

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО		26.04.2018.	
Орг. јед.	Број	Примљено	Водило
05	5036-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/48, од 04.04.2018. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Дејана Јовановића**, под називом:

„Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија; Онкологија*, председник,
2. **Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан,
3. **Доц. др Александар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Онкологија*, члан,

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Дејан Јовановић рођен је 03.09.1973. год. у Рашкој, у којој је завршио основну и средњу школу. Од 1999. год. је војни стипендиста. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Приштини 2001. год. Обавезан лекарски стаж у трајању од годину дана обавио је на Војномедицинској академији у Београду. Специјалистички испит из Радиологије положио је 2010. године са одличном оценом на Институту за радиологију Војномедицинске академије. Школске 2012/2013. уписао је другу годину Докторских академских студија, изборно подручје Онкологија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Завршни докторски испит положио је са највећом оценом у фебруарском року 2014.године. У служби, Дејан Јовановић је почео као начелник ИА Бањица ЦВМУ Београд (2002.-2004.), потом као

начелник Одељења опште медицине ВМЦ Славија (2004- 2006). 2006. године уписао је специјализацију уз радиологије на Институту за радиологију ВМА, да би после положеног специјалистичког испита постао начелник Одсека за ортоволтажну и брахитерапију Одељења радиотерапије Института за радиологију ВМА. Начелник Одељења радиотерапије постао је 2014 године.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате.

Предмет: У студији ће бити испитивани параметри локалног и системског имунског одговора, вредности цитокина у узорцима урина и у узорцима серума болесника са карциномом простате. Вредности ових параметара пре почетка терапије, требало би да покажу какав је утицај карцинома простате на локални и на системски имунски одговор. Такође, корелација са пре-терапијским вредностима цитокина требало би да покаже од каквог су значаја клиничко патолошке карактеристике тумора у односу на локални и системски имунски одговор. Вредности ових параметара одређених по лечењу требало би да покажу како се мењају својства локалног и системског имунског одговора у односу на терапију.

Хипотеза: Вредности инфламацијских цитокина *IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-6*, и *TNF- α* одређених у узорцима урина болесника са карциномом простате корелирају са степеном инфламације утврђеним у тумору ткива.

Величина тумора, градус тумора и вредност PSA позитивно корелирају са вредностима уринарних *IL-10* и *IL-17* а негативно са вредностима Th1 цитокина, *IFN- γ* , *IL-2* и *IL-12*.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом категорије M52 на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Jovanovic D, Vukomanović Djurdjevic B, Sekulovic L, Milutinovic Z. Breast imaging: multidisciplinary approach - case report. Materica Medica. 2014; 30(3): 1196-1198. M52

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином простате је други по учесталости у односу на остала малигна обољења у мушкој популацији. На њега отпада око 15% свих малигних обољења мушкараца.

Данас постоје бројни покушаји да се одређеним анализама и номограмима прецизније одреде прогностички параметри пре одлуке о начину лечења, али ни један овакав новији модел предикције за сада није ушао у рутинску клиничку употребу. Иако је простата специфични антиген (PSA) један од најбољих туморских маркера у хуманој популацији, он може у око 20% случајева да буде повишен и код пацијената

који немају тумор простате, а са друге стране да у сличном проценту буде у нормалном опсегу, а да пацијент има тумор простате. Због овога PSA није погодан маркер за скрининг у мушкој популацији, док би у одмаклој животној доби повишена вредност PSA често водила у *overtreatment* што повећава трошкове лечења, а без продужења преживљавања пацијената. Са друге стране, PSA је одличан предиктор напредовања малигне болести простате. Активно лечење (радикална простатектомија или радикална зрачна терапија) су препоручени код пацијената чија је очекивана дужина живота најмање 10 година, без значајног коморбидитета, у фази орган-ограничене болести, с тим да се најбољи резултати постићу ако је *Gleason score* мањи од 8, а PSA мањи од 15 ng/ml.

У узорцима ткива простате болесника са карциномом чест налаз представља присуство хроничне упале, са богатим инфламаторним ћелијским инфилтратом који садржи Т лимфоците, В лимфоците, макрофаге, неутрофиле и мастоците. У здравих особа, компоненте имунског система специфично препознају и елиминишу туморске ћелије. Инфитрација тумора Т лимфоцитима, НК ћелијама и/или НКТ ћелијама, обично је удружена са повољним одговором, односно са повољним исходом у лечењу малигне болести. Међутим, хронична, алтернативна и неконтролисана активација имунских ћелија (макрофага, неутрофила и мастоцита) уместо одбрамбене има протуморогену улогу, омогућујући тумору да избегне протективни имунски одговор, да се развија и метастазира. Цитокини продуковани у туморским ћелијама и инфилтришућих имунских ћелија су важни фактори који омогућују преживљавање туморских ћелија и њихов даљи раст упркос постојању анти туморског одговора.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Значај студије би се огледао у бољем разумевању локалног имунског одговора у ткиву око тумора простате, заснованом на корелацији патохистолошких карактеристика тумора са параметрима локалног имунског одговора али и промени параметара локалног и системског имунског одговора у односу на степен терапијског успеха.

Циљ студије

1. Одредити патохистолошки тип тумора, *Gleason* - скор, степен *Gleason* диференцијације, патохистолошки градус, TNM степен, степен периваскуларне и лимфатичне инфилтрације туморским ткивом, скорирати стање маргина исечка тумора, степене интраепителне инвазије, степен и тип инфилтрације туморског и перитуморског ткива лимфоцитима, степен инфилтрације гранулоцитима, степен атрофије туморског ткива, клинички стадијум, вредности PSA у узорцима серума и узорцима урина, алкалне фосфатазе и лактат дехидрогеназе (ALP и LDH) у болесника са карциномом простате и контролној групи болесника са бенигном хиперплазијом простате, код којих је клиренс креатинина преко 60 ml/min/1,73m².
2. У узорцима урина (пре радикалне простатектомије или пре зрачне терапије, затим након масаже простате као и 2 месеца након ових процедура), као и у узорцима серума болесника са карциномом простате и контролним групама (болесника са

бенигну хиперплазијом простате и здравој контролној групи) одредити концентрацију *IL-1 α* , *IL-1 β* , *TNF- α* , *IL-6*, *IL-10*, *IL-17A*, *IL-17F*, *IFN- γ* , *IL-2* и *IL-12*.

3. Упоредити вредности испитиваних цитокина између група болесника са карциномом простате, бенигне хиперплазије простате и здраве контролне групе. Упоредити вредности испитиваних цитокина између група болесника са карциномом простате према величини тумора, према патохистолошким карактеристикама тумора (волумен тумора, *Gleason* - скор, степен *Gleason* диференцијације, патохистолошки градус, TNM степен, степен периваскуларне и лимфатичне инфилтрације туморским ткивом, скорирати стање маргина исечка тумора, степене интраепителне инвазије, степен и тип инфилтрације туморског и перитуморског ткива лимфоцитима, степен инфилтрације гранулоцитима, степен атрофије туморског ткива) и на основу вредности PSA (у узорцима серума и узорцима урина).
4. Корелирати вредности испитиваних цитокина у групи болесника са карциномом простате са степеном промене туморског ткива (порастан или редукција тумора) након терапијске процедуре. Утврдити статистичку значајност разлика у квантификованим медијаторима између две групе пацијената.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

До сада су објављени резултати неколико студија у којима су анализиране вредности цитокина у узорцима крви, експримат простате и урина болесника са карциномом простате.

Група *Tindall*-а је испитивала повезаност полиморфизма гена за цитокине (*Th2* типа) у групи од 810 болесника са карциномом простате и 1733 здрава мушкарца. Резултати су показали да су две алелске варијанте гена за *IL-4* (*rs2243250* и *rs2227284*) значајно повезане са повећањем ризика за настанак карцинома простате, док генетски полиморфизам гена за *IL-5* и *IL-13* није био значајно повезан са овим болесницима. На основу ове повезаности алела који узрокују ниску продукцију *IL-4*, аутори су закључили да је *IL-4* повезан са антитуморским функцијама у болесника са карциномом простате.

Hu и сарадници су испитивали значај проинфламаторних цитокина у настанку и развоју КаП на експерименталном моделу *TRAMP (TRansgenic Adenocarcinoma Mouse Prostate)* мишева изложених дијети са високим процентом масти. Вредности *IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* одређиване су у узорцима серума мишева у више временских интервала. Вредности сва 4 испитивана проинфламаторна цитокина биле су значајно веће у групи животиња подвргнутих дијети са високим процентом масти у односу на контролну групу трансгених животиња током целог испитивања, до 28 недеље старости животиња. Аутори су закључили да гојазност, заједно са хроничном инфламацијом представља један од важних фактора у настанку и развоју карцинома простате.

Christensen и сарадници су процењивали токсичност зрачења у пацијената са карциномом простате одређивањем концентрације цитокина. Вредности *GM-CSF*, *IFN- γ* , *TNF- α* , *IL-1 α* , *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10* и *IL-12* одређиване су у узорцима крви и урина

ових болесника, пре и након циклуса терапија. Код свих болесника дошло је до пораста вредности IFN- γ и IL-6 након радиотерапијских циклуса. Вредности IFN- γ и IL-6 значајно су корелирале са примењеном дозом зрачења и волуменом озраченог ткива. Такође, вредности IL-1 α и IL-2 значајно су корелирале са степеном генитоуринарне токсичности. Аутори су закључили да је одређивање ових биомаркера у узорцима урина и крви болесника са карциномом простате једноставно, те да представља користан рани показатељ акутне токсичности.

Група *Mhona* и сарадници испитивала је повезаност концентрације цитокина и резистенције на Docetaxel у болесника са карциномом простате. Испитивања су се одвијала на два нивоа, експерименталном, одређивањем вредности 28 цитокина у култури ћелија карцинома простате изложених Docetaxel -у и клиничком, одређивањем вредности цитокина у узорцима крви 55 болесника са КаП, у више временских интервала (након сваког циклуса хемотерапије). У *in vitro* условима Docetaxel је повећао продукцију цитокина из ћелијских линија карцинома простате али и из макрофага који су ко-култивисани са ћелијском културом хеморезистентних ћелија карцинома простате. У узорцима серума пацијената са прогресијом болести након првог циклуса хемотерапије детектован је значајан пораст концентрације IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, IFN- γ и MIC1. Промена вредности IL-4 била је појединачни, најпрецизнији предиктор прогресије болести. Такође, вредности MIC1 пре почетка хемотерапије биле су значајно повезана са свеукупним преживљавањем болесника. Мултиваријантна анализа свих праћених прогностичких фактора (присуство висцералних метастаза, Gleason скор, претерапијски ALP ниво, претерапијска вредност Hb, претерапијска вредност PSA, PSA вредност по терапијском циклусу) и цитокина показала је да је претерапијски MIC1 независни прогностички фактор за преживљавање. Аутори су закључили да је у КаП болесника резистентних на Docetaxel овај проинфламаторни одговор и пораст серумске концентрације IL-4 и IL-6 значајан за локалну регрутацију макрофага, њихову алтернативну активацију у протуморски Mф фенотип, повезану са даљом прогресијом болести и лошим исходом.

Tazaki и сарадници су одређивали вредности 10 цитокина (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ и TNF- α) у узорцима серума три групе болесника са КаП, са ограниченом болести, узнапредовалом болести и у групи болесника са метастазама и кахексијом. У групи болесника где је карцином био ограничен само на ткиво простате детектовали су повећање вредности IL-1 β и IL-12 у односу на контролну групу. Група са узнапредовалом болести карактерисала се повећањем серумских вредности IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12, TNF- α и IFN- γ , док су у групи са метастазама и кахексијом детектоване повећане вредности свих 10 испитиваних цитокина. Вредности испитиваних цитокина значајно су се разликовале и између ових група болесника. *Tazaki* и сарадници нису успели да утврде постојање значајне корелације вредности испитиваних цитокина и вредности серумског PSA. Ови резултати су показали постојање различитих профила цитокина у болесника различитог степена болести у болесника са карциномом простате. Такође, указали су да серумске вредности IL-1 β и IL-12 могу бити корисне у иницијалној евалуацији болесника са карциномом простате.

Fujita и сарадници су анализирали профил 174 цитокина у узорцима добијеним из оперативно уклоњеног ткива простате болесника са утврђеним карциномом простате. Анализа је указала на посебан значај осам цитокина, HGF, IL18BP, ICAM-1, IL17, NT-3, IL12, GTR и ENA78. У групи са малим туморским волуменом доминирали су HGF и IL18BP, док је у групи са великим туморским волуменом детектован пораст вредности свих осам цитокина. Вредности IL18BP корелирале су са Глеасон скором, вредности IL17, GTR и ICAM-1 са степеном инфилтрације неутрофила, а вредности IL18BP, IL17, GTR и ICAM-1 корелирале су са степеном инфилтрације лимфоцита. Са обзиром на значај IL18BP иста група (15) је наставила са испитивањем искључиво IL18BP везујућег протеина (IL18BP) у узорцима серума, у ткиву, ћелијским линијама и течности простате болесника са карциномом простате. Ћелијске линије карцинома простате продуковале су овај снажни инхибитор IL-18 али само по стимулацији са IFN- γ и TNF- α . IL18BP је доказан у оперативно уклоњеном ткиву карцинома простате, али такође и у макрофагама који су се налазили у тумору. IL18BP је био присутан у високој концентрацији у узорцима течности простате само код болесника са карциномом простате, али не и код здравих контролних особа. Коначно, серумске вредности IL18BP позитивно су корелирале са Глеасон скором болесника са карциномом простате. Аутори су закључили да је одређивање вредности овог инхибиторног цитокина као додатног биомаркера важно у иницијалној процени и праћењу пацијената са карциномом простате.

Резултати поменутих студија указују на удруженост појединих цитокина са настанком, развојем, патохистолошким и/или клиничким карактеристикама карцинома простате.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

У питању је проспективна клиничка опсервациона студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључено 60 мушкараца старијих од 18 година, код којих је због постојања сумње на (инфилтративну промену) (ДРП, повишен PSA) урађена дијагностичка биопсија и код којих је патохистолошким прегледом утврђено постојање карцинома простате. Сви пацијенти биће класификовани према 7. едицији TNM класификације у две групе, према врсти терапијског третмана (прва група, хируршки лечени - радикална ретропубична простатектомија и друга група - зрачени). Локализација, и величина тумора биће утврђена клиничким прегледом (ДРП) и потврђена РН налазом.

Контролну групу чиниће 30 мушкараца са бенигном хиперплазијом простате и 10 здравих мушкараца које обављају редован систематски преглед у ВМА и који претходно нису боловали од малигнух болести.

2.7.3. Узорковање

Узорци ткива тумора за патохистолошку анализу биће узимани током оперативног захвата. Узорци урина биће узимани на контролним прегледима ових пацијената (пре операције као и два месеца после операције, комплетан урин). Узорци крви биће узимани истом динамиком. У групи болесника, биће узета укупно два узорка урина, први непосредно пре започињања изабране терапије и други узорак на редовном контролном прегледу после изабране терапије (два месеца након терапијске процедуре лечења) као и први млаз урина након масаже простате пре и два месеца након завршетка изабране терапије (експримат простате). У контролним групама, биће узет само један узорак урина, на контролном прегледу, као и први млаз урина након масаже простате (експримат простате). У групи болесника, биће узета укупно два узорка крви, први непосредно пре започињања изабране терапије и други узорак на редовном контролном прегледу после изабране терапије (два месеца након терапијске процедуре лечења). У контролним групама, биће узет само један узорак крви, на контролном прегледу.

Критеријум за укључење у студију биће патохистолошки дијагностикован карцином простате код пацијената, а пре започињања онколошког лечења у стадијуму орган ограничене болести.

Критеријуми за искључивање из студије биће: присуство других малигних обољења, присуство аутоимунских обољења, обољења бубрега са вредностима клиренса креатинина испод 60 ml/min/1.73m², обољења мокраћне бешике и употреба лекова који утичу на хематопоезу.

Сви испитаници укључени у студију потписаће Образац информисаног пристанка, одобрен од стране Етичког комитета Војномедицинске академије у коме ће детаљно бити објашњена врста процедуре.

2.7.4. Варијабле

Свим пацијентима ће на почетку испитивања бити урађен ДРП, скинтиграфија костију, у складу са Националним водичем добре клиничке праксе за карцином простате. Такође, свим пацијентима биће учињена патохистолошка анализа тумора (хистолошки тип, величина, хистолошки градус, присуство лимфоваскуларне и/или перинеуралне туморске инвазије, патолошки TNM стадијум).

Концентрација IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-27, IL-31, IL-33, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , TNF- β , IP-10, MCP-1, MIP-1 α у узорцима урина и крви испитаника ће бити одређена коришћењем комерцијалних китова за одређивања концентрације цитокина методом проточне цитометрије (YSL flow multiplex proteomic cytokine test kit), на проточном цитометру (Beckman Coulter FC500). Концентрација PSA-1 ће бити одређивана стандардном биохемијском методом (имуноензимски тест).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Снага студије је израчуната софтверским алатом *G Power 3.1.9.2. Kiel, Germany*. Уз критеријуме да је очекивана снага ефекта 0,4 (око 40% разлике између испитиваних група), да је неопходна снага студије најмање 80%, а вероватноћа грешке првог типа 0,05 ($\alpha = 0,05$), применом анализе варијансе је утврђено да је укупан број испитаника 90, што значи да у свакој од испитиваних група треба да буде минимално по 30 испитаника. Снага студије је прорачуната према раду *Tazaki* и сарадника који су одређивали вредности 10 цитокина (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ и TNF- α) у узорцима серума три групе болесника са КаП, са ограниченом болести, узнапредовалом болести и у групи болесника са метастазама и кахексијом. У групи болесника где је карцином био ограничен само на ткиво простате детектовали су повећање вредности IL-1 β и IL-12 у односу на контролну групу. Група са узнапредовалом болести карактерисала се повећањем серумских вредности IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12, TNF- α и IFN- γ , док су у групи са метастазама и кахексијом детектоване повећане вредности свих 10 испитиваних цитокина. *Tazaki* и сарадници нису успели да утврде постојање значајне корелације вредности испитиваних цитокина и вредности серумског PSA. Ови резултати су показали постојање различитих профила цитокина у болесника различитог степена болести у болесника са карциномом простате. Такође, указали су да серумске вредности IL-1 β и IL-12 могу бити корисне у иницијалној евалуацији болесника са КаП.

2.7.6. Статистичка обрада података

Сви статистички прорачуни биће урађени коришћењем *GraphPad Prism 5 version 5.01* софтвер. Неспарена поређења између група вршиће се коришћењем Студентовог *t* теста и *Mann-Whitney* теста. За неспарена поређења више група биће коришћен *One-way ANOVA* тест са накнадним *Bonferroni* тестом. За процену статистичке повезаности међу различитим параметрима користићемо *Pearson*-ов и *Spearman*-ов тест корелације. Разлике ће бити сматране статистички значајним уколико је *p* мањи или једнак 0.05, Резултати ће бити представљени као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Епителне ћелије простате (андроген-зависне и андроген-независне) које утичу на раст и диференцијацију како нормалних и тако и ћелија карцинома простате су показале да производе про-инфламацијске цитокине. Ова чињеница сугерише да су цитокини повезани са патофизиологијом карцинома простате. Међутим, профил цитокина и њихова улога у разним фазама раста карцинома простате није сасвим јасна у односу на нивое PSA.

Од резултата ове студије очекује се да укажу на вредност одређивања концентрације цитокина у узорцима урина и експримата простате како пацијаната са карциномом простате, тако и пацијената са бенижном хиперплазијом простате (БХП). Концентрација инфламаторних цитокина (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, и TNF- α) би

представљала одраз степена хроничне упале у ткиву, значајна за напредовање постојећег малигног процеса, али и значајна за малигну алтерацију бенигну промена у ткиву простате. Од вредности уринарних IL-10 и IL-17 као и вредности Th1 цитокина, IFN- γ , IL-2 и IL-12, очекује се да представљају додатне негативне и позитивне параметре у процени унапредовалости процеса у карциному простате. Још значајније, вредности ових цитокина требало би да представљају ране, осетљиве показатеље повољног или неповољног одговора на предузете видове терапије у болесника са карциномом простате. Наравно, од корелације вредности цитокина са свим другим праћеним параметрима у болесника са карциномом простате очекује се прецизнији увид у механизме иницијације и прогресије карцинома простате, односно механизме локалног имунског одговора.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Студијом ће бити обухваћено 60 мушкараца са утврђеним карциномом простате, подељених у две групе према врсти терапијског третмана (хируршки лечени и зрачени), као и 30 мушкараца са бенигну хиперплазијом простате и 10 здравих мушкараца. Код свих пацијената одредиће се неопходни клинички параметри, као и све патолошке карактеристике примарног тумора простате. Испитивањима је предвиђено узимање узорка урина, експримата простате и крви. Код пацијената биће узета по два узорка наведених течности, непосредно пре терапије и два месеца након одпочете терапије, на контролном прегледу, док ће у контролним групама бити узет само по један узорак сваког испитаника. Код свих испитаника биће одређена концентрација IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-27, IL-31, IL-33, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , TNF- β , IP-10, MCP-1, MIP-1 α у узорцима урина, експримата простате и крви. Поређењем концентрација цитокина између групе пацијената и контролних група, поређењем концентрација цитокина између две групе пацијената, корелацијом клиничко патолошких карактеристика са концентрацијама цитокина пре и после терапије, добијени резултати требало би да покажу прецизнији увид у механизме иницијације и прогресије карцинома простате, односно механизме локалног и системског имунског одговора у ових болесника.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Владимир Банчевић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду за ужу научну област Хирургија. 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

Радови доц. др Владимира Банчевића у вези са темом докторске дисертације

1. Marić P, Milović N, **Bancević V**, Kosević B, Aleksić P, Janković SK, Hajduković Z, Milev B, Cerović S. Pheochromocytoma of the urinary bladder--A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(6):584-7.

2. Petrović M, Rabrenović V, Stamenković D, Vavić N, Kovačević Z, Ignjatović L, Jovanović D, Antić S, Milović N, Tomić A, **Bančević V**. Specificities of transplantation of kidneys procured from donors with situs inversus totalis-a case report and review of the literature. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72(1): 63-7.
3. Milošević R, Milović N, Aleksić P, Lazić M, Cerović S, **Bančević V**, Košević B, Marić P, Spasić A, Simić D, Kovačević B. Difference in recurrence frequencies of non-muscle-invasive-bladder tumors depending on optimal usage of intravesical immunotherapy of bacillus Calmette-Guérin. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72(3): 241-6.
4. **Bancević V**, Aleksić P, Milović N, Spasić A, Kovacević B, Tosevski P, Campara Z, Milosević R, Cerović S. Radical cystectomy in elderly. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72(2): 136-9.
5. Milović N, **Bančević V**, Teodorović G. Uretrorenoscopy laser lithotripsy treatment of stones impacted in the left ureter 10 years after right kidney autotransplantation. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(10): 972-4.
6. Milović N, Lazić M, Aleksić P, Radovanović D, **Bancević V**, Savić S, Stamenković D, Spasić D, Kosević B, Perović D, Jovanović M. Rare locations of metastatic renal cell carcinoma: a presentation of three cases. *Vojnosanit Pregl*. 2013; 70(9): 881-6.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Онкологија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. **Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан
3. **Доц. др Александар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Онкологија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публикован рад Дејана Јовановића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

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 да испита повезаност клиничко патолошких одлика карцинома простате, као и терапијских процедура са вредностима локалних и системских параметара имунског одговора.

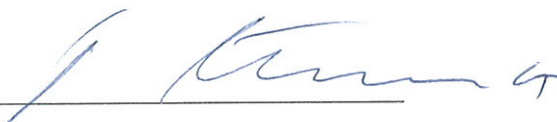
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Дејана Јовановића под називом **„Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате”** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

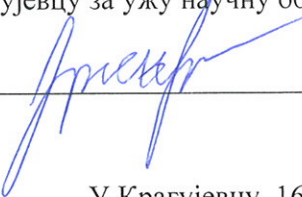
1. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија и Онкологија*, председник,



2. **Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан



3. **Доц. др Александар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Онкологија*, члан



У Крагујевцу, 16.04.2018.