

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17.3.26. године, број 7/XIV-3/3-ЈД, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Предиктивна вредност серумских биомаркера у процени клиничког исхода фебрилне неутропеније изазване хемотерапијом код онколошких пацијената“**

кандидата др Јелене Димитријевић, запослене на Институту за онкологију и радиологију Србије.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
Марко Стојановић	Ванредни професор	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
Нина Жигон	Професор	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија	МФУБ
Марина Никитовић	Професор (у пензији)	Клиничка онкологија са радиотерапијом	МФУБ Институт за онкологију и радиологију Србија
Олга Сич	Професор	Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија	МФ у Новом Саду, Универзитет у Новом Саду

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Јелене Димитријевић написана је на укупно 88 стране и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 16 табела, и 22 слике. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији, списак публикованих радова из тезе, списак скраћеница коришћених у тексту, и допунски материјал.

У **уводу** је дефинисан појам фебрилне неутропеније као и њене епидемиолошке и етиолошке карактеристике. Дат је кратак приказ клиничког приступа пацијенту са фебрилном неутропенијом. Детаљно су описани приступи за процену ризика од компликација на терену фебрилне неутропеније кроз примену клиничких скорова за процену ризика од компликација и њихова примена у свакодневној клиничкој пракси. Дефинисани су потенцијални исходи фебрилне неутропеније са посебним акцентом на значај неповољних исхода фебрилне неутропеније (смртни исход, превод у јединицу интензивног лечења, продужено трајање болничког лечења и 28-дневни морталитет). Посебна пажња је усмерена на значај серумских биомаркера у инфекцијама. Детаљније је дат приказ значаја серумских биомаркера који су били предмет овог испитивања уопштено у инфекцијама (Ц-рекативни протеин (ЦРП), прокалцитонин (ПЦТ), албумин и вредност средње запремине тромбоцита). У завршном делу увода посебно је истакнута потреба за проналажењем дијагностичких тестова или биомаркера из крви који би уз клиничку процену допринели што ранијој дијагнози, стратификацији ризика и предикцији неповољних исхода код пацијената са фебрилном неутропенијом, те је дат кратак приказ о потенцијалном месту и значају наведених серумских биомаркера.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања учесталости фебрилне неутропеније са ниским односно са високим ризиком од компликација на основу најчешће коришћеног клиничког скорa за процену (енг. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer score - MASCC score*; MASCC скор) уз испитивање учесталости документованих инфекција у овим подгрупама. Као циљеви су, такође, наведени и процена предиктивне вредности ЦРП, ПЦТ, албумина и вредности средње запремине тромбоцита за рану идентификацију пацијената са повећаним ризиком од компликација и неповољних исхода

фебрилне неутропеније као и одређивање сензитивности, специфичности и оптималних граничних вредности испитиваних серумских биомаркера за откривање системске инфекције код пацијената са фебрилном неутропенијом.

У поглављу **материјал и методе** је наведено је да се ради о проспективној студији у коју је укључено 185 испитаника са Клинике за интернистичку онкологију Института за онкологију и радиологију Србије са дијагнозом фебрилне неутропеније, у периоду од почетка маја 2022. године до краја децембра 2023. године. Детаљно су описани критеријуми за укључење у испитивање као и критеријуми за искључење. Такође, истакнуто је да су за испитивање у оквиру ове дисертације добијене неопходне дозволе: Етичке комисије Медицинског факултета, Универзитета у Београду број 1322/VII-15 као и Етичког одбора Института за онкологију и радиологију Србије број 1184-01 као и да је испитивање спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом. Сви пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у испитивање. Детаљно је описана процедура прикупљања података и дефинисани појмови од значаја за ово испитивање. Такође, детаљно је представљен протокол испитивања и методе лабораторијске обраде узорака. Статистичка анализа је детаљно описана. Коришћени су адекватни статистички тестови и детаљно су описане методе визуалног презентовања података.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Коришћена **литература** садржи списак од 125 референци.

## **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18) и налаза у извештају из програма Ithenicate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Prediktivna vrednost serumskih biomarkera u proceni kliničkog ishoda febrilne neutropenije izazvane hemioterapijom kod onkoloških pacijenata“, аутора др Јелене

Димитријевић, констатујемо да утврђено подударање текста износи 7%. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. опших места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника (Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

## Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Испитивањем демографских карактеристика у наведеној студији показана је нешто већа учесталост испитаника женског пола (59%). Испитиваници су били доминантно са дијагнозом солидних малигнух тумораа (80%) и већином очуваног општег стања (процењен скором Источне кооперативне онколошке групе (ЕЦОГ) 1 који је регистрован код 67,03% испитаника. Медијана година старости испитаника је била 57 година. Представљене су и лабораторијски подаци од значаја табеларно са медијаном и интерквартилним опсегом. Учесталост фебрилне неутропеније са високим (МАСЦЦ скор < 21), односно ниским ризиком за развој компликација (МАСЦЦ скор  $\geq$  21) била је готово једнака и износила је око 50 %. Жариште инфекције документовано је код 77,84 % испитаника. Међу локализованим инфекцијама највећа учесталост је била гастроинтестиналних инфекција (33,33%). Системска инфекција у виду бактеријемije документована је код 10,27 % испитаника, док су сепса и септички шок документовани код 4,86 %. У популацији пацијената са МАСЦЦ скором < 21 (висок ризик), код 92,5% испитаника документовано је жариште инфекције којих је 26,9 % имало детектовану инфекцију гастроинтестиналног тракта, док је 11,9% имало детектовану бактеријемiju односно 6,7% сепсу. У популацији испитаника са ниским ризиком за развој компликација (МАСЦЦ скор  $\geq$  21) жариште инфекције је документовано код 64,1% испитаника са највишом учесталостју гастроинтестиналних инфекција (32,1%) у оквиру локализованих инфекција, док је присуство бактеријемije забележено је код 3 испитаника (5,4%). Дат је детаљан табеларни приказ микробиолошких карактеристика документованих инфекција, на основу којих се уочава да је најчешћи изолат код инфекција гастроинтестиналног тракта био *Clostridoides difficile*, док је код пацијената са потврђеном бактеријемijом најчешћи изолати су били *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* (Грам негативна бактеријемija), односно *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus spp* (Грам позитивна

бактеријемиија). У оквиру резултата који се односе на остале клиничке аспекте фебрилне неутропеније дат је детаљан приказ најважнијих резултата који су се односили на учесталост појаве смртог исхода у испитиваној популацији (8,11%); приступа у лечењу фебрилне неутропеније (код већине испитаника (77,3%) иницијални приступ у лечењу је био пријем на стационарно лечење); примену фактори стимулације раста гранулоцитних колонија примењивани (профилактички код 29,73 % испитаника) и (терапијски код 66,49% испитаника); примену антибиотске терапије у лечењу фебрилне неутропеније (парентерална антибиотска терапија примењувана је код 77,3% испитаника, од којих је код 99 испитаника примењиван бар један антибиотик из групе резервних антибиотика, док је искључиво пероралном антибиотском терапијом лечено 8,65 % испитаника).

Анализира је предиктивна вредност ЦРП, ПЦТ, албумина и вредности средње запремине тромбоцита за рану идентификацију пацијената са повећаним ризиком од компликација и неповољних исхода фебрилне неутропеније и одређивана је сензитивности, специфичности и оптималних граничних вредности испитиваних серумских биомаркера за откривање системске инфекције код пацијената са фебрилном неутропенијом. Резултати су приказивни графички и табеларно. Способност испитиваних биомаркера за предикцију компликација и нехповољних исхода фебрилне неутропеније испитивана је помоћу РОЦ криви. За све испитване биомаркере дат је табеларни приказ површина испод крви и  $n$  вредности за компликације и неповољне исходе фебрилне неутропеније уз паралелени приказ са вредностима који се односе на МАСЦЦ скор. Табеларно су приказане и предиктивне перформансе у односу на следеће параметре: сензитивност; специфичност; позитивна предиктивна вредност (ППВ); негативна предиктивна вредност (НПВ) и однос вероватноће. Графички је приказан утицај истовремене примене испитиваних серумских биомаркера и МАСЦЦ скор на стратификацију испитаника у групе високог односно ниског ризика за развој компликација и неповољних исхода фебрилне неутропеније.

Показано је да ЦРП има потенцијал као биомаркер, да се користи за предикцију морталитета током епизоде фебрилне неутропеније (АУЦ = 0,73) и за процену смртог исхода унутар 28 дана (АУЦ = 0,66). Такође, ЦРП се показао корисним за рану предикцију бактеријемиије (АУЦ = 0,73), сепсе (АУЦ = 0,82), као и присуства појединих локализованих жаришта инфекције, укључујући пнеумонију (АУЦ = 0,65) и инфекције коже и меког ткива (АУЦ = 0,63). Такође, показано је да су вредности ЦРП у серуму показале сличан АУЦ као МАСЦЦ

скор у предикцији бактеријемije, сепсе и морталитета током епизоде фебрилне неутропеније. Исто тако приликом анализе перформанси, показано је да вредности ЦРП поседују различите предиктивне перформансе у зависности од типа компликације и исхода фебрилне неутропеније, што указује да постоји извесна корист ЦРП као предиктивног биомаркера, као и да би постојала и извесна ограничења у његовој примени. Даље показано је да истовремена ЦРП и МАСЦЦ скорa побољшава стратификацију ризика у групи ниског ризика према МАСЦЦ скору, додатних 75 % смртних исхода у току епизоде фебрилне неутропеније, односно за додатних 66,67% смртних исхода унутар 28 дана.

Показано је да ПЦТ има потенцијал као биомаркер, да се користи за предикцију предикцији морталитета (АУЦ = 0,74) током трајања епизоде фебрилне неутропеније као и појаве смртог исхода унутар 28 дана (АУЦ = 0,71). Такође, РОЦ криве су показале и потенцијал ПЦТ за рану предикцију бактеријемije (АУЦ = 0,77) и сепсе (АУЦ = 0,86) као и присуства појединих локализованих жаришта инфекције (инфекција гастроинтестиналног тракта). Вредности ПЦТ у серуму показале су сличну вредност површине испод криве као МАСЦЦ скор у предикцији инфекција гастроинтестиналног тракта, бактеријемije, сепсе и морталитета током епизоде фебрилне неутропеније, укључујући и 28-дневни морталитет, док су оба параметра била слабија у предикцији појаве већине локализованих жаришта инфекције. Анализом перформанси, показано је да вредности ПЦТ имају сличан профил перформанси у већини анализираних најтежих компликација и исхода фебрилне неутропеније: умерену сензитивност и умерену специфичност, ниску ППВ, високу НПВ и различите односе вероватноће, од којих је највиши био у случају сепсе. Ови резултати показују да ПЦТ поседује потенцијал у идентификацији најтежих компликација и исхода фебрилне неутропеније, посебно у случају сепсе. Даље показано је да истовремена ПЦТ и МАСЦЦ скорa побољшава стратификацију ризика у групи ниског ризика према МАСЦЦ скору, додатних 75 % смртних исхода у току епизоде фебрилне неутропеније, односно за додатних 66,67% смртних исхода унутар 28 дана.

Такође, показано је да албумин као има потенцијал да се користи као биомаркер за предикцију морталитета (АУЦ = 0,75) током епизоде фебрилне неутропеније, морталитет унутар 28 дана (АУЦ = 0,70), присуства сепсе (АУЦ = 0,74), пнеумоније (АУЦ = 0,68), као и инфекција гастроинтестиналног тракта (АУЦ = 0,67), док његова предиктивна способност није показана код бактеријемije, мукозитиса, инфекција уринарног тракта и инфекција коже

и меких ткива. Упоредна анализа РОЦ криве показала је албумин је показао сличну вредност површине испод криве као МАСЦЦ скор у предикцији морталитета током епизоде фебрилне неутропеије, док је МАСЦЦ скор имао нешто вишу АУЦ за предикцију морталитета унутар 28 дана и инфекција респираторног тракта. Са друге стране, албумин је имао вишу АУЦ у предикцији инфекција гастроинтестиналног тракта у односу на МАСЦЦ скор. Анализом предиктивних перформанси вредности серумског албумина показан је потенцијал албумина као предиктивног биомаркера уз одређена ограничења која се односе на његов потенцијал за предикцију присуства локализованих инфекција. Даље показано је да истовремена примена албумина и МАСЦЦ скорa побољшава стратификацију ризика у групи ниског ризика према МАСЦЦ скору, додатних 50 % смртних исхода у току епизоде фебрилне неутропеније, односно за додатних 66,67% смртних исхода унутар 28 дана.

Анализом РОЦ криви утврђена је вредност средње запремине тромбоцута у серуму може да се користи као биомаркер за предикцију морталитета у току епизоде фебрилне неутропеније али није показано да је прецизна за предикцију морталитета унутар 28 дана од почетка фебрилне неутропеније, присуства системских инфекција (бактеријемие и сепсе) и присуства локализованих инфекција. Показано је да вредност средње запремине тромбоцита у серуму најбоље перформансе показује за предикцију морталитета у току епизоде фебрилне неутропеније, док постоје извесна ограничења која се односе на његов потенцијал за предикцију присуства системских инфекција и морталитета унутар 28 дана. Показано је, такође, да истовремена примена вредности средње запремине тромбоцута у серуму и МАСЦЦ скорa побољшава стратификацију ризика у групи ниског ризика према МАСЦЦ скору, додатних 25 % смртних исхода у току епизоде фебрилне неутропеније, односно за додатних 33,33% смртних исхода унутар 28 дана.

У оквиру ове докторске дисертације анализирана је и примена односа различитих биомаркера кандидата у раној предикцији појаве компликација и исхода фебрилне неутропеније. Анализирани су односу ЦРП и албумина; ПЦТ и албумина и вредност средње запремине тромбоцита и албумина. У поређењу са МАСЦЦ скором, показана је подједнака способност ЦРП/албумин однос у предикцији бактеријемие (АУЦ = 0,73), сепсе (АУЦ = 0,84) и морталитета у току епизоде фебрилне неутропеније (АУЦ = 0,76), док је прецизност нешто слабија у односу на МАСЦЦ скор када се испитује предикција морталитета унутар 28 дана (АУЦ = 0,69). Показано је и да прецизност ПЦТ/албумин односа подједнака као и

МАСЦЦ скор у предикцији најтежих компликација (бактеријемиије, АУЦ = 0,77; сепсе, АУЦ = 0,86), као и неповољне исхода фебрилне неутропеније (морталитета у току епизоде фебрилне неутропеније, АУЦ = 0,75; морталитета унутар 28 дана, АУЦ = 0,72). Показано је да однос вредности средње запремине тромбоцита и албумина поседује бољу прецизност у предикцији морталитета у току фебрилне неутропеније (АУЦ = 0,79) и скоро подједнаку прецизност као и МАСЦЦ скор у предикцији појаве морталитета унутар 28 дана (АУЦ = 0,70), док је прецизност нешто мања када је у питању предикција бактеријемиије (АУЦ = 0.61) и присуства сепсе (АУЦ = 0,74). Анализом предиктивних перформанси за све односе испитиваних серумских биомаркера показано је да поседују потенцијал за предикцију тешких компликација и неповољних исхода фебрилне неутропеније.

#### **Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Резултати који се односе на демографске и клиничке карактеристике испитаника прате податке у литератури. У систематском прегледу литературе (Luman и сарадници., 2014) истакли су женски пол и старије животно доба као факторе ризика за развој фебрилне неутропеније. Старосна дистрибуција испитаника у оквиру ове докторске дисертације са медијаном година старости од 57 година, такође, одговара подацима који се могу наћи у литератури. Подаци у литератури истичу већу учесталост фебрилне неутропеније изазване хемиотерапијом код пацијената са хематолошким малигнитетима (Klastersky и сар., 2004), те је важно напоменути са су у испитивање у оквиру ове докторске дисертације преобладајуће били укључени испитаници са солидним туморима узимајући у обзир да је то доминантна популација пацијената која се лечи на Институту за онкологију и радиологију Србије у коме је спроведено испитивање у оквиру докторске дисертације, али и сви пацијенти са хематолошким малигнитетима (са дијагнозом лимфома и мијелома) код којих је у току периода испитивања постављена дијагноза фебрилне неутропеније према дефинисаним критеријумима за укључење. Анализом вредности ИТТ и ЕЦОГ може се закључити да резултати докторске дисертације у вези са општим стањем и ИТТ прате резултате и закључке из доступне литературе (Wondm и сар., 2025 и Borgeaud и сар., 2024) Извесна одступања која се могу приметити (медијана ИТТ била 22,12 кг/м<sup>2</sup>, а већина испитаника је била очуваног општег стања 80,54 % (ЕЦОГ 0-1)), могу се објаснити преобладањом испитаника са солидним туморима, од којих је 36,91% било без знакова за метастатску болест.

Резултати који се односе на учесталост ФН високог и ниског ризика (дефинисаних према МАСЦЦ скору), као и учесталост и типови документованих инфекција у овим подгрупама, прате податке из литературе. Међу локализованим инфекцијама, код испитаника са највишом учесталашћу детектоване су инфекције гастроинтестиналног тракта (33,33 %), сличне резултате показали су Азерефегне и сар., 2025 анализом најчешћих жаришта инфекције код испитаника са хематолошким малигнитетима и ФН. Слична паралела се може повући у односу на присуство системске инфекције, бактеријемije, сепсе и септичког шика (Азерефегне и сар.,2025).

Претраживањем података из литературе пронађено је да не постоје униформни подаци који се односе на значај примене серумских биомаркера у раној предикцији компликација и неповољних исхода фебрилне неутропеније. Подаци који су доступни углавном потичу из ретроспективних студија и махом на популацији адултних и педијатријских пацијената са хематолошким малигнитетима односно акутним леукемијама. Подаци из проспективних студија код адултних пацијената са солидним туморима који се односе на предиктивну вредност испитиваних биомаркера и њихове перформансе у раној предикцији компликација и неповољних исхода фебрилне неутропеније, махом недостају. У оквиру ове докторске дисертације спроведена је проспективна анализа предиктивних способности испитиваних биомаркера махом на популацији адултних пацијената са солидним туморима и фебрилном неутропенијом. У резултатима је показано да што се тиче већине тешких компликација и неповољних исхода фебрилне неутропеније сви испитивани биомаркери (ЦРП, ПЦТ, албумин и вредност средње запремине тромбоцита) су се показали подједнако ефикасним као МАСЦЦ скор, док је њихова ефикасност у предикцији локализованих инфекција била варијабилна (у зависности од серумског биомаркера и конкретне локализоване инфекције, у неким су се показали ефикаснијим, а у појединим мање ефикасним од МАСЦЦ скор). Што се тиче значаја вредности ЦРП и ПЦТ литературни подаци су хетерогени, ЦРП је углавном испитиван у комбинацији са другим серумским биомаркерима и у том смислу постоји паралела са резултатима у оквиру ове докторске дисертације (Arif T и сар., 2019). Упоредном анализом испитивања које су спровели Torella Esteban и сар (2024). са резултатима ове докторске дисертације, може се рећи да је у популацији испитаника у оквиру докторске дисертације са преобладајућим солидним туморима, ЦРП показао боље предиктивне потенцијале када се ради о најтежој компликацији ФН, сепси (АУЦ=0,82; 95%

ИП 0,71-0,92), у односу на резултате наведеног испитивања. Подаци који се односе на предиктивну способност ПЦТ у популацији пацијента са фебрилном неутропенијом, махом обухватају податке добијене у педијатријској популацији пацијената, док су резултати добијени анализом података у адултној популацији пацијената обухватили популације пацијената са хематолошким малигнитетима, ретроспективне или проспективне анализе на малим узорцима (Shilpakar i sar. 2019, Uys i sar. 2007, Yadav i sar. 2021, □haftari i sar.2021). Албумин као предиктивни биомаркер за компликације и исходе није анализиран у популацији пацијената са ФН кроз проспективна испитивања. Истичу се резултати који се односе на предикцију појаве морталитета (у току епизоде фебрилне неутропеније и унутар 28 дана) приликом чега се предиктивни потенцијал албумина може поредити са предиктивним потенцијалом MAS□□ скорa, док се у случају предикције појаве гастроинтестиналних инфекција показао бољим од МАСЦЦ скорa. У популацији испитаника у оквиру ове докторске дисертације вредности средње запремине тромбоцита показале су потенцијал за предикцију смртог исхода у оквиру епизоде фебрилне неутропеније (АУЦ=0.67, П=0,031). Ови налази корелирају са налазима ретроспективне анализе предиктивног потенцијала параметара крвне слике у којој је од свих анализираних параметара крвне слике, једино је вредност средње запремине тромбоцита показала предиктивни потенцијал за компликације и лоше исход фебрилне неутропеније, посебно у предикцији морталитета унутар 28 дана од почетка фебрилне неутропеније (□hoi и сар., 2022). Резултати докторске дисертације показали су и да истовремена примена свих испитиваних серумских биомаркера и МАСЦЦ скорa поспешује предикцију појаве смртог исхода унутар епизоде фебрилне неутропеније и морталитета унутар 28 дана од почетка фебрилне неутропеније. У литератури су доступни подаци из 2 студије, једне ретроспективне (□ombargiza и сар., 2015) и друге која је била проспективна (Ahn и сар., 2013) у којима је показано да истовремена примена ЦРП и МАСЦЦ скорa, односно ПЦТ и МАСЦЦ скорa може побољшати стратификацију ризика код пацијената са фебрилном неутропенијом када се ради о компликацијама, што корелира са налазима ове дисертације. У актуелној литератури нема података који се односе на утицај истовремене примене серумског албумина односно вредности средње запремине тромбоцита и МАСЦЦ скорa у стратификацији ризика од компликација код пацијената са фебрилном неутропенијом, те резултати ове дисертације приказују и потенцијални значај ових серумских биомаркера у овој примени. Односи биомаркера нису до сада проспективно испитивани када се ради о

предицији компликација и лоших исхода код пацијената са фебрилном неутропенијом. Резултати дисертације показују да односи биомаркера поседују потенцијал за предикцију компликација и лоших исхода фебрилне неутропеније и да су у томе, махом, равноправни са МАСЦЦ скором (вредност средње запремине тромбоцита/албумин односа је супериорнији у предикцији смртог исхода у току фебрилне неутропеније него МАСЦЦ скор).

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

*Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Stojanović M. PCT-to-albumin ratio and CRP-to-albumin ratio as predictors of febrile neutropenia complications: a prospective observational trial. Support Care Cancer 2025;33(4):262. M21a IF 3.4*

*Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Stojanović M. Mean Platelet Volume-to-Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Febrile Neutropenia: An Observational Study. Medicina (Kaunas). 2025; 61(4):601. M21 IF 2.8*

*Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Krstić D, Stojanović M. Serum Albumin as a Prognostic Biomarker for Febrile Neutropenia Outcome and Complications: A Prospective Observational Trial. Clinical Medicine Insights: Oncology 2024;18:11795549241281330. M22 IF 2.1*

*Dimitrijević J, Stojanović M. Prophylaxis and management of chemotherapy-induced febrile neutropenia: the role of myeloid growth factors. MedPodml 2022;73(2):1-5. M52*

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију др Јелене Димитријевић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 07.07.2022.године под бројем: 1322/VII-15 и Етичким одбором Института за онкологију и радиологију Србије од дана 27.04.2022. године дана, под бројем 1184-01.

#### **Г) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација „ Предиктивна вредност серумских биомаркера у процени клиничког исхода фебрилне неутропеније изазване хемиотерапијом код онколошких пацијената “др Јелене Димитријевић као први овакав рад у нашој земљи приказује

свеобухватан осврт на фебрилну неутропенију као једну од најтежих компликација примене хемиотерапије код онколошких пацијената. Према подацима из доступне литературе, нема података о испитивањима о предиктивној вредности биомаркера из крви у раној предикцији компликација, као и процени тока и исхода фебрилне неутропеније развијене током примене хемиотерапије код онколошких пацијената у Србији. Такође, учесталост фебрилних неутропенија са ниским односно високим ризиком од компликација, као и учесталост документованих инфекција, такође, није детаљније испитивана у Србији. У оквиру ове докторске дисертације детаљно су анализирани клиничко-демографске карактеристике пацијената са дијагнозом фебрилне неутропеније, учесталост високо односно нискоризичних фебрилних неутропенија, учесталост документованих инфекција и остале битне клиничке особитости фебрилне неутропеније (исход, приступ у лечењу, примена фактора стимулације раста гранулоцитних колонија и примена антибиотске терапије у лечењу ФН). Први пут су проспективно испитивани неки од биомаркера који су у вези са инфламацијом (серумски албумин и вредност средње запремине тромбоцита) у раној предикцији компликација и неповољних исхода, као односи појединих биомаркера. Резултати ове дисертације могу представљати значајан напредак ка даљој стратификацији ризика код пацијената са фебрилном неутропенијом.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци. Ограничења

испитивања су дефинисана на адекватан начин тако да омогућавају непристрасно тумачење резултата.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Јелене Димитријевић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду 14.04.26

Чланови Комисије:

Ментор:

Проф. др Нина Жигон

Ванредни Проф. др Марко Стојановић

---

Проф. др Марина Никитовић (у пензији)

---

Проф. др Олга Сич

---