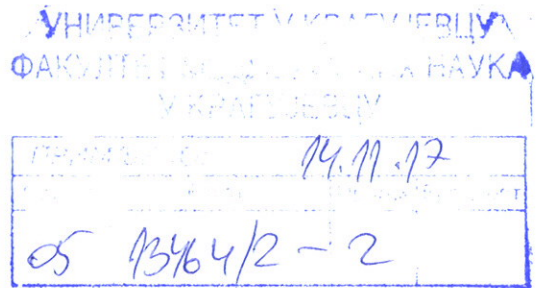


**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-929/14 од 04.10.2017. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Марка Петровића**, под називом:

„Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома”

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

- Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник
- Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан
- Проф. др Александра Исаковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научно већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Марко Петровић** 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 Марко Петровић је рођен 21.03.1984. године у Аранђеловацу, Република Србија. Завршио је Медицинску школу „Сестре Нинковић“ у Крагујевцу и матурирао 2003. године као ђак генерације. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписао 2003. године и дипломирао 17.07.2009. године као студент генерације, са просечном оценом у току студија 9.89 (девет и 89/100), не користивши апсолвентски стаж. У току студија био је прималац више стипендија: Министарства просвете, града Крагујевца - Фонд Академик Драгослав Срејовић, “Denise Hale“, Универзитета у Крагујевцу - Фондација за стипендирање и подстицање напредовања најбољих студената, младих научних радника и уметника, Еуробанк ЕФГ школарина која се додељује студентима завршне године државних факултета за остварене изванредне резултате током студија, Фонда „Проф. др Илија Росић“ и Министарства омладине и спорта - Фонд млади таленти. У току студија био је студент демонстратор на предметима Медицинска статистика и информатика и Патолошка физиологија, као и координатор за међународну професионалну размену студената медицине. Четврту годину студија је завршио на Медицинском факултету Универзитета Albert-Szent Gyorgyi у Сегедину, Мађарска. Уписао је Академске докторске студије 2009. године, а усмени докторски испит је положио 2011. године са оценом 10 (десет). Од 01.08.2012. године је запослен као Клинички лекар у Центру за неурохирургију, Клинички центар Крагујевац. Уписао је специјализацију из Неурохирургије на Медицинском факултету Универзитета у Београду 08.04.2013. године.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома”

Предмет: Глиобластом спада у најмалигније туморе мозга са лошом прогнозом. Савремено лечење ове врсте тумора подразумева хируршку ресекцију након које се спроводи зрачна и хемиотерапија. У току неурорадиолошког праћења пацијената након операције глиобластома и примене зрачне и хемиотерапије од могућих исхода као посебан ентитет се издваја псеудопрогресија. Предмет студије је анализа фактора који могу да доведу до појаве псеудопрогресије чија појава у многеме одређује даље терапијске поступке у лечењу ових пацијената. Такође, предмет студије је и утицај псеудопрогресије на преживљавање пацијената

Хипотезе:

1. Метилациони статус утиче на појаву псеудопрогресије након ирадијације код пацијената оперисаних због глиобластома
2. Присуство или одсуство калцификација у туморском ткиву је повезано са настанком псеудопрогресије

3. Присуство или одсуство олигодендроглијалне компоненте је повезано са настанком псеудопрогресије
4. Ендотелијална хиперплазија има утицај на настанак псеудопрогресије
5. Присуство или одсуство постирадијационе леукоенцефалопатије је повезано са развојем псеудопрогресије.
6. Псеудопрогресија има утицај на дужину преживљавања пацијената који су оперисани од глиобластома и код којих је спроведена зрачна и хемиотерапија.

2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у водећем националном часопису категорије M51 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Petrović M, Kovačević V, Jovanović N, Nikolić R, Raičević S, Miletić Kovačević M. Tanycytic ependymoma of the filum terminale region; a case report. *Ser J Exp Clin Res.* 2017; doi: 10.1515/sjocr-2017-0007. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Глиобластом представља најчешћи примарни тумор мозга и најмалигнију неоплазму са предоминантном астроцитном диференцијацијом. Хистопатолошка презентација укључује нуклеарну атипичност, ћелијски плеоморфизам, митотску активност, васкуларну тромбозу, микроваскуларну пролиферацију и некрозу. Типично се јавља код одраслих и углавном је локализован у церебралним хемисферама. Највећи број ових тумора настаје де ново, без очигледног прекурсора- примарни глиобластоми. Секундарни глобластоми се развијају споро из дифузних глиома градуса II или анапластичних глиома градуса III. Глиобластом са својим варијантама се градира као Глиобластом гр IV. Најважнији прогностички фактори за преживљавање пацијената са глиобластомом су степен ресекције, Карнофски ПС и године старости. Петогодишње преживљавање је 0,05-4,7%. Након увођења Темозоломида у терапију 2005. год. евидентирано је продужење средњег преживљавања са 12,1 месеци само са зрачном терапијом на 14,6 са зрачном терапијом и Темозоломидом. Од 2005. год. зрачна терапија и хемиотерапија Темозоломидом представљају стандардни протокол у лечењу глиобластома. Ефекти операције, зрачне и хемиотерапије се стандардно прате серијским снимањима на магнетној резонанци. Псеудопрогресија представља постконтрастно појачање сигнала на месту лезије које се постепено смањује или стабилизује без даљег третмана. Овакво стање може да симулира туморску прогресију која представља увећање третиране лезије за више од 25%. Упркос усавршавању техничких карактеристика манетне резонанце и њених секвенци које се користе у праћењу ових пацијената (DWI, DTI, FLAIR и спектроскопије), ни једна од њих не може са сигурношћу да укаже да ли се ради о псеудопрогресији или стварној прогресији раста

тумора. Такође ни клинички знаци погоршања општег или неуролошког стања пацијента нису прецизан показатељ зато што код пацијената са псеудопрогресијом они могу бити како присутни тако и одсутни. За сада једини начин на који можемо да се утврди да ли се ради о псеудопрогресији је праћење пацијената серијским снимањима на магнетној резонанци и посматрање динамике промена. Међутим, даљи третман ових пацијената (у смислу потребне реоперације као и наставка конкомитантне зрачне и хемотерапије Темозоломидом или ординирања адјувантне хемиотерапије Темозоломидом) у великој мери зависи од тога да ли се код пацијента ради о стварној прогресији туморске лезије или о псеудопрогресији. Објављено је неколико студија које су проучавале факторе који могу да укажу да ли ће код пацијената након операције глиобластома доћи до псеудопрогресије у току даљег онколошког третмана, међутим нису коришћени униформни критеријуми за дефинисање псеудопрогресије и испитиван је мали број појединачних фактора који се се углавном односили на радиолошку презентацију. Мали број студија се бавио утицајем патохистолошких карактеристика које могу да укажу да ли ће се код пацијената развити псеудопрогресија.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај

Утврђивање фактора који могу да доведу до псеудопрогресије код пацијената који су оперисани због глиобластома и код којих је спроведено специфично онколошко лечење би имало изузетан клинички значај у смислу одређивања специфичних терапијских поступака у даљем току лечења и благовременог хируршког лечења. Дијагностикована псеудопрогресија би могла да послужи као један од фактора који утичу на преживљавање пацијената.

Циљеви

Циљ ове студије је да утврди да ли метилациони статус и одређене патохистолошке карактеристике глиобластома (калцификације, олигодендроглијална компонента, ендотелијална хиперплазија) као и присуство постирадијационе леукоенцефалопатије могу да укажу на потенцијални развој псеудопрогресије код пацијената који су оперисани због глиобластома и код којих је након операције спроведена зрачна и хемиотерапија. Такође студија има за циљ да утврди да ли псеудопрогресија утиче на дужину преживљавања пацијената.

2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У литератури се могу наћи ранији радови који указују да метилациони статус има утицај на настанак псеудопрогресије али су за дефинисање појма псеудопрогресије коришћени критеријуми који су данас измењени и допуњени. Веома мали број радова се бави

утицајем појединих патохистолошких карактеристика на појаву псеудопрогресије. Практично се ни једна студија није бавила утицајем присуства калцификата, олигодендроглијалне компоненте, ендотелијалне хиперплазије и леукоенцефалопатије на појаву псеудопрогресије, а ове патохистолошке и радиолошке карактеристике се користе у свакодневной дијагностици глиобластома. Радови који испитују утицај псеудопрогресије на преживљавање не користе савремене критеријуме за одређивање псеудопрогресије.

2.7 Методе истраживања

Подаци који се користе у истраживању се прикупљају из медицинске документације Клинике за неурохирургију КЦ Србије и уписују у табелу која је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Србије, број одлуке 264/7 од 23.02.2017. године. Узорци туморског ткива се добијају током операције и обрађују у патохистолошкој лабораторији у Клиници за неурохирургију КЦ Србије. Радиолошки налази се прикупљају из медицинске документације Одељења неуронкологије, Клинике за неурохирургију КЦ Србије. Обрађује се најмање 96 пацијената чије се туморско ткиво испитује у смислу одређивања метилационог статуса, присуства калцификата, олигодендроглијалне компоненте и ендотелијалне хиперплазије. Присуство леукоенцефалопатије се одређује путем увида у резултате МРИ испитивања.

2.7.1 Врста студије

Рад представља клиничку, опсервациону, нерандомизирани, ретроспективну, кохортну студију.

2.7.2 Популација која се истражује

У испитивање су укључени пацијенти који су подвргнути оперативном лечењу глиобластома током трогодишњег периода (од 2010. до 2012. год.) у Клиници за неурохирургију, Клиничког центра Србије, и који се даље прате.

2.7.3 Узорковање

Селекција пацијената се врши на основу података о оперативном лечењу и добијања патохистолошке потврде глиобластома у Клиници за неурохирургију, Клиничког центра Србије, и на основу података о спроведеној зрачној и хемиотерапији.

У студију су укључени пацијенти који задовољавају инклузионе критеријуме према протоколу студије који је одобрен од стране Етичког одбора, Клиничког центра Србије.

2.7.4 Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле су опсежност хируршке интервенције, патохистолошке, карактеристике туморског ткива, протоколарно праћење пацијената магнетном резонанцом и спровођење постоперативног онколошког лечења, зависне варијабле су

регистравање псеудопрогресије, опште клиничко стање пацијента, неуролошки статус пацијента, интраоперативне и постоперативне хируршке компликације, компликације везане за зрачну и хемиотерапију док су збуњујуће варијабле пол пацијента, професија пацијента, старост пацијента у годинама, неурохирург који је оперисао пацијента, онколог који је спроводио онколошку терапију, радиолог који је тумачио снимке са магнетне резонанце.

2.7.5 Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе Хи-квадрат тестом и величину ефекта од 0.5 преузету из студије Radbruch-а и сарадника. Уз такве параметре и уз дистрибуцију испитаника по упоређиваним групама у односу 2 према 1 у корист одсуства псеудопрогресије потребно је укупно 96 пацијената. Величина узорка израчуната је помоћу комерцијалног програма G* Power

2.7.6 Статистичка обрада података

Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма SPSS верзија 22. Прво ће бити обрађени дескриптивно, за континуалне варијабле ће бити одређене мере централне тенденције и мере варијабилитета, а за категоријске варијабле учесталост појединих категорија. За испитивање фактора који утичу на псеудопрогресију биће коришћен Хи-квадрат тест. За нумеричке варијабле биће коришћен т-тест за податк са нормалном расподелом и Mann Whitney тест за податке који немају нормалну расподелу. Утицај псеудопрогресије на преживљавање испитаника биће испитан Kaplan-Meier-овим тестом и Cox-овом регресијом. Максимални ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе који ће бити коришћен у овој студији је 0.05.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Испитивање утицаја метилационог статуса, присуства калцификата, олигодендроглијалне компоненте, ендотелијалне хиперплазије и леукоенцефалопатије требало би да издвоји поуздане параметре на основу којих би могло да се утврди да ли ће код пацијената који су оперисани због глиобластома и код којих је спроведена зрачана и хемиотерапија доћи до појаве псеудопрогресије. Такође би требало утврдити да ли псеудопрогресија утиче на преживљавање пацијената.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Глиобластом спада у малигне туморе мозга са лошом прогнозом. У праћењу пацијената који су оперисани и код којих је спроведено специфично онколошко лечење може доћи до појаве псеудопрогресије која је изузетно значајна јер одређује даље терапијске поступке и

ток болести. У испитивање су укључени пацијенти са дијагностикованим глиобластомом који су оперисани у периоду од 2010. до 2012. године и који се даље прате Током хируршке интервенције се узоркује туморско ткиво мозга и подвргава патохистолошкој обради. Потом се врше лабораторијске анализе ради утврђивања метиламиног статуса, присуства калцификација, олигодендроглијалне компоненте и ендотелијалне хиперплазије. Анализом снимака са магнетне резонанце се утврђује постојање леукоенцефалопатије. Наведене патохистолошке и радиолошке карактеристике могу да укажу да ли ће доћи до појаве псеудопрогресије што у даљем току одређује карактеристике даљег третмана болести. Сама псеудопрогресија би могла да има утицај не преживљавање пацијената.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Даницу Грујичић**, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом. Проф. др Даница Грујичић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

1.1 Компетентност ментора

Проф. др Даница грујичић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно наставног подмлатка.

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Petrovic NS, **Grujicic D**, Artiko VM, Sobic-Saranovic DP, Gajic MM, Jaksic E, Grajic MM, Antonovic OJ, Petrovic MN, Obradovic VB. Investigation of blood perfusion and metabolic activity of brain tumours in adults by using 99mTc-methoxyisobutylisonitrile. Nucl Med Commun. 2010; 31(11): 962-73
2. Milenkovic V, Lazovic B, Mirkovic L, **Grujicic D**, Sparic R. Brain metastases of choriocarcinoma-a report on two cases. Vojnosanit Pregl. 2013; 70(10): 968-71.
3. Nikitovic M, Golubicic I, Pekmezovic T, **Grujicic D**, Plesinac-Karapandzic V. Outcome of childhood brain tumors in Serbia. J BUON. 2011; 16(2): 290-6.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област Хирургија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник
2. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан
3. **Проф. др Александра Исаковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **Марко Петровић** 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. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује значај метилационог статуса, калцификација, олигодендроглијалне компоненте, ендотелијалне хиперплазије и леукоенцефалопатије на појаву псеудопрогресије код пацијената који су оперисани због глиобластома и код којих је спроведено специфично онколошко лечење. Такође се испитује и утицај псеудопрогресије на дужину преживљавања пацијената.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза **Марка Петровића** бити од великог научног и практичног значаја јер има за циљ да утврди факторе који могу да доведу до псеудопрогресије која има велики утицај на даље терапијске поступке код пацијената оперисаних због глиобластома.

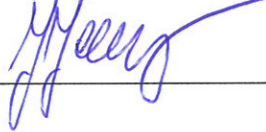
Комисија предлаже Наставно научно већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Марка Петровића** под називом „**Клинички значај псеудопрогресије након ирадијације глиобластома**” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник



Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан



Проф. др Александра Исаковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан



У Крагујевцу, 09.10.2017.