

ПРИМЉЕНО: 31.03.17			
З. РА	Број	Прилог	Б. редног
05	4291		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-133/25, од 08.02.2017., именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марине Марковић, под називом:

„ Прогностички значај експресије VEGF, bcl2 и сурвивина код узнатредовалог немикроцелуларног карцинома плућа ”

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Милан Кнежевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник
2. **Проф. др Слободан Милисављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. **Проф. др Ивана Станковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина -пнеумофтизиологија, члан
4. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
5. **Доц. др Слађана Павловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

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

2.1. Кратка биографија кандидата

Др **Марина Марковић**, рођена је 01.08.1982. године. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу завршила је маја месеца 2009. са просечном оценом 8.63. Од марта 2010. године ради као волонтер у Центру за онкологију и радиологију –Одељење хемиотерапије. Школске 2010/11. године уписала је Академске докторске студије на Факултету Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област интерна медицина – пулмологија. Од октобра 2011. године запослен на Факултету медицинских наука у Крагујевцу као сарадник у настави на предмету Интерна медицина. Од септембра 2014.године у звању истраживач сарадник на катедри за Интерну медицину. У фебруару 2014. године положила усмени докторски испит са оценом 9.00. Од априла 2014. године је на специјализацији из интерне медицине.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов:

„Прогностички значај експресије VEGF, bcl2 и сурвивина код узнатредовалог немикроцелуларног карцинома плућа“.

Предмет:

Утврдити прогностички значај експресије VEGF, bcl2 и сурвивина код узнатредовалог немикроцелуларног карцинома плућа.

Хипотезе:

- Експресија VEGF, bcl2 и сурвивина код узнатредовалог NSCLC се разликује у односу на хистолошки тип тумора.
- Експресија VEGF, bcl2 и сурвивина код узнатредовалог NSCLC у корелацији је са једногодишњим и двогодишњим преживљавањем.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је публикувао рад *in extenso* у часопису категорије M52 у коме је кандидат први аутор чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

1. **Marković M**, Jovanović D, Todorović Ž, Živković M, Dagovic A, Mitrović S, Nešić J, Petrović M. Primary Small Cell Carcinom of lung with metachronous breast metastasis. Ser J Exp Clin Res; DOI:10.1515/ SJECR-2016-0087. (M52)

2.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Упркос бројним дијагностичким и терапијским достигнућима, NSCLC (енгл: *non small cell lung cancer-NSCLC*) и даље представља малигнитет са највишом стопом смртности широм света. Најбољи предсказатељ преживљавања болесника са карциномом плућа и најчешће коришћена класификација за одређивање стадијума болести NSCLC је TNM (енгл: *tumor, node, metastasis*) класификација, 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%. Иако су многе студије покушале да идентификују довољно снажне клиничке показатеље, који могу да предвиде одговор на примењено лечење и исход болесника са NSCLC, само се TNM стадијум болести и опште стање болесника према ECOG скали (енгл: *Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG*), тзв. перформанс статус користи у клиничкој пракси. Оцена опште стања је покушај да се одреди укупна животна активност и квалитет живота оболелог од малигне болести. Квантификација је од помоћи при доношењу одлуке о лечењу хемио и радиотерапијом, примени адекватне дозе лека или за доношење одлуке о палијативном или симптоматском лечењу.

Претпоставка савременог доба истраживања карцинома плућа је да се предвиђање прогнозе или одговора на терапију пацијената може побољшати комбиновањем стандардних клиничких параметара (опште стање пацијента, величина тумора, статус лимфних чворова и удаљених метастаза, диферентованост тумора, итд), са генетским особинама тумора.

Један од најбоље дефинисаних фактора неоангиогенезе је фактор раста васкуларног ендотела (енгл: *Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF*). Kondo и сарадници су први показали да се VEGF може користити као серумски дијагностички маркер малигне болести. Студија Jantus-Lewintre-а и сарадника показала је да серумски ниво VEGF-а виши код пацијената са карцином плућа у односу на пацијенте без малигне болести. Bonnesen и сарадници су у својој студији показали постојање корелације између експресије VEGF-а и хистолошког типа тумора, са повећаном експресијом код аденокарцинома у односу на сквамозелуларни карцином плућа. Друге студије су откриле да генетски полиморфизам VEGF корелира са осетљивошћу, прогнозом и терапијским одговором неких пацијената са NSCLC.

Молекул *bcl-2* (енгл: *B cell lymphoma gen 2*) је онкопротеин који игра кључну улогу у апоптози, делујући као инхибитор овог процеса. *Bcl2* је експримиран у 33% NSCLC. *Jie Zhang* и сарадници су у својој студији показали да оболели од NSCLC са *bcl-2* позитивном експресијом имају бољу прогнозу у односу на оне са *bcl2* негативном експресијом. Ови резултати показују контроверзе у односу на биолошку функцију *bcl2* протеина. Како *bcl2* супримира пролиферативну активност туморских ћелија, показано је да *bcl2* позитивни тумори имају мању пролиферативну активност у односу на *bcl-2* негативне туморе. Друго могуће објашњење боље прогнозе *bcl2* позитивних NSCLC је способност *bcl2* да инхибира ДНА репликацију и репарацију. Узимајући све ово у обзир, *bcl2* би могао бити један од корисних прогностичких маркера.

Сурвивин је недавно идентификован као инхибитор апоптозе, који регулише ћелијску деобу. *Zhang* и сарадници су у својој студији показали да је експресија сурвивина у NSCLC код људи је повезана са лошом прогнозом, са одмаклим стадијумом и прогресијом болести. Утицај нивоа експресије сурвивина на укупно преживљавање код NSCLC зависи и од примењеног хемиотерапијског режима. *Cataldo* и сарадници су показали да примена инхибитора тирозин киназе може променити исход код оболелих од NSCLC.

И поред великог броја студија, резултати у многим студијама су контрадикторни, тако да утицај експресије *VEGF*, *bcl-2*, сурвивина на преживљавање болесника са NSCLC јесте и даље актуелна тема.

Ова теза треба да разлучи у којој мери ткивна експресија *VEGF*, *bcl-2* и сурвивина утиче на терапијски одговор и прогнозу болесника са узнатредовалим NSCLC.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије се огледа у томе што би резултати овог истраживања указали да ли испитивани туморски маркери *VEGF*, *bcl-2* и сурвивин могу да буду предиктори терапијског одговора и прогнозе код болесника са одмаклим стадијумом NSCLC.

Циљ студије

Основни циљ истраживања је да се испита корелација експресије *VEGF*, *bcl2*, сурвивина са једногодишњим и двогодишњим временом преживљавањем код пацијената са узнатредовалим NSCLC.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци у истраживању:

1. Испитати експресију *VEGF*, *bcl2* и сурвивина у туморском ткиву NSCLC добијеног бронхоскопијом;

2. Анализирати корелацију експресије *VEGF*, *bcl2* и сурвивина у NSCLC са патохистолошким параметрима (адено или сквамозни хистолошки тип, хистолошки градус и митотски индекс тумора);
3. Анализирати однос експресије *VEGF*, *bcl2* и сурвивина са клиничким параметрима (старост, пол, TNM стадијум болести, локализација метастаза) испитаника;
4. Испитати корелацију експресије *VEGF*, *bcl2* и сурвивина са терапијским одговором узнапредовалог NSCLC;
5. Утврдити стопу преживљавања испитиваних болесника након две године праћења и њену повезаност са експресијом *VEGF*, *bcl2* и сурвивина у NSCLC;

2.6. Веза истраживања 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 укључени у регулацију ћелијског циклуса, процес ангиогенезе и апоптозе су дефинисани као маркери који имају значајну улогу у терапијском одговору и клиничком исходу код пацијената са NSCLC.

Ангиогенеза – формирање нових крвних судова од претходно постојећих, есенцијална је за раст и развој ткива уопште. Малигна прогресија солидних тумора такође зависи од (патолошке) ангиогенезе, а *VEGF* је кључни медијатор овог процеса. *VEGF* синтетишу и луче малигне ћелије и он делује преко одговарајућег рецептора *VEGFR* (енгл: *vascular endothelial growth factor receptor- VEGFR*), учествујући у неоангиогенези која представља интегралан део канцерогенезе. Раст малигнух тумора зависи од комплексних интеракција између тумора, имунолошког и хемостазног система. Макрофаги, маст ћелије, фибробласти, адипоцити, тромбоцити, неутрофили, лимфоцити сарађују директно или индиректно са малигнуим ћелијама продукујући промоторе и/или инхибиторе ангиогенезе и фиброгенезе. Досадашња истраживања су показала постојање корелације између експресије *VEGF-a* и хистолошког типа тумора, са повећаном експресијом код аденокарцинома у односу на сквамозелуларни карцином плућа. Висока концентрација *VEGF* у серуму болесника и узорцима тумора код карцинома бронха представља лош прогностички фактор и указује на лоше преживљавање болесника са немикроцелуларним карциномом бронха.

Молекул *bcl-2* је експримиран у 33% NSCLC. Досадашња истраживања у 50 публикованих студија која су обухватила 6863 пацијента са NSCLC показала су да оболели од NSCLC са *bcl-2* позитивном експресијом имају бољу прогнозу у односу на оне са *bcl2* негативном експресијом. Ипак *bcl-2* позитивна експресија није утицала на преживљавање болесника у стадијуму I NSCLC. Губитак *bcl-2* експресије је повезан са краћим укупним преживљавањем и развојем удаљених метастаза. Ови резултати показују контроверзе у односу на биолошку функцију *bcl2* протеина. Како *bcl2* супримира пролиферативну активност туморских ћелија, показано је да *bcl2* позитивни тумори имају мању пролиферативну активност у односу на *bcl-2* негативне туморе.

Експресија сурвивина у NSCLC је повезана са лошом прогнозом, са одмаклим стадијумом и прогресијом болести. Утицај нивоа експресије сурвивина на укупно преживљавање код NSCLC зависи и од примењеног хемиотерапијског режима. *Cataldo* и сарадници су показали да примена инхибитора тирозин киназе може променити исход код оболелих од NSCLC.

И поред великог броја студија, резултати у многим студијама су контрадикторни, тако да утицај експресије *VEGF*, *bcl-2* и сурвивина на преживљавање болесника са NSCLC јесте и даље актуелна тема. Добијени резултати нашег истраживања 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, 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 клиничка, опсервациона и проспективна студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Комплетно испитивање било би спроведено на Клиници за пулмологију, у Центру за онкологију и радиологију и у Центру за патологију КЦ Крагујевац. Планирано је испитивање 116 болесника са патохистолошки потврђеним NSCLC (аденокарцином, сквамозелуларни карцином, аденосквамозни карцином), који према TNM класификацији припада нересектабилном (IIIa, IIIb и IV стадијуму).

Сви испитаници биће груписани у две 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 +/- 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 дијагнозом узнапредовалог NSCLC. Они ће бити праћени током двогодишњег периода од дана постављене дијагнозе болести.

Критеријуми за укључивање:

1. опште стање пацијента према скали Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0-5) тзв. performans status-PS 0-2;
2. узнапредовали NSCLC (нересектабилни IIIa, IIIb и IV клинички стадијум) према међународној TNM класификацији;
3. одлука Онколошког конзилијума за плућа да се лечење болесника започне применом биолошке, 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 према међународној TNM класификацији);
4. опште стање пацијента према скали Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (тзв. performans status- PS) 3-4;
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. Социо-демографске карактеристике испитаника: пол, старост, придружене болести, социо-економски статус;

2. Клинички биохемијски параметри: комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, AST, ALT, ALP, GGT, директни и индиректни билирубин, електролити (Na, K, Ca) у Централној лабораторији КЦ Крагујевац;
3. Стандардна постеро-антериорна и профилна радиографија плућа и срца;
4. Електрокардиограм (ЕКГ) урађен на 12 каналном ЕКГ апарату;
5. Ехотомографија абдомена;
2. Компјутеризована томографија грудног коша и горњег абдомена, а по потреби и други расположиви дијагностички поступци у циљу адекватног одређивања стадијума болести (позитронска емисиона томографија, сцинтиграфија костију, компјутеризована томографија или магнетна резонанца централног нервног система, плеурална пункција, пункција перикарда итд.) ;

Зависне варијабле

1. Бронхоскопија – радиће се у Клиници за пулмологију КЦ Крагујевац;
2. Патохистолошка анализа тумора: хистолошки тип, величина, хистолошки градус, митотски индекс, патолошки TNM стадијум;
3. Експресија VEGF, bcl2 и сурвивина - испитивана имунохистохемијском анализом, а одређивана семиквантитативном методом. Имунохистохемијска анализа ће се радити у Центру за патологију КЦ Крагујевац;
4. Процена одговора на спроведено лечење према RECIST (енгл: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) критеријумима;

Имунохистохемијска анализа

Имунохистохемијски метод ће укључити анализу експресије VEGF, Bcl-2 и сурвивина, применом палете моно и поликлоналних антитела, према препорученим протоколима, коришћењем узорака ткива фиксираног у формалину, укалупљеног у парафин. Евалуација имунохистохемијске анализе биће вршена семиквантитативном проценом експресије испитиваних маркера, скоровањем према скалама специфичним за сваки маркер. Додатно градирање степена позитивности за све имунохистохемијске анализе ће се вршити на основу процента имунореактивности у оквиру туморских ћелија и то до 30% (+/1), од 30-60% (++)/2), преко 60% (+++)/3). Одсуство имунореактивности (-/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 *UK NEQAS (UK National External Quality Assessment for Immunocytochemistry)*. Микроскопска анализа тумора и оцењивање експресије маркера вршиће се на микроскопу типа *Carl Zeiss, Axioscop 40*. Препарати са репрезентативним пољима, сликаће се коришћењем три микроскопска увеличања (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, контролног ендоскопског налаза, ехосонографског прегледа абдомена и других промена (ширина жлезде 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*: је одређена 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 χ^2 тест. Задовољавајућа величина узорка у студији, по задатим критеријумима била би $n=116$.

2.7.5. Статистичка анализа

Комплетна статистичка анализа података биће урађена у статистичком компјутерском програму, PASW Statistics, верзија 20. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих

категорија ће бити тестирана *Hi*-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 (хистограм, Q-Q графикон и детерендовани Q-Q графикон) и рачунским методама (*Колмогоров-Смирнов* тест, показатељи асиметрије и спљоштености). Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода биће испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом и исказана као odds ratio са 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, утврдиће се 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 ћемо наћи корелацију експресије *VEGF*, *bcl2* и сурвивина 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, итд.), испитивани туморски маркери искористе као предиктори терапијског одговора и прогнозе код болесника са NSCLC.

Оквирни садржај дисертације

Анализа експресије *VEGF*, *bcl2* и сурвивина у туморском ткиву код 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 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

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Марину Петровића**, ванредног професора 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.

3.1. Компетентност ментора

1. **Petrović M**, Bukumirić Z, Zdravković V, Mitrović S, Atkinson HD, Jurišić V. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2014; 31(2):823- 829.
2. **M. Petrović**, S. Mitrovic, V. Stankovic, V. Jurisic, H.D. Atkinson. 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; 6(4):311-320.
4. **M. Petrović**, N. Ilić, O. Lončarević, I. Čekerevac, Z. Lazić, Lj. Novković, V. Ćupurdija, G. Kostić. 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. **M Petrović**, N Ilić, D Baskić. 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.
6. **Petrović M**, Tomić I, Plavec G, Ilić S, Ilić N, Baskić D. Neuron specific enolase tissue expression as a prognostic factor in advanced non small cell lung cancer. J BUON 2008;13:93-96.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Клиничка и експериментална интерна медицина

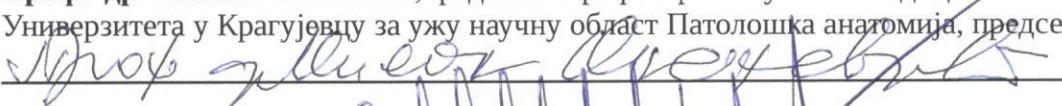
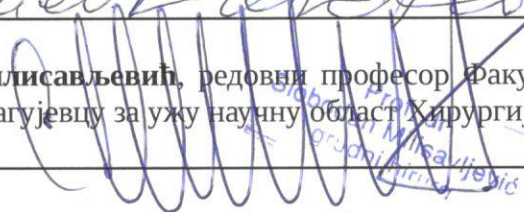
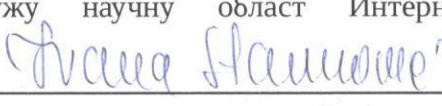

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Милан Кнежевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник
2. **Проф. др Слободан Милисављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. **Проф. др Ивана Станковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина-пнеумофтизиологија, члан
4. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
5. **Доц. др Слађана Павловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Марине Марковић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита прогностички значај експресије VEGF, bcl2 и сурвивина код узнатредовалог 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 заједници.
3. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Марине Марковић, под називом „**Прогностички значај експресије VEGF, bcl2 и сурвивина код узнатредовалог немикроцелуларног карцинома плућа**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Милан Кнежевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник

2. **Проф. др Слободан Милосављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

3. **Проф. др Ивана Станковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина-пнеумофтизиологија, члан

4. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

5. **Доц. др Слађана Павловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
