

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-720/29 од 13.07.2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Весне Пауновић, дипломинароног економисте менаџмента у здравству, под називом:

„ Могућности преоперативне предикције оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода ”

Чланови комисије:

1. доц. др Александра Димитријевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник,

2. проф. др Нела Ђоновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена са медицинском екологијом, члан,

3. проф. др Владимир Пажин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан.

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси Већу за медицинске науке Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат Весна Пауновић, дипломирани економиста менаџмента у здравству, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 КРАТКА БИОГРАФИЈА КАНДИДАТА

Весна Пауновић је рођена 12.09.1965.године у Кладову. Запослена је у гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт“ у Београду, од 1986 .године. Факултет за менаџмент у здравству завршила је 2007.године. Уписала је докторске академске студије на Медицинском факултету универзитета у Крагујевцу 2009. Године, смер превентивна медицина и положила усмени докторски испит са оценом 10. Сарадник је у настави у Високој здравственој школи струковних студија у Београду од 2013. год.

Аутор је и коаутор радова објављених у домаћим и интернационалним часописима. Учествовала је на симпозијумима и конгресима из области гинекологије и акушерства.

2.2. НАСЛОВ, ПРЕДМЕТ И ХИПОТЕЗЕ ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

Наслов:

„ Могућности преоперативне предикције оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода ”

Предмет:

Студија ће се бавити истраживањем постојања граничних преоперативних серумских концентрација туморских маркера СА 125 и НЕ 4, које би у највећем броју

случајева представљале предикцију оптималне примарне циторедуктивне хирургије код одмаклих стадијума епителијалног карцинома јајника и примарног карцинома јајовода. Такође ће се бавити испитивањем фактора који би се преоперативно, имицинг дијагностикама, могли утврдити и који би могли имати предиктивне перформансе за оптимални циторедуктивни хируршки захват. То би имало огромни клинички значај за гинекологе који се баве онколошком хирургијом у смислу преоперативне стратегије и припреме, а све у циљу постизања што већег процента оптималних хируршких интервенција, а самим тим и већег процента преживљавања ових пацијенткиња.

Хипотезе:

- 1.** Постоји статистички значајна разлика у преоперативним серумским вредностима СА 125 и НЕ 4, између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, *FIGO* стадијума III и IV, код којих је спроведена оптимална циторедуктивна хируршка терапија, у односу на пацијенткиње код којих је спроведена субоптимална циторедуктивна хируршка терапија.
- 2.** Постоје граничне преоперативна серумске вредности СА 125 и НЕ 4, испод којих, код статистички значајног броја пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, *FIGO* стадијума III и IV, је могуће спровести оптимални циторедуктивни оперативни захват.
- 3.** Између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, *FIGO* стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват и оних са спроведеним субоптималним циторедуктивним захватом, постоји статистички значајна разлика у волумену евакуисане слободне течности интраоперативно.
- 4.** Између пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода, *FIGO* стадијума III и IV, код којих је спроведен оптимални циторедуктивни захват и оних са спроведеним субоптималним циторедуктивним захватом, постоји статистички значајна разлика у присуству позитивних лимфних чворова.

2.3. ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ПРИЈАВУ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

У току научно-истраживачког рада кандидат Весна Пауновић је објавила више радова у часописима међународног и националног значаја, од чега један рад као први аутор чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

Релевантна референца:

1. Paunović V, Konević S, Paunović T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low- and high-grade lesions of the cervix. JBUON 2016; 21: 659-665.

2.4. ПРЕГЛЕД СТАЊА У ПОДРУЧЈУ ИСТРАЖИВАЊА

Малигни тумори јајника су водећи узрок смрти у гинеколошкој онкологији, иако су инциденца и преваленца ниже у односу на друге локализације. Представљају 6% свих малигнитета жена и са овом учесталošћу се налазе се на шестом месту, иза тумора дојке, грлића материце, дебелог црева, плућа и тела материце. Висок морталитет се објашњава непостојањем специфичне симптоматологије, неразвијеним техникама ране детекције и изостанком категоризације високоризичних група.

Примарни карцином јајовода је редак малигнитет, који чини мање од 1.8% свих гинеколошких малигнитета. Врло ретко се дијагностикује преоперативно, а стопа петогодишњег преживљавања је врло ниска и износи 22% - 57% . Аденокарцином јајовода је најчешћи хистолошки тип и сматра се да примарно настаје у тубарном епителу.

Епителијални карциноми оваријума и јајовода се најчешће јављају у менопаузи и карактерише их одсуство симптоматологије. Обзиром да за ове малигнитете не постоји скрининг и да се пацијенткиње ове животне доби ређе јављају на редовне гинеколошке прегледе, откривају се чак и у развијеним земљама углавном у одмаклим стадијумима III и IV по FIGO (Federation International of Gynecology and Obstetrics) класификацији. У овом стадијуму болести, у највећем броју случајева патолози се не могу изјаснити о пореклу малигнух ћелија добијених пункцијом, тако да једини начин за хистопатолошку верификацију карцинома, која би омогућила укључивање примарне неоађувантне хемотерапије, представља експлоративна лапаротомија. Након учињене лапаротомије код ових пацијенткиња, хирурга у абдомену очекује метастатска болест и велика дилема:

поступити по принципу *primum non nocere*, узети биопсију и на тај начин омогућити спровођење постоперативне неoadјувантне хемотерапије, или се одлучити за циторедуктивну хирургију знајући да пацијенткиња има неупоредиво већи бенефит само од оптималне циторедуктивне хирургије (GOG-Gynecologic Oncology Group: максимална димензија преосталог туморског чвора на крају оперативног захвата ≤ 1 cm). Процент петогодишњег преживљавања код ових пацијенткиња, у случају спроведене оптималне циторедуктивне хирургије са постоперативном неoadјувантном хемотерапијом, износи и до 80 % , док од субоптималне циторедуктивне хирургије (максимална димензија преосталог туморског чвора на крају оперативног захвата >1 cm), иако представља екстензивни оперативни захват уз реалну могућност многобројних интраоперативних и постоперативних компликација, проценат петогодишњег преживљавања износи око 20% и идентичан је проценту код експлоративне лапаротомије. Процент оптималне циторедуктивне хирургије у литератури варира од 41.5 до 80% и зависи од много фактора: величине установе у којој се ради, популације, искуства хирурга, преоперативне припреме. Bristov, описује хирурга који се упушта у оптималну циторедуктивну хирургију као „покретну мету у који сви гађају“. Због свега наведеног од изузетног клиничког значаја је постојање одређених алгоритама или процедура, које би гинекологу који се бави онколошком хирургијом омогућиле предикцију оптималне или субоптималне циторедуктивне терапије.

У задње две деценије значајан број аутора је истраживао факторе који би могли утицати на предикцију примарне циторедукције, користећи серолошке, радиолошке и хуруршке методе. Преоперативно одређивање серумских вредности СА 125 је један од најчешће испитиваних фактора са различитим резултатима.

СА 125 или тумор-асоцирани антиген 125, најважнији маркер у дијагностици малигнух тумора јајника, је муцинозни гликопротеин, присутан у феталном ткиву порекла целомског епитела. Експримира га већина немучинозних епителних тумора оваријума, а његове високе вредности у моменту постављања дијагнозе корелирају са величином тумора, стадијумом и прогнозом болести. Највећу клиничку примену има у праћењу одговора на примењену хемиотерапију, где континуирани пораст СА 125 од 25%, указује на прогресију са специфичношћу од 100%. Такође, пораст нивоа СА 125 у серуму уочава се просечно три месеца пре клиничких манифестација рецидива или прогресије болести,

што с обзиром на немогућност детекције клинички окултних тумора, указује на неопходност примене хемиотерапије.

Хумани епидидимис протеин 4 (HE 4) је гликопротеин, први пут пронађен и идентификован у епителу дисталног епидидмиса и сматра се да је протеаза инхибитор укључен у матурацију сперме. До данас истраживачи нису егзактно утврдили HE 4 биолошку функцију. Сматра се за један од значајнијих туморских маркера за карцином јајника.

Утврђено је да HE 4 има повишене серумске вредности код више од половине пацијенткиња са карциномом јајника који немају повишене серумске вредности СА125, тако да комбинација ова два маркера даје значајно бољу сензитивност.

2.5. ЗНАЧАЈ И ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Ова студија има за циљ да истражи постојање граничних преоперативних серумских концентрација туморских маркера СА 125 и HE 4, које би у највећем броју случајева представљале предикцију оптималне примарне циторедуктивне хирургије код одмаклих стадијума епителијалног карцинома јајника и примарног карцинома јајовода и да испита који би још фактори, који се преоперативно имиџинг дијагностикама могу утврдити, могли имати предиктивне перформансе за оптимални циторедуктивни хируршки захват.

Успостављање оваквих алгоритама би могло имати утицаја на припрему оперативне екипе, преоперативну припрему пацијенткиња и утицало на лакше опредељивање на екстензивни оптимални оперативни захват са мањим оперативним и постоперативним морбидитетом, а крајњи резултат би се огледао у дужем преживљавању пацијенткиња са одмаклим епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајника.

2.6. ВЕЗА ИСТРАЖИВАЊА СА ДОСАДАШЊИМ ИСТРАЖИВАЊИМА

У протекле две деценије значајан број аутора је своја истраживања усмеравао ка развоју применљивих корисних алгоритама као што су серолошки, радиолошки и хируршки, односно ка алатима који би могли утицати на предикцију примарне циторедуктивне хирушке терапије. До данас најчешће коришћен и најбоље проучен је

серумски тумор маркер карцином антиген СА 125. Његово преоперативно одређивање је најчешће коришћена анализа у дијагнози оваријалног карцинома и праћењу одговора на терапију, са различитим резултатима. Такође може бити користан инструмент у предвиђању успешности оваријалног дебалкинга. Код пацијенткиња са одмаклим карциномом јајника, СА 125 је повишен у 90% случајева и постоји добра корелација између вредности тумор маркера и величине тумора тј. стадијума болести. Упркос томе, према истраживањима у протеклих десет година, нема сагласности које су то вредности које омогућавају диференцијацију оваријалних тумора који се могу максимално редукувати примарном хирушком терапијом. У студији од 277 пацијенткиња (Chi et al.) код којих су праћене вредности СА 125 у прогнози оптималне циторедукције код узнапредовалог карцинома јајника, утврђено је да преоперативне вредности могу предвидети оваријални дебалкинг. Студија је показала да када су вредности СА 125 мање од 500 U/mL, постоји већа да ће резидуално туморско ткиво бити мање од 1 cm .

Anglioli et al. су објавили проспективну студију у коју је било укључено 159 пацијенткиња са карциномом јајника, код којих су преоперативно мерене вредности СА 125 и НЕ 4. Рађена је прво лапараскопија у циљу одређивања врсте лечења, односно да ли ће се радити примарно циторедукција или неoadјуватна хемиотерапија. Студија је показала, да су вредности НЕ 4 до 262 pmol/L, граничне вредности за идентификацију пацијенткиња за оптималну циторедукцију са сензитивношћу од 86% и специфичношћу 89,5%, што је било боље у односу на СА 125 са граничним вредностима од 414 U/mL, сензитивношћу 58,3% и специфичношћу 84%.

Присуство клинички приметног масивног асцита је лош прогностички знак за оптималну циторедукцију, нарочито ако је количина већа од 1000 ml. И ако није постојала значајна веза са исходом оптималне циторедукције, анализа бинарне логистичке регресије је показала да постоји статистички значајна разлика између преоперативних вредности НЕ 4 и асцита ≥ 1000 ml и < 1000 ml.

2.7. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

У обе клинике где ће се вршити испитивање, највећи број пацијенткиња у склопу преоперативне припреме због сумње на малигнитет у аднексалном пределу, имају одрађене серумске вредности туморских маркера СА 125 и НЕ 4. Код пацијенткиња које

немају ове резултате, преоперативно ће бити урађени у лабораторијама КЦ Крагујевац и ГАК народни фронт, Београд. Након сваког извршеног оперативног захвата, трочлана оперативна екипа ће попуњавати упитник. Анализираће се хистопатолошки налази потписани од стране два патолога, у односу на хистопатолошку дијагнозу и хистолошки градус тумора, у складу са критеријумима Светске здравствене организације. Изврши ће се упоређивање интраоперативно утврђеног стадијума болести по *FIGO* класификацији, са стадијумом болести одређеним на онколошком конзилијуму.

2.7.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Ова проспективна клиничка контролисана кохортна студија ће бити спроведена на основу увида у преоперативне лабораторијске анализе, анкете оперативне екипе након изведеног оперативног захвата, увида у постоперативне хистопатолошке налазе и налазе онколошког конзилијума.

2.7.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТАЖУЈЕ

Студијом ће бити обухваћене све пацијенткиње оперисане у трогодишњем периоду (2015-2017) од епителијалног карцинома оваријума и примарног карцинома јајовода, *FIGO* стадијума III или IV, у Клиникама за гинекологију и акушерство КЦ Крагујевац и Народни фронт, Београд.

2.7.3. УЗОРКОВАЊЕ

Укључујући критеријум за одабир пацијенткиња ће бити извршен примарни оперативни захват, након кога је хистопатолошки утврђено да се ради о епителијалном карциному јајника или примарном карциному јајовода и да су те пацијенткиње постоперативно, од стране трочлане оперативне екипе, стадиране по *FIGO* класификацији болести на стадијуме III или IV. Свим пацијенткињама које се због сумње на карцином оваријума припремају за оперативни захват ће бити урађене серумске вредности туморских маркера СА 125 и НЕ 4.

Искључујући фактори ће бити: хистопатолошки утврђени *borderline* карциноми, рекурентни оваријални тумори, метастатски оваријални тумори, пацијенткиње које су пре циторедуктивне хирургије третиране неоађувантном хемотерапијом, као и пацијенткиње

код којих се неће слагати стадијум болести по FIGO класификацији између интраоперативног налаза и налаза онколошког конзилијума.

Пацијенткиње ће бити сврстане у две кохорте: кохорта пацијенткиња са извршеним оптималним циторедуктивним оперативним захватом и кохорта са извршеним субоптималним циторедуктивним оперативним захватом. За потребе одређивања предиктивних перформанси серумских вредности туморских маркера СА 125 и НЕ 4, спровешће се дизајн студије одређивања предиктивног фактора.

2.7.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Примарне зависне варијабле:

1. Врста изведеног оперативног захвата, која се односи на оптималну или субоптималну циторедуктивну хируршку интервенцију (користећи као параметар дијаметар резидуалног тумора ≤ 1 цм).

Примарне независне варијабле:

1. Преоперативно одређене серумске вредности туморских маркера СА 125 изражене у U/mL и НЕ 4 изражене у pmol/L.

Секундарне независне варијабле:

1. FIGO стадијуми болести (III или IV),
2. Хистолошки градус у складу са критеријумима Светске здравствене организације (I, II или III),
3. Интраоперативно или хистопатолошки утврђено присуство позитивних или негативних лимфних чворова,
4. Локације резидуалног тумора (карлица, оментум, бешика, абдомен, ретроперитонеални лимфни нодуси),
5. Волумен евакуисане слободне течности интраоперативно (<1000 мл, >1000 мл).

Збуњујуће варијабле:

1. Хистопатолошки утврђени borderline карциноми,
2. Рекурентни оваријални тумори,
3. Метастатски оваријални тумори,

4. Пацијенткиње које су пре циторедуктивне хирургије третиране неoadјувантном хемотерапијом.

2.7.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Прорачун студијског узорка је заснован на анализи учесталости оптималног и субоптималног оперативног захвата током једне године (2015) у Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу. Према овим подацима, око 20% болесница са карциномом оваријума и јајовода је подвргнуто оптималној, а 80% субоптималној интервенцији. У складу са податцима из литературе, претпоставка је да ће код око 70% пацијенткиња код којих је изведен оптимални циторедуктивни хируршки захват, преоперативне серумске вредности туморских маркера СА 125 и НЕ 4 бити испод утврђених граничних вредности 14-16. За прорачун узорка је претпостављена вероватноћа алфа грешка од 0.05, снага студије 0.8, однос броја испитаница у две групе 1:1, а за хи-квадрат тест, проспективног дизајна. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма израчунат је укупан број болесница од најмање 84 у групи оптималним и 84 у групи са субоптималним хируршким захватом код пацијенткиња са епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода (укупно 168).

2.7.6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичка обрада резултата ће бити вршена помоћу комерцијалног програмског пакета СПСС (верзија 17.0, SPSS Inc, Chicagoo, Il, USA). ROC (Receiver Operating Characteristic) криву, која представља однос између сензитивности и специфичности и показује дискриминаторну способност теста, ћемо користити за израчунавање граничних преоперативних серумских вредности СА 125 и НЕ 4. MedCalc (MedCalc Software bvba, Belgium) ћемо користити за поређење статистички значајних разлика између ROC крива СА 125 и НЕ 4. Квантитативне варијабле ће бити описане као средње и минималне или максималне за абнормалне дистрибуције. Хи-квадрат тест, Wilcoxon-ов тест и логистичку регресивну анализу, ћемо користити за анализу података. За испитивање статистичке значајности је коришћен Fisher-ов test, вредности $P < 0.05$ ће се сматрати као статистички значајне.

2.8. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу добијених резултата, очекујемо да ће постојати граничне преоперативне серумске вредности СА 125 и НЕ 4, испод којих ће у највећем броју случајева бити могуће урадити оптимални циторедуктивни хируршки захват. Такође се очекује да ће преоперативна имицинг дијагностика одређених параметара (увећани пелвични или парааортални лимфни чворови, мерење волумена слободне течности у абдомену), моћи имати предиктивне перформансе за оптимални циторедуктивни хируршки захват.

Успостављање оваквих алгоритама би могло имати утицаја на припрему оперативне екипе, преоперативну припрему пацијенткиња и утицало на лакше опредељивање на екстензивни оптимални оперативни захват са мањим оперативним и постоперативним морбидитетом, а крајњи резултат би се огледао у дужем преживљавању пацијенткиња са одмаклим епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајника.

2.9. ОКВИРНИ САДРЖАЈ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Малигни тумори јајника су водећи узрок смрти у гинеколошкој онкологији, и ако су инциденца и преваленца ниже у односу на друге локализације. Представљају 6% свих малигнитета жена и са овом учесталošћу се налазе се на шестом месту, иза тумора дојке, грлића материце, дебелог црева, плућа и тела материце. Висок морталитет се објашњава непостојањем специфичне симптоматологије, неразвијеним техникама ране детекције и изостанком категоризације високоризичних група. Захваљујући одсуству раних симптома, у око 80% случајева болест се открива у одмаклој фази. Учесталост расте са старošћу, значајно после 40. године живота, да би била највећа између 65. и 70. године. Примарни карцином јајовода је редак малигнитет, који чини мање од 1.8% свих гинеколошких малигнитета. Врло ретко се дијагностикује преоперативно, а стопа петогодишњег преживљавања је врло ниска и износи 22% - 57% . Аденокарцином јајовода је најчешћи хистолошки тип и сматра се да примарно настаје у тубарном епителу.

Студијом ће бити обухваћене све пацијенткиње оперисане у трогодишњем периоду (2015-2017) од епителијалног карцинома оваријума и примарног карцинома јајовода, FIGO стадијума III или IV, у Клиникама за гинекологију и акушерство КЦ Крагујевац и Народни фронт Београд. Свим пацијенткињама које се због сумње на карцином оваријума припремају за оперативни захват ће бити урађене серумске вредности туморских маркера

СА 125 и НЕ 4. Њихове вредности ће се анализирати у односу на: Стадијум болести по FIGO класификацији, извршен оперативни захват (оптимални или субоптимални - користећи као параметар дијаметар резидуалног тумора ≤ 1 цм), величину резидуалног тумора ($>1-10$ цм, $11-20$ цм и > 20 цм), локализацију резидуалног тумора код субоптималних циторедуктивних оперативних захвата, извршену дисекцију лимфних нодуса, присуство позитивних пелвичних или парааорталних лимфних чворова, интраоперативне компликације, количина евакуисане слободне течности, хистопатолошку дијагнозу и хистолошки градус тумора.

На основу добијених резултата, очекујемо да ће постојати граничне преоперативне серумске вредности СА 125 и НЕ 4, испод којих ће у највећем броју случајева бити могуће урадити оптимални циторедуктивни хируршки захват. Такође се очекује да ће преоперативна имицинг дијагностика одређених параметара (увећани пелвични или парааортални лимфни чворови, мерење волумена слободне течности у абдомену), моћи имати предиктивне перформансе за оптимални циторедуктивни хируршки захват.

Успостављање оваквих алгоритама би могло имати утицаја на припрему оперативне екипе, преоперативну припрему пацијенткиња и утицало на лакше опредељивање на екстензивни оптимални оперативни захват са мањим оперативним и постоперативним морбидитетом, а крајњи резултат би се огледао у дужем преживљавању пацијенткиња са одмаклим епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајника.

3. ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације Проф. др Зорана Протрку, ванредног професора Факултета медицински наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство. Предложени наставник проф. др Зоран Протрка 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

Релевантне референце:

1. Protrka Z, Djurić J, Protrka O, Arsenijević S. The possible role of Bcl-2 expression of tumors of the uterine cervix. Journal Of BUON, 2010; 15(2): 323-9.

2. Protrka Z, Arsenijevic S, Dimitrijevic A, Mitrovic S, Stankovic V, Milosavljevic M, Kastratovic T, Djuric J. Co-overexpression of bcl-2 and c-myc in uterine cervix carcinoma and premalignant lesions. *Eur J Histochem*, 2011; 55(e8): 44-9.
3. Đurić J, Arsenijević S, Banković D, Protrka Z, Šorak M, Dimitrijević A, Živanović A. Karlična prezentacija ploda u terminu: carski rez ili vaginalni porođaj? *Srp Arh Celok Lek*, 2011; 139(3-4): 155-60.
4. Djurić J, Arsenijević S, Banković D, Protrka Z, Sorak M, Dimitrijević A, Tanasković I. Dystocia as a cause of untimely cesarean section. *Vojnosanit Pregl*, 2012; 69(7): 589-93.
5. Dimitrijevic A, Protrka Z, Stankovic V, Djuric J, Sorak M, Zivanovic A, Hajrovic S, Preljevic I. Endometrial thickness and beginning of bleeding as prospective markers for the risk of surgical intervention after intracervical application of misoprostol in early pregnancy failure. *HealthMED*, 2012; 6(4): 1394-400.
6. Protrka Z, Arsenijević S, Arsenijević P, Mitrović S, Stanković V, Milosavljević M, Nedović J, Kastratović T, Đurić J. Prognostic significance of co-overexpression of bcl-2 and c-erbB-2/neu in uterine cervix carcinomas and premalignant lesions. *Med Glas Ljek Komore Zenicko-Doboj Kantona*, 2012; 9(2): 248-55.
7. Nedovic J, Protrka Z, Ninkovic S, Mitrovic S, Vojinovic R, Glisic J, Markovic-Filipovic B, Milosevic B, Peulic M, Cvetkovic A. Cisplatin monotherapy with concurrent radiotherapy versus combination of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiotherapy in patients with locoregionally advanced cervical carcinoma. *Journal Of BUON*, 2012; 17(4): 740-5.
8. Protrka Z, Dimitrijevic A, Kastratovic T, Djuric J, Arsenijevic P, Novakovic T, Milosavljevic M. Prenatally diagnosed fetal omphalocele at 11 week gestation – a case report. *Cent Eur J Med*, 2013; 8(4): 431-3.
9. Mitrovic SL, Arsenijevic PS, Kljakic D, Djuric JM, Milosavljevic MZ, Protrka ZM, Vojinovic RH. Gestational choriocarcinoma of the cervix. *Arch Iran Med*, 2014; 17(11):7835.
10. Ilic M, Jovanovic D, Milosavljevic M, Stankovic V, Đorđević G, Protrka Z, Nedovic J, Mitrovic S. Hypercalcemic type of small cell carcinoma of the ovary. *Vojnosanit Pregl*, 2015; 72(3): 211-302.

11. Arsenijevic P, Milosevic M, Zivanovic A, Milicic B, Jeremic B, Filipovic N, Protrka Z, Todorovic P and Arsenijevic S. Analysis of cervical resistance during continuous controllable ballon dilatation: controlled clinical and experimental studu. Trials, 2015; 16:485.

4. НАУЧНА ОБЛАСТ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Медицина. Ужа научна област: Гинекологија и акушерство.

5. НАУЧНА ОБЛАСТ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. доц. др Александра Димитријевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник
2. проф. др Нела Ђоновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена са медицинском екологијом, члан
3. проф. др Владимир Пажин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова Весна Пауновић, дипломирани економиста менаџмента у здравству, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза научно и практично допринети бољем разумевању и коришћењу туморских маркера СА125 и НЕ4 у предвиђању

оптимальног циторедуктивног хирушког лечења малигнитета у пределу јајника и јајовода, а у циљу побољшања лечења пацијенткиња са узрапредовалом малигном болешћу.

4. Комисија предлаже Већу за медицинске науке Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Весне Пауновић, дипломираног економисте менаџмента у здравству, под називом „ Могућности преоперативне предикције оптималне циторедуктивне хируршке терапије код болесница са одмаклим епителијалним карциномом оваријума и примарним карциномом јајовода ” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Александра Димитријевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник

Проф. др Нела Ђоновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена са медицинском екологијом, члан

Проф. др Владимир Пажин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
