

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-МГ, именована је комисија за оцену завршне докторске дисертације под насловом:

„Одређивање прогностичког значаја клиничких, патохистолошких и серумских показатеља инфламације и оксидативног стреса код болесника са мезотелиомом“

Кандидата др Милија Гајић, запослене у Клиници за пулмологију Универзитетског Клиничког центра Србије у Београду. Ментор је Проф. Др Драгана Марић.

Комисија за оцену завршне докторске дисертације именована је у саставу:

1. Доц. др Михаило Стјепановић, доцент Медицинског факултета у Београду
2. Проф. др Људмила Нагорни Обрадовић, професор Медицинског факултета у Београду, у пензији
3. Проф. др Ненси Лалић, професор Медицинског факултета 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 Милије Гајић написана је на укупно 93 стране и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати, дискусија, закључак и референце. У дисертацији се налази укупно 9 табела и 47 слика.

Докторка дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и изјаве о ауторству, истоветности и коришћењу.

У **уводу** је наведена дефиниција, епидемиологија и фактори ризика и молекуларни аспекти настанак малигног мезотелиома плеуре, клиничка презентација као и подела малигног мезотелиома плеуре. Детаљно су наведене дијагностичке процедуре као и терапијски приступи у лечењу уз исходе лечења како у прошлости тако и данас са новим терапијским опцијама. Такође детаљно су приказани могући прогностички фактори у исходу лечења малигног мезотелиома плеуре. Приказан је и детаљан осврт на досадашња сазнања везана за улогу серумских параметара системске инфламације, оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у етиопатогенези и клиничком току малигног мезотелиома плеуре.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања демографских, клиничких, радиографских параметара, примењеног лечења као и исхода лечења код болесника са малигним мезотелиомом плеуре. Такође, испитиван је значај демографских, клиничких, радиографских параметара као и параметара системске инфламације, оксидативног стреса и антиоксидативне заштите као прогностичких фактора код болесника са малигним мезотелиомом плеуре.

У одељку **Материјал и методе** детаљно је наведен план истраживања. Студија је била делом ретроспективна, делом проспективна. Обухватила је све болеснике са патохистолошки потврђеним малигним мезотелиомом плеуре, а који су дијагностиковани и лечени на Клиници за Пулмологију, Универзитетског Клиничког Центра Србије у периоду од 2008. до 2018. године. Болесници су праћени до смртног исхода. Прикупљани су податци о полу, старости, времену и начину поствљања дијагнозе болести, стадијуму болести у моменту постављања дијагнозе, хистолошком типу мезотелиома са одређивањем ПД-Л1 и БАП1 експресије, перформанс статусу, биохемијским параметрима системске инфламације (Ц-реактивни протеин (ЦРП), фибриноген, број леукоцита и тромбоцита као и однос неутрофила и лимфоцита), оксидативног стреса и антиоксидативне заштите (концентрација малондиалдехида (МДА), концентрација тоталног оксидативног статуса (ТОС), ниво супероксид-анјон радикала, концентрација прооксидативно-антиоксидативног баланса (ПАБ), концентрација тоталног антиоксидативног статуса (ТАС), концентрације укупних сулфхидрилних (СХ) група, одређвање активности ензима супероксид-дизмутазе (СОД),

одеђивање статуса ПОН1, раздвајање ЛДХ и ХДЛ субфракције), примењеном терапијском модалитету и постигнутом одговору на лечење. Време до прогресије болести рачунато је од датума започињања терапије до датума обустављања терапије због прогресије болести или смртог исхода, а укупно преживљавање праћено је од датума започињања лечења до смртог исхода.

Код 53 болесника са малигним мезотелиомом плеуре, додатно је учињено ПД-Л1 и БАП1 тестирање да би се испитало да ли ПД-Л1 и БАП1 могу бити предиктивни биомаркери код болесника са мезотелиомом. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншким декларацијом, а одобрена је од стране Етичког комитета, Медицинског факултета, Универзитета у Београду.

У оквиру поглавља материјал и метод наведени су детаљно статистички тестови коришћени у обради 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.

Закључак сажето приказује најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 72 референце.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Одређивање прогностичког значаја клиничких, патохистолошких и серумских показатеља инфламације и оксидативног стреса код болесника са мезотелиомом“, аутора Милије Гајић, констатује се да подударане текста износи 13%. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв.општих места и података што је у складу са чланом 9. Правилника.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата.

Просечна старост болесника била је 67 година, доминантно су били мушког пола. Епителоидни мезотелиом плеуре био је најучесталији хистолошки подтип. Око 2/3 болесника у тренутку постављања дијагнозе било је у I стадијуму болести док је у метастатском стадијуму било 6.7% болесника, доминантно доброг општег стања (ПС 1 и 2). Оперативно је лечено 16.9% болесника. У чак 80% случајева оперативном лечењу је било радикално. Око 2/3 болесника лечено је применом хемиотерапије. Мултимодални третман примењен је у око 12.4% болесника док је ¼ болесника лечена симптоматском терапијом. Хемиотерапија на бази пеметрексед/платине примењена је код 2/3 болесника који нису оперативном третирани. Експресија ПД-Л1 <1% детектована је код 2/3 болесника у узорку од 53 болесника, док је експресија ПД-Л1 ≥10% детектована је код 18.9% болесника. Губитак БАП1 експресије детектована је код 43 (81,1%) пацијената. Експресија ПД-Л1 <1% значајно је учесталија код епителоидног мезотелиома плеуре. Експресија ПД-Л1 <10% је чешћа у раном стадијуму болести ($p=0.50$) и код болесника лечених хемиотерапијом ($p=0.041$). Губитак БАП1 значајно је учесталији у раном стадијуму болести ($p=0.05$). Средње време до прогресије болести (мПФС) било је 7 месеци. Болесници са бифазичним хистолошким подтипом имали су значајно дуже били без прогресије болести (15 месеци, $p<0.001$). Болесници у II стадијуму болести имали су нумерички дуже време до прогресије болести али без статистичке значајности. Болесници у метастатском стадијуму болести били су значајно краће без прогресије болести (2 месеца, $p=0.032$). Болесници који су третирани само оперативном дуже су били без прогресије болести (16 месеци). Хирургија као модалитет лечења значајно утиче време до прогресије болести ($p=0.013$). Опште стање болесника није имало значајан утицај на време до прогресије болести али је уочено да болесници доброг општег стања дуже без прогресије болести. ПД-Л1 и губитак БАП1 нису имали значајан утицај на временски период без прогресије болести. Средње време до прогресије болести код болесника са ПД-Л1 ≥10% је нумерички краће док је код болесника са губитком БАП1 нумерички дуже. Болесници са ПД-Л1 ≥1% и губитком БАП1 експресије имали су дуже време до прогресије болести у поређењу са болесницима са ПД-Л1 ≥10% и губитком БАП1. Болесници са ПД-Л1 ≥1% и очуваном БАП1 експресијом, значајно су имали краће време до прогресије болести. Средње време преживљавања (МОС) износило је 11 месеци. Болесници са бифазичним малигним мезотелиомом плеуре имали су значајно дуже

преживљавање у односу на болеснике са саркоматоидним типом мезотелиома ($p=0.002$). Болесници у раном стадијуму болести имали су значајно дуже преживљавање у односу на болеснике у метастатском стадијуму болести. Болесници лечени мултимодалним третманом имали су значајно дуже преживљавање (28 месеци, $p=0.001$). Оперативно лечење имало је значајни утицај на дужину преживљавања. Болесници доброг општег стања имали су значајно дуже преживљавање. Експресија ПД-Л1 $\geq 1\%$ није имала значајан утицај на преживљавање за разлику од болесника са ПД-Л1 $\geq 10\%$ који су имали нумерички краће преживљавање. Губитак БАП1 експресије није имао значајан утицај на преживљавање али је преживљавање болесника са губитком БАП1 било дуже. Болесници са ПД-Л1 $\geq 1\%$ и губитком БАП1 експресије нису имали значајно дуже преживљавање као и болесници са ПД-Л1 $\geq 10\%$ и губитком БАП1 експресије. Експресија ПД-Л1 и губитак БАП1 експресије нису индикатори једногодишњег преживљавања. Просечне вредности параметара инфламације нису значајно одступале од референтних вредности. Средње вредности параметара оксидативног стреса (супероксид анјон, ИМА, ТОС, МДА, АОПП) биле су у границама референтних вредности изузев ПАБ који је био повишен. Средње вредности антиоксидативне заштите (СОД, СХГ) су у границама референтних вредности изузев ПОН1 који је био повишен а ТАС снижен. На основу добијених резултата може се закључити да су прогностички фактори преживљавања код болесника са малигним мезотелиомом плеуре: хистолошки подтип, стадијум болести, модалитет лечења као и опште стање болесника. Експресија ПД-Л1 и губитак БАП1 нису индикатори једногодишњег преживљавања. Просечне вредности параметара инфламације, оксидативног стреса не одступају значајно од референтних вредности изузев ПАБ и ПОН1 који су повишени док је ТАС снижен.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Клиничкопатолошке карактеристике болесника овог истраживања, изузев стадијума болести, не разликују се од података из литературе где су болесници углавном били у III и IV стадијуму болести док су болесници у овом истраживању у највећем броју случајева били у раном стадијуму болести. Средње време преживљавања болесника у овом истраживању износило је 11 месеци за разлику од студије Пезуто и сарадника у којој је средње време преживљавања 6 месеци као и студије Гханим и сарадника у којој износи 9 месеци. Међутим, у студији Цедрес и сарадника средње време преживљавања износило

је 21.3 месец што је значајно дуже у односу на ово истраживање што се може објаснити тиме да је највећи број болесника био доброг општег стања са епителоидним хистолошким подтипом мезотелиома који према подацима литературе представља позитиван прогностички фактор. Клиничкопатолошке карактеристике болесника овог истраживања које су имале значајан утицај на преживљавање биле су: хистолошки тип, стадијум болести, терапијски модалитет и опште стање болесника. У овом истраживању није уочен значајан утицај пола на преживљавање за разлику од истраживања Пезуто и сарадника који су показали да су жене имале краће укупно преживљавање у односу на мушкарце али то може бити последица значано мањег броја жена које су чиниле ово истраживање. У овом истраживању болесници са бифазичним хистолошким подтипом имали су значајно дуже преживљавање у односу на раније студије у којима су болесници са епителоидним мезотелиомом плеуре имали боље преживљавање. Болесници у раном стадијуму болести (I и II) имали су значајно дуже преживљавање у односу на болеснике у каснијим стадијумима болести (III и IV) што је показано и у ранијим истраживањима. У студији Коллинс и сарадника, средње преживљавање износи 23.8 месеци што је значајно дуже у односу на болеснике овог истраживања што се може објаснити тиме да је већина болесника имала епителоидни хистолошки подтип мезотелиома који се сматра добрим прогностичким фактором. Међутим, Лу и сарадници као и студија Yu и сарадника, показују укупно преживљавање слично резултатима овог истраживања. У овом истраживању болесници који су лечени мулимодалним третманом имали су значајно дуже преживљавање што је показано и у студији Брциц и сарадника. Преживљавање болесника лечених применом хемиотерапије износило је 11 месеци што је слично преживљавању у EMPHACIS студији (12.1 месец). Болесници доброг општег стања имали су значајно дуже преживљавање у односу на болеснике лошијег општег стања што говори да је перформанс статус (ПС) јак прогностички фактор за разлику од резултата Авилес-Салас и сарадника где није показан значајан утицај ПС на преживљавање ($p=0.925$). Клиничкопатолошке карактеристике болесника које су значајно утицале на дужину времена до прогресије болести биле су: хистолошки тип (bifazični, $p<0.001$), оперативни третман, метастатски стадијум болести као негативан прогностички фактор. У различитим истраживањима испитивана је повезаност ПД-Л1 експресије и клиничкопатолошких карактеристика болесника, ОС и ПФС али је јошувек прогностички значај контраверзан. У оквиру овог истраживања код 53 болесника учињена је анализа експресије ПД-Л1 и БАП1. Уочена је повезаност експресије ПД-Л1 и клиничкопатолошких карактеристика болесника (хистолошки

подтип, стадијум болести, терапијски модалитет) али не у свим подгрупама. Болесници са ПД-Л1 <1% имали су чешће епителоидни хистолошки тип мезотелиома ($p=0.033$) док остале карактеристике нису биле значајно повезане са ПД-Л1 експресијом <1%. У студији Илини и сарадника уочена је значајна повезаност ПД-Л1 $\geq 1\%$ и хистолошког типа када је закључено да је код ових болесника учесталији не-епителиодни хистолошки подтип мезотелиома што је такође уочено и у другим истраживањима. У студији Брцић и сарадника, није уочена значајна повезаност између експресије ПД-Л1 и хистолошког подтипа што се могло објаснити различитим вредностима ПД-Л1 (ПД-Л1 „висока експресија“ дефинисана $\geq 10\%$) као и релативно ниском стопом болесника са не-епителиодним хистолошким типом мезотелиома. У овој студији није уочена значајна повезаност ПД-Л1 и преживљавања чак ни у подгрупама али је уочено да су болесници са ПД-Л1 <1% имали нумерички дуже преживљавање за разлику од студије Брцић и сарадника где је у подгрупи је и „ниска експресија“ (<10%) била значајно повезана са преживљавањем ($p < 0.001$, HR 0.39) па је ПД-Л1 експресија наведена као сигнификантни прогностички фактор за преживљавање. У овом истраживању време до прогресије болести износило је 7 месеци и није уочена статистички значајна разлика у односу на ПД-Л1 експресију. Међутим, значајан утицај ПД-Л1 на време без прогресије болести показан је у студији Авилес-Салас и сарадника где је ПФС био 8.7 месеци, у групи ПД-Л1 $\geq 1\%$ 4.9 месеци док је 10.8 месеци био у групи ПД-Л1 <1% ($p=0.008$) док је у подгрупама „висока експресија“ 4.96 месеци и 10.8 месеци у групи „ниска експресија“. Раније студије показују да је БАП1 губитак нуклеарне експресије код болесника са мезотелиомом повезан са лошом прогнозом ($p < 0.05$). Губитак БАП1 нуклеарне експресије је веома специфичан (81-99%) код мезотелиома и одговара резултатима овог истраживања (81.1%). У овом истраживању старост, пол, терапијски модалитет, опште стање болесника нису биле значајно повезане са БАП1 губитком нуклеарне експресије док је стадијум болести био значајно повезан са губитком БАП1 експресије у ранијим стадијумима болести ($p=0.050$). Болесници са БАП1 губитком експресије имали су дуже преживљавање у односу на болеснике са очуваном експресијом што су слични резултати студије Илини и сарадника. У ранијим студијама болесници са ПД-Л1 $\geq 1\%$ и БАП1 очуване експресије имали су лошије преживљавање ($p=0.045$, $p=0.059$) што је нумерички показано и код наших болесника док је време без прогресије болести било значајно краће код болесника са ПД-Л1 $\geq 1\%$ и БАП1 очуване експресије ($p=0.048$). Средња вредност фибриногена износила је 5.9 (3.4-8mgdl) док је у студији Гханиз и сарадника износила 15.8mgdl када је закључено да су болесници са нижим вредностима фибриногена имали

дуже преживљавање и бољи одговор на терапију па се фибриноген сматра независним прогностичким фактором. Средња вредност ЦРП овог истраживања износила је 47.4 (1.2-135mgdl). У студији Грахим и сарадника, вредност ЦРП пратила је вредност фибриногена те је закључено да нормалне вредности ЦРП пре започињања лечења могу бити предиктор бољег одговора на мултимодални третман и радикално оперативно лечење. Различите студије испитивале су параметре оксидативног стреса и антиоксидативне заштите код болесника са мезотелиомом. Сезги и сарадници уочили су да код болесника са мезотелиомом долази до пораста параметара оксидативног стреса (МДА) али и до смањења нивоа antioksidativne антиоксидативне заштите (СОД, калаталза, глутатион пероксидазе. У овом истраживању средња вредност параметара оксидативног стреса (ПАБ) била је повишена док је средња вредност антиоксидативне заштите (ТАС) била снижена.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. Gajić M, Ćeriman Krstić V, Samardžić N, Soldatović I, Glumac S, Jovanović M, Savić M, Stjepanović M, Popević S, Stević R, Čolić N, Lukić K, Milenković V, Milivojević I, Sekulović Radovanović I, Jovanović D. PD-L1 and BAP1 as Prognostic Biomarkers in Malignant Pleural Mesothelioma. Cells. 2026 Jan 19;15(2):183. doi: 10.3390/cells15020183. PMID: 41597257; PMCID: PMC12839189 (M21, ИФ 6.0)

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Милије Гајић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 12.10.2017. под бројем:29/X-8 и Етичким одбором здравствене установе дана 07.05.2026, под бројем 455/20.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Одређивање прогностичког значаја клиничких, патохистолошких и серумских показатеља инфламације и оксидативног стреса код болесника са мезотелиомом“, аутора др Милије Гајић, као прво дуготрајно истраживање на овој групи болесника спроведено у нашој популацији, а такође једно од ретких дуготрајних истраживања на овој групи болесника и у свету, представља оригинални научни допринос у истраживању на пољу малигног мезотелиома плеуре. Ово истраживање је посебно значајно с обзиром да је познато да је малигни мезотелиом плеуре ретка, изузетно агресивна болеста са лошм прогнозом, преживљавањем око 10 месеци и стопом 5-годишњег преживљавања од 5%. У прошлости када су пацијенти лечени хемиотерапијом средње укупно преживљавање за пацијенте са метастатским стадијумом болести било је јако кратко али са открићем нових терапијских опција данас се може говорити о дужем преживљавању и бољем квалитету живота болесника. 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.

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 Милије Гајић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, јун 2026.

Чланови Комисије:

Доц. Др Михаило Стјепановић

Ментор:

Проф. Др Дргана Марић

Проф. Др Људмила Нагорни Обрадовић

Проф. Др Ненси Лалић
