

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana **13.06.2016.** godine, broj **5940/05**, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ZNAČAJ EKSPRESIJE FAKTORA PROLIFERACIJE I PROTEINA REGULACIJE
ĆELIJSKOG CIKLUSA U GIGANTOCELULARNOM TUMORU KOSTI“**

Kandidata: dr **Nenada Lujića**,
zaposlenog u Institutu za Ortopedsko Hirurške Bolesti „BANJICA“ u
Beogradu.

Mentor: Prof. dr **Jelena Sopta**.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr **Goran Tulić** – vanredni profesor, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr **Zoran Bašcarević** – vanredni profesor, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr **Dragoljub Bacetić** – profesor u penziji, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Nenada Lujića napisana je na ukupno 126 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci, literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 38 tabela, 9 grafikona i 31 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i potrebne izjave.

U **uvodu** je definisano šta su tumori muskuloskeletnog sistema, kako se klasifikuju, kakve su karakteristike ispitivanog tumora, Giganto celularno tumora kosti. Navedena je detaljna klasifikacija benignih tumora muskuloskeletnog sistema, prema etiologiji i prema morfologiji. Posebna pažnja je posvećena i njegovom biološkom ponašanju. Na primeren način je objašnjen i ćelijski ciklus i njegova regulacija tačnije detaljno se opisuju uloge ispitivanih faktora proliferacije i proteina regulacije (p53, CiclinD1,β-katenin,Ki67). Prikazane su na savremen način epidemiološke karakteristike tumora. Detaljno je prezetirana klinička slika obolelih. Na adekvatan način i veoma detaljno su prezentirane dijagnostičke metode i sistem postavke diferencijalne dijagnoze, za tumore muskuloskeletnog sistema, „Staging System “. Hirurškim kriterijumima je posvećena posebna pažnja. Prikazani su svi modaliteti lečenja Gigantno celularnog tumora kosti, sagledani su istorijski aspekti, i savremene tendencije.

Ciljevi rada i radna hipoteza su precizno definisani. Radnom hipotezom sepostavlja tvrdnju da ekspresija faktora proliferacije (Ki-67) i proteina ćelijskog ciklusa (p53 i Ciklina D1) u tkivu gigantocelularnog tumora kosti korelira sa biološkim ponašanjem ovog tumora, pojavom lokalnog recidiva i/ili plućnih metastaza. Hipoteza se oslanja na dva cilja Utvrđivanje korelacije ekspresije Ki-67, p53 i Ciklin D1 u tkivu gigantocelularnog tumora kosti sa biološkim ponašanjem ovog tumora (pojavom rest-recidiva ili pojavom plućnih metastaza), i sa kliničko-patološkim prognostičkim parametrima (klinička GTM, Enneking-ova klasifikacija).

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka u koju je uključeno 164 pacijenata kojima je u periodu od 1964-2008. god. na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu dijagnostikovao gigantocelularni tumor kosti, a koji su operisani na Institutu za Ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica “. Kriterijumi za uključanje u studiju bili su: patohistološki verifikovan gigantocelularni tumor kosti, na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. U navedenom periodu na Medicinskom fakultetu i Institutu "Banjica" ukupno je registrovano 217 pacijenta kojima je dijagnostikovao i lečen gigantocelularni tumor kosti i koji ispunjavaju kriterijume za uključanje u studiju, ali od tog broja 53 pacijenta su imala nekompletne podatke pa je ukupan broj pacijenata sveden na 164. U obe pomenute institucije sprovedeni medicinski postupci su u potpunom skladu sa zakonskim i stručnim odrednicama, koje su detaljno navedene i opisane u ovom poglavlju. Nakon dobijenih rezultata, hirurškog lečenja i patohistoloških analiza (imunohistohemijskih metoda), korišćeni su deskriptivne i analitičke statističke metode.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 145 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U studiju je uključeno ukupno 164 pacijenta sa gigantocelularnim tumorom kosti (GCTB), za period od 45 godina. Deskriptivna i analitička statistika ispitivanog uzorka (osnovne karakteristike pacijenata sa kliničkom slikom).

Prosečne starosti oko 30 godina. Većina pacijenata u kliničkoj slici ima bol i otok, sa najčešćom lokalizacijom na femuru, a zatim tibiji i po kriterijumu prox./dist., distalno je lociran na femuru, a proksimalno na tibiji.

U ispitivanom uzorku najmlađi pacijent je imao pet godina, a najstariji 64 godine, dok se najveći broj pacijenata u našoj studiji nalazi u trećoj deceniji života. Ovaj tumor se inače najčešće sreće u populaciji od pedeset i više godina, ali nije retkost pojave ovog tumora kod mladih osoba, naročito u trećoj deceniji života, a izuzetno i kod osoba u prepubertetskom periodu.

Fond izgubljenog vremena se kretao od mesec dana do 38 meseci sa medijanom četiri meseca. Naime, "fond izgubljenog vremena" je period od pojave prvih simptoma pa do postavljanja definitivne dijagnoze i početka lečenja. Problem kliničke prezentacije i patohistološke dijagnostike i čini da fond izgubljenog vremena bude u proseku 6 meseci. Smanjenje fonda izgubljenog vremena do pojave recidiva nije statistički značajno, što pokazuje nepredvidljivo biološko ponašanje ove neoplazme.

Patološka fraktura je u našem uzorku bila zastupljena kod 21 pacijenta, odnosno u 12,8% ukupnog broja, što je u korelaciji sa ostalim istraživačima. Patološka fraktura je relativno učestala komplikacija kod 9–30% pacijenata.

Biopsija, kao izolovana procedura i kiretaža su dominantni zahvati u prvoj operaciji, dok su kiretaža i resekcija u drugoj operaciji, a resekcija i amputacija u trećoj operaciji.

Od ukupnog broja pacijenata, jednu intervenciju imalo je 48 pacijenata (28,4%), dve intervencije imalo je 78 pacijenata (48,1%) dok je tri intervencije imalo 38 pacijenata (23,5%). Za dva pacijenta (1, 2%) nema podatak o broju intervencija.

Recidiv se javio kod 46 pacijenata (28%), dok kod 118 pacijenata (72%) nije bilo pojave recidiva tokom praćenja.

Vreme praćenja iznosilo je maksimalno 300 meseci. Medijana preživljavanja (pojava recidiva) iznosi 235 meseci (95 % interval poverenja 99,7-370,2 meseci).

Na osnovu PH nalaza utvrđeno je da je kod 155 pacijenata (94.5%) tumor bio benigni, 7 pacijenata (4,3%) imalo je maligni tumor, dok je multicentrični bio kod 2 pacijenta (1,2%).

Analiza ukazuje da nema statistički značajnih razlika između pacijenata sa i bez ekspresije p53 u stromalnim ćelijama. Jedino je otok nešto učestaliji kod onih koji nemaju ekspresiju, a evidentna je razlika i kod lokalizacije, koja je na granici konvencionalnog nivoa značajnosti (za ovu analizu korišćena je Monte Carlo simulacija zbog velikog broja kategorija a malog broja pacijenata).

Rezultati pokazuju da nema značajnih razlika, odnosno, distribucije PH nalaza kod onih koji imaju pozitivan p53 u stromalnim ćelijama se ne razlikuju bitno od onih koji nemaju.

Za razliku od PH nalaza, ukupan broj intervencija se značajno razlikovao između pacijenata sa pozitivnim p53 u odnosu na negativne, učestalost pacijenta sa pozitivnim p53 značajno veća kod većeg ukupnog broja intervencija, odnosno postoji trend rasta broja intervencija, dok kod onih koji nemaju pozitivan p53, postoji trend pada ukupnog broja intervencija.

Prosečno preživljavanje (prosečno vreme u mesecima bez pojave recidiva) kod onih koji nisu imali pozitivan p53 iznosilo je 274,9, dok medijanu nije bilo moguće računati jer je više od 50% bez recidiva, dok je u grupi pacijenata sa pozitivnim p53 prosečno preživljavanje 125,5 meseci sa medijanom 110,0 meseci.

Dokazano je da je dva puta veći procenat patoloških fraktura kod pacijenata sa pozitivnim p53 na stromalnim ćelijama, ali statističkom analizom nismo dobili značajnost ove razlike.

Konstatovano je da je najveća učestalost patoloških fraktura kod pacijenata sa manje od 15 jedara, a najmanja u kategoriji 15 i više jedara. Ipak, razlika nije statistički značajna ($X^2=0,007$; $p=0,933$).

Uporednom analizom imunohistohemijske ekspresije p53, Ciklina D1, Ki67, β -katenina i pojave recidiva se uočava da su statistički značajni prediktori lokalizacija, gradus tumora, broj intervencija i tip tumora, dok je otok blizu konvencionalnog nivoa značajnosti od 0.05, pa i njega uzimamo u obzir kao prediktor za multivarijantnu analizu.

Na osnovu univarijantne analize urađena je multivarijantna analiza prvo za svaki marker posebno, a zatim sa tri gore navedena markera zajedno da su p53, Ki67 i Cilin D1 statistički značajni prediktori recidivantnosti.

Analizom broja markera u odnosu na recidivantnost, što je ključna analiza ove studije i pokazuje da je u oba slučaja visoko statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez recidiva po kumulativnom broju markera. Naime, svi pacijenti koji nemaju nijedan pozitivan marker nemaju recidiv, dok samo jedan pacijent koji ima pozitivan jedan marker (pacijent koji ima pozitivan p53) ima recidiv. Jasno je da procenat recidiva raste kada su u pitanju dva ili tri markera pozitivna. Recidivantnost, kada su u pitanju sva tri markera zajedno je veoma visoka.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Gigantocelularni tumor predstavlja neoplaziju koja je etiološki, patogenetski i terapijski veliki izazov za lekare i istraživače različitih specijalnosti.

U do sada objavljenim studijama, najveći broj analiziranih rezultata lečenja učinjen je sredinom osamdesetih godina, kada su objedinjeni rezultati lečenja, u okviru ISOLS-a (Asocijacije limb salvage hirurgije). Studija je obuhvatila 570 pacijenata lečenih na teritoriji SAD i Evrope. (Campanacci i sar.1987.)

Sam protokol lečenja, koncipiran je početkom sedamdesetih i značajno je unapredjen tokom proteklih decenija. Novije tehnike i kliničke procene, dijagnostika, hirurgija, rekonstrukcija kao i dopunske mere lečenja korišćenjem novih znanja iz oblasti hemoterapije, radioterapije, i imunoterapije su promenile tradicionalni istorijski pristup, kako u teoriji tako i u praksi.

Studije o kliničkom i morfološkom ponašanju GCTB izvedena 2002-2003. godine, na Institutu "Banjica", konstatovano je slaganje sa pređašnjim iskustvima lekara, koje ukazuje na benignu prirodu GCTB, kao i potrebu za produženjem perioda intezivnih kontrola u postoperativnom period (sa dve na tri godine). Međutim, ponašanje GCTB i dalje je nepredvidljivo i multifaktorijalno. Pojava lokalnog recidiviranja u ortopedskoj onkologiji utiče na mogućnost i ishod daljeg lečenja pacijenata. Kako je GCTB nepredvidivog lokalnog ponašanja, veliki je praktičan i klinički značaj eventualnog predviđanja nastanka recidiva.

U ispitivanom uzorku najmladji pacijent je imao pet godina, a najstariji 64 godine, dok se najveći broj pacijenata u našoj studiji nalazi u trećoj deceniji života. Ovaj tumor se inače najčešće sreće u populaciji od pedeset i više godina, ali nije retkost pojave ovog tumora kod mladih osoba, naročito u trećoj deceniji života, a izuzetno i kod osoba u prepubertetskom periodu. Upoređujući literaturne podatke drugih istraživača utvrđeno je da je prosečna starost naših pacijenata slična u određenoj meri kao i kod drugih israživanja koje su se bavile sličnom problematikom.

Fond izgubljenog vremena se kretao od mesec dana do 38 meseci sa medijanom četiri meseca. Naime, "fond izgubljenog vremena" je period od pojave prvih simptoma pa do postavljanja definitivne dijagnoze i početka lečenja. Problem kliničke prezentacije i patohistološke dijagnostike ičini da fond izgubljenog vremena bude u proseku 6 meseci. Smanjenje fonda izgubljenog vremena do pojave recidiva nije statisticki značajno, što pokazuje nepredvidljivo biološko ponašanje neoplazme.

I drugi istraživači ukazuju na postojanje ovog perioda i njegovo trajanje koje se kreće od jedan do 38 meseci. (Dahlin i sarad. 1986., Caming i sarad. 1997.)

Naše istraživanje je potvrdilo da je ekspresija β -katenina u citoplazmi monojedarnih, kao i u jedrima džinovskih ćelija udružena sa visokim rizikom za nastanak frakture kod GCTB. Tumori čije su stromalne, monojedarne ćelije pokazivale citoplazmatsku pozitivnost na β -katenin, su se tri puta češće klinički i radiološki manifestovali pojavom patološke frakture. Jedarna ekspresija β -katenina u džinovskim, multijedarnim "osteoclast like" ćelijama je visoko statistički korelirala sa pojavom frakture. (Matsubayashi i sar. 2009.,)

Pozitivnost na β -katenin u ćelijama GCTB ukazuje na aktivaciju Wnt puta u GCTB, kao i na mogući značaj ovog signalnog puta kako za patogenezu, tako i za lokalno agresivno ponašanje ovog primarnog koštanog tumora.

Kako su Chen i saradnici, 2014., potvrdili da je JUN gen, koji je deo Wnt puta aktiviran u GCTB, a koji je zadužen za promociju rasta stromalnih ćelija, kao i povećanu destruktivnost ovog tumora, to bi moglo objasniti udruženost sa patoloskom frakturom. Poznato je, takodje, da gen JUN igra veoma značajna ulogu u kanonskom Wnt signalnom putu, pre svega interreagujući sa β -katenina -TCFs transkriptornim kompleksom. S toga ekspresija β -katenina ukazuje na povećanu transkripciju u GCTB, kao i moguću hiperaktivaciju JUN gena.

Značaj razumevanja nastanka patološke frakture u GCTB se ogleda u činjenici da njeno prisustvo određuje terapijski pristup, pre svega tip i ekstenzivnost hirurške intervencije. Ova studija je pokazala da ekspresija β -katenina visoko korelira sa nastankom patološke frakture kod GCTB. Kako je β -katenin usko povezan sa aktivacijom Wnt signalnog puta u patogenezu GCTB, moglo bi se postulirati da je aktivacija Wnt puta jedan od doprinosećih faktora za lokalno destruktivno ponašanje ovog tumora, pa i za pojavu patološke frakture. Taj pre svega klinički odnos i dilemu sagledavaju u svojim radovima , (Niu i sar. 2012., Cheng i sar. 2015, Balke i sar. 2008.).

Kada posmatramo lokalizaciju na dugim kostima, u literaturi je najčešće navedeno da je predilekciono mesto na dugim kostima distalni femur i proksimalna tibija, Enneking, López-Pousa Goldenberg , što se takođe poklapa sa našim rezultatima. Inače, u našoj studiji je

distalna lokalizacija u dugim cevastim kostima 2 puta češće prisutna u odnosu na proksimalnu. Analizirano ishodište tumora na drugim kostima pokazuje značajnu distribuciju na distalnim okrajcima, a pre svega na femuru, proksimalna lokalizacija je najzastupljenija na tibiji. Iz literature je poznato da su distalni femur i distalni radijus tipična mesta za GCTB, (Tarnagel 2009, Turcotte 2002.) ali nismo naišli na reference koje su posebno analizirale učestalost pojave GCTB u odnosu na pojedine segmente dugih cevastih kostiju.

Ekspresija p53, KI67, Ciklina D1 i β -katenina u odnosu na opšte klinička parametre nije pokazala značajnu razliku između pacijenata sa i bez ekspresije navedenih antitela. Jedino je otok nešto učestaliji kod onih koji nemaju ekspresiju p53, a evidentna je razlika i kod lokalizacije, koja je na granici konvencionalnog nivoa značajnosti. Ovakavi rezultati su u skladu sa objavljenim studijama. Praktični dokaz je studija koja se bavi veoma retkim podtipom a to je Maligni GCTB, gde su istraživači konstatovali čak do 40% povećanje p53 u ispitivanom uzorku. Istina je da je taj uzorak mali (dva pacijenta). (De Souza i sar. 1999., Ohara i sar. 2016.,)

Kauzman i sar. 2003. pak u svom istraživanju postavlja mogućnost da je prekomerna ekspresija Ciklina D1 u džinovskim ćelijama GCTB u pljosnatim i malim kostima uslovljena lokalizacijom. Naši rezultati ne govore o takvoj uslovljenosti tj. mi nismo došli do takvih zaključaka. A Rousseau i sar. 2004. u svojoj studiji na multicentričnoj formi GCTB (istina na malom broju ispitanika) ukazuje na činjenicu da Ciklin D1, čak i u takvoj pojavi ne menja svoju ekspresivnost.

Recidiv se javio kod 46 pacijenata (28%), dok kod 118 pacijenata (72%) nije bilo pojave recidiva tokom praćenja. Studija je bazirana na komparaciji kliničkoradiološko-patohistoloških parametara kod pacijenata bez i sa pojavom recidiva u cilju predikcije ponašanja tumora. Analizirani su i pacijenti sa pojavom plućnih mestaza. (Cassier i sar. 2010., Chen i sar. 2014.)

Naši rezultati koreliraju sa konstatovanim rezultatima drugih istraživača, iako je naš nivo recidiva nešto veći, za oko 3% do 5%. Uzrok tome leži u činjenici da su analizom obuhvaćeni i pacijenti koji su lečeni, pre svega u periodu, pre 1981.g (tj. trideset godina pre) i u tom periodu nije postojao niti je primenjivan „STAGING SYSTEM“, i u tom periodu je najveći broj recidiva. A u periodu od osamdesetih godina pa do danas, pojava recidiva je sve ređa, i drastično pada u periodu od tri godine kada je korišćen phenolglicerolski rastvor. (Rock i sarad. 1991.)

Navedeni rezultati su ispunili naša očekivanja, i saglasni su sa studijama koje su sprovedene u drugim centrima ortopedske onkologije, a pre svega studijom Rock i sar. 1992 sa Mayo Clinic iz Rochester, Minnesota, USA.

Značajnosti markera p53, jer odsustvo ovog markera evidentno pokazuje smanjeni rizik za nastanak recidiva. Ali jaka ekspresija p53 je dokazana posle čak petnaest godina praćenja pacijenta koji je lečen kiretažom i koštanim graftovanjem, i na pojavu recidiva je biopsiran, pri čemu je dokazan GCTB, međutim, veoma visoku pozitivnost p53 je ukazivala i sekundarni malignitet. (Levine i sar. 1994., Toguchida i sar. 1992., Li i sar. 2014.)

I ova studija bi mogla potvrditi da su ekspresija p53 i Cyclina D1 u ćelijama GCTB značajni i nezavisni imunohistohemijski kriterijumi za predikciju nastanka recidiva. U našem uzorku je nuklearna pozitivnost p53 u stromalnim, monojedarnim ćelijama visoko statistički značajno ukazivala na 6,7 puta veću verovatnoću za ponovnu lokalnu pojavu tumora. Istovremeno je utvrđeno da je prisustvo pozitivnosti Cyclina D1u jedrima multinuklearnih džinovskih ćelija takodje nezavisan parametar, koji ukazuje na 2 puta veći rizik za pojavu recidiva. Slične rezultate koji se odnose na značaj pozitivnosti p53 i Cyclina D1 u tumorogenezi i biološkom ponašanju GCTB su opisali brojni autori. (Osaka i sar. 2014., Matsubayashi i sar. 2009., Kandel i sar. 2006.)

Tumori koji pokazuju nuklearnu ekspresiju p53 u monojedarnim ćelijama 6 puta češće recidiviraju. Navedeni rezultat možda jeste pomalo neočekivan, ali je ipak u skladu sa mnogim objavljenim studijama, koje ukazuju na moguću prognostičku ulogu p53 u GCTB. (De Souza i sar. 1999., Scully i sar. 1994., Okubo i sar. 2013.)

Uz p53 pozitivnost MLR je u našem uzorku izdvojila i nuklearnu pozitivnost Cyclina D1 u džinovskim ćelijama sa manje od 15 jedara kao drugi po značajnosti parametar predikcije pojave recidiva. (Matsubayashi i sar. 2009.) su takodje analizirali varijacije u ciklinskoj pozitivnosti u odnosu na broj jedara u džinovskim ćelijama i došli do sličnog zaključka kao i mi. Odnosno utvrđeno je da je ekspresija Cyclina D1 u ćelijama sa manje jedara u korelaciji sa biološkim ponašanjem lezije.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Lujic N, Sopta J, Kovacevic K, Stevanovic V, Davidovic R. Recurrence of giant cell tumor of bone: role of p53, Cyclin D1, β -catenin and Ki67. International Orthopaedics. 2016. Sep. 22; [Epub ahead of print]

DOI: 10.1007/s00264-016-3292-2.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ZNAČAJ EKSPRESIJE FAKTORA PROLIFERACIJE I PROTEINA REGULACIJE ĆELIJSKOG CIKLUSA U GIGANTOCELULARNOM TUMORUKOSTI“, dr Nenada Lujića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju biološkog ponašanja Giganto celularnog tumora kosti, koji je i danas veliki izazov. Serija od 164 pacijenta sa gigantocelularnim tumorom kosti na kojima je urađena studija predstavlja veći uzorak u odnosu na do sada publikovane studije. Do sada publikovani radovi analiziraju ekspresiju samo proliferativnog indeksa ili jednog od navedenih regulatora ćelijskog ciklusa, a u ovoj doktorskoj disertaciji su analizirana sva tri parametra, i kontroler jednog od važnih proteina regulacije ćelijskog ciklusa. Ispitan je njihov pojedinačni, ali i zajednički značaj, kao prognostičkih faktora za predikciju biološkog ponašanja GCT. Ispitani faktori proliferacije i proteina ćelijskog ciklusa primenom imunohistohemijske metode, doprinosi razumevanju molekularnih mehanizma koji utiču na biološko ponašanje gigantocelularnog tumora kosti. Pored do sada primenjivanih kriterijuma rezultati ove studije utiču na buduće preciznije definisanje terapijskog pristupa i adekvatnije predviđanje pojave recidiva i hematogenih metastaza.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nenada Lujića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.10.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Tulić

Prof. dr Zoran Baščarević

Prof. dr Dragoljub Bacetić

Mentor:

Prof. dr Jelena Sopta
