресије MMP- 2 и MMP- 9 у ткиву планоцелуларног карцинома гркљана и хроничног ларингитиса и утврђивање повезаности 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.

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, metasthasis*) стадијум болести, степен диферентованости тумора, клинички стадијум болести, развој локорегионалног рецидива, трогодишње преживљавање. На овај начин формиране групе болесника, биће упоређиване у односу на степен имунохистохемијске експресије MMP-2 и MMP-9.

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

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.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **доц. др Александар Перић**, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Оториноларингологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Бранислав Белић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник;
2. **Доц. др Слободанка Митровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
3. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Дејана Рашића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ одређивање нивоа експресије ММР- 2 и ММР- 9 у ткиву пацијената оболелих од планоцелуларног карцинома гркљана, као и пацијената оболелих од хроничног ларингитиса, као контролне групе и утврђивање повезаности експресије ММР-2 и ММР-9 са TNM стадијум тумора, хистолошким и нуклеарним градусом, те локализацијом тумора (субрегион ларинкса), као и појавом локалног или регионалног рецидива болести.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Дејана Рашића бити од великог научног, практичног и клиничког значаја, јер би нови резултати о потенцијалним маркерима, који би били бољи предиктори клиничког понашања планоцелуларног карцинома ларинкса, могли бити од користи у откривању болесника са високим ризиком за развој или постојање регионалних метастаза, као и за каснији развој локорегионалног рецидива, и на тај начин омогућили одабир најбољег модалитета лечења, а код прогностички неповољних случајева изискивали чешћу евалуацију претходног лечења.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Дејана Рашића под називом: „**Прогностичка вредност експресије ММР-2 и ММР-9 код планоцелуларног карцинома гркљана**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ :

Проф. др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник

Доц. др Слободанка Митровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;

Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан

У Крагујевцу, 29.07.2015.